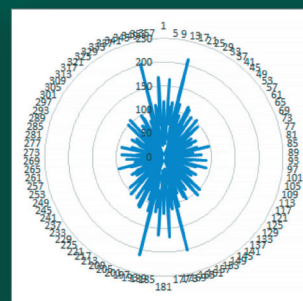
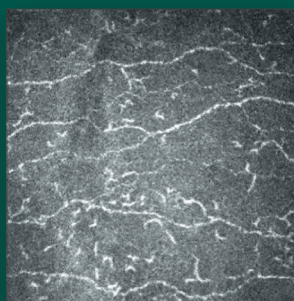
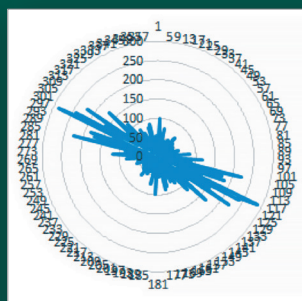
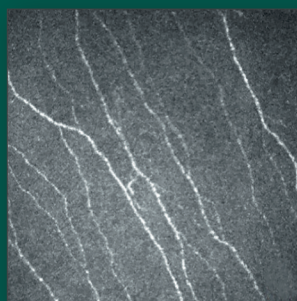


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 4 / Том 20 / 2021



В НОМЕРЕ:

Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 предотвращает глаукомные повреждения у кроликов

Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию

Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок



**МИНИМАЛЬНАЯ
КОНЦЕНТРАЦИЯ
ДЛЯ
ОПТИМАЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

САНТАБРИМ®

бримонидин 0,1%



Снижает ВГД в среднем на 24,6%¹



Обладает двойным механизмом действия²

- снижение образования внутриглазной жидкости;
- усиление оттока внутриглазной жидкости



Оказывает нейропротективное действие и способствует сохранению поля зрения^{3,5,6}



Обладает лучшей переносимостью по сравнению с бримонидином 0,15% и 0,2%^{1,4}



1. Bhatti A., Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: A 6-week randomized trial // Oman journal of ophthalmology. – 2018. – Т. 11. – №. 2. – С. 140. 2. Инструкция по медицинскому применению препарат Сантабрим® 3. В.П.Еричев, С.Ю. Петров и соавт. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы // Клиническая офтальмология. Том 19, №2, 2019, С. 87-92; 4. Cantor L. B. et al. Safety and tolerability of brimonidine purite 0.1% and brimonidine purite 0.15%: a meta-analysis of two phase 3 studies // Current medical research and opinion. – 2009. – Т. 25. – №. 7. – С. 1615-1620. 5. Nitta K. et al. The Effect of Brimonidine 0.1% on Disc Hemorrhage in Primary Open-Angle Glaucoma Patients // Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). – 2020. – Т. 14. – С. 213. 6. Yokoyama Y. et al. Effects of brimonidine and timolol on the progression of visual field defects in open-angle glaucoma: a single-center randomized trial // Journal of glaucoma. – 2019. – Т. 28. – №. 7. – С. 575.


SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

«Национальный журнал глаукома»

Номер 4, том 20, 2021 год

Научно-практический журнал, издаётся с 2002 года.
4 выпуска в год.Журнал публикует статьи по различным исследованиям в области физиологии и патологии внутриглазного давления, а также сопутствующей офтальмопатологии.
ISSN 2078-4104 (print), ISSN 2311-6862 (online).Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационный номер ПИ ФС77-55297 от 04 сентября 2013 г.Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии медицинских наук (119021, Москва г., ул. Россолимо, д. 11, к. А, Б).
Журнал включен в Перечень ВАК Российской Федерации и в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).**Главный редактор** Профессор Еричев В.П.**Заместитель главного редактора**

К.м.н. Антонов А.А.

Ответственный секретарь Михалев А.А.**Члены редколлегии**

Академик РАН, профессор Аветисов С.Э. (Москва)

Профессор Алексеев И.Б. (Москва)

Профессор Алиев А.Г.-Д. (Махачкала)

Профессор Алексеев В.Н. (С.-Петербург)

Член-корр. КазНАН, профессор Ботабекова Т.К. (Казахстан)

Доцент Брежнев А.Ю. (Курск)

Профессор Бржеский В.В. (С.-Петербург)

Член-корр. НАМН, профессор Веселовская З.Ф. (Украина)

Профессор Денис Ф. (Франция)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Профессор Касимов Э.М. оглы (Азербайджан)

Профессор Куроедов А.В. (Москва)

Профессор Курышева Н.И. (Москва)

Профессор Лебедев О.И. (Омск)

Д.м.н. Лоскутов И.А. (Москва)

Академик РАН, профессор Мошетова Л.К. (Москва)

Член-корр. НАМН, профессор Пасечникова Н.В. (Украина)

Профессор Пинто Л.А. (Португалия)

Профессор Страхов В.В. (Ярославль)

Профессор Тигесен Д. (Дания)

Профессор Фламер Дж. (Швейцария)

Профессор Холло Г. (Венгрия)

Приват-доцент Шаарави Т. (Швейцария)

Литературный редактор Волжанин А.В.**Перевод** Михалев А.А.

С предложениями о размещении рекламы звонить по телефону: +7 (917) 541-70-73.

Все рекламные материалы публикуются в соответствии с рекламной политикой журнала.

Охраняется законом РФ №5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года.

Контент распространяется под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Дата выхода журнала: декабрь 2021.

Тираж 1000 экз.

Журнал изготовлен в ООО «Издательство «Апрель».

© «Национальный журнал глаукома», 2021

Адрес редакции:

ФГБНУ «НИИГБ»

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11

Тел.: +7 (916) 113-34-11. E-mail: v.erichev@yandex.ru

http://www.glaucomagjournal.ru

Адрес издательства:

ООО «Издательство «Апрель»

107023 Москва, площадь Журавлева, д. 10, оф. 212.

Тел.: 8 (495) 640-32-24. E-mail: aprilpublish@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Служба печати».

107023, г. Москва, пл. Журавлева, дом 10, оф. 12

Оригинальные статьи*Иомдина Е.Н., Хорошилова-Маслова И.П., Робустова О.В.,**Аверина О.А., Ковалева Н.А., Алиев Г., Редди П.В., Замятнин А.А. мл.,**Скулачев М.В., Сенин И.И., Скулачев В.П.*

Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1

предотвращает глаукомные повреждения у кроликов 3

Еричев В.П., Сурнина З.В., Абдуллаева Э.Х.

Состояние нервных волокон роговицы у пациентов

с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию 17

Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е.

Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного

давления после факоэмульсификации у пациентов

с первичной открытоугольной глаукомой 27

Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А.

Влияние интравитреального введения пролонгированных

кортикостероидов на динамику внутриглазного

давления 38

Гришина Е.Е., Богатырев А.М., Лоскутов И.А.

Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной

меланомой. Причины диагностических ошибок 45

Антонов А.А., Витков А.А., Агаджанян Т.М.

Эффективность и безопасность отечественного дженерика

травопроста в различных режимах терапии первичной

открытоугольной глаукомы 50

Информация для авторов. Подготовка статьи

для публикации в «Национальном журнале глаукома» 57

Фото на обложке:*Слева направо:*

Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 4-я подгруппа).

Сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 3-я подгруппа).

Сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

«National Journal of Glaucoma»
«Natsional'nyi zhurnal glaukoma»

No. 4, Vol. 20, 2021

Medical research and practice journal, published quarterly since 2002.

The journal publishes articles concerning research on physiological and pathological aspects of intraocular pressure and associated ophthalmic pathology. ISSN 2078-4104 (print), ISSN 2311-6862 (online).

Registered in the Federal Service for monitoring communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor) under the number «ПИ ФС77-55297», 04.09.2013.

Founder: Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Eye Diseases" of Russian Academy of Medical Sciences (119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bld. A, B)

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals and Russia's Scientific Electronic Library database.

Editor-in-chief Valeriy P. Eriчев – Professor

Assisting Editor Alexey A. Antonov – Candidate of Medical Sciences

Executive Secretary Alexey A. Mikhalev

Editorial board:

Sergey E. Avetisov – Member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Moscow)

Igor B. Alekseev – Professor (Moscow)

Abdul-Gamid D. Aliev – Professor (Makhachkala)

Vladimir N. Alekseev – Professor (St. Petersburg)

Turgunsul K. Botabekova – Corresponding Member of the Kazakhstan Academy of Sciences, Professor (Kazakhstan)

Andrey Yu. Brezhnev – Associate Professor (Kursk)

Vladimir V. Brzheshkiy – Professor (St. Petersburg)

Zoya F. Veselovskaya – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

Philippe Denis – Professor (France)

Evgeny A. Egorov – Professor (Moscow)

Rasim M. oğlu Qasimov – Professor (Azerbaijan)

Alexandr V. Kuroedov – Professor (Moscow)

Natalia I. Kuryshva – Professor (Moscow)

Oleg I. Lebedev – Professor (Omsk)

Igor A. Loskutov – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

Larisa K. Moshetova – Member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Moscow)

Natalia V. Pasechnikova – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

Luis Abegao Pinto – Professor (Portugal)

Vladimir V. Strakhov – Professor (Yaroslavl)

John Thygesen – Professor (Denmark)

Josef Flammer – Professor (Switzerland)

Gábor Holló – Professor (Hungary)

Tarek Shaarawy – Privat Docent (Switzerland)

Literary Editor Andrey V. Volzhanin

Translation by Alexey A. Mikhalev

Tel. for advertising proposals: +7 (917) 541-70-73.

All advertising materials are published in accordance with the advertising policy.

Protected by the Russian Federal Law RF №5351-1

"On author and Related Rights" dated July 9, 1993.

Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Printed in December 2021.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2021

Editorial Office:

FSBIS "Research Institute of Eye Diseases"

119021, Moscow, 11A Rossolimo str.

Tel.: +7 (916) 113-34-11. E-mail: v.erichev@yandex.ru

<https://glaucomajournal.ru/en/>

Publisher:

LLC «Publishing house «April»

107023, Moscow, 10 Zhuravleva square, office 212

Tel.: +7 (495) 640-32-24. E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by LLC «Print service»

107023, Moscow, 10 Zhuravleva square, office 12

Original articles

Elena N. Iomdina, Inna P. Khoroshilova-Maslova, Olga V. Robustova, Olga A. Averina, Nadezhda A. Kovaleva, Gjumrakch Aliev, V. Prakash Reddy, Andrey A. Zamyatnin, Maxim V. Skulachev, Ivan I. Senin, Vladimir P. Skulachev

Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits 9

Eriчев V.P., Surnina Z.V., Abdullaeva E.H.

The state of the nerve fibers of the cornea in patients with glaucoma who have undergone coronavirus infection 17

Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Pashentsev Ia. E.

Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma..... 27

Khomyakova E.N., Loskutov I.A., Aslan D.A.

Dynamics of intraocular pressure in patients using Intravitreal corticosteroids..... 38

Grishina E.E., Bogatyrev A.M., Loskutov I.A.

Ophthalmic hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors 45

Antonov A.A., Vitkov A.A., Agadzhanyan T.M.

The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma..... 50

Cover photos:

From left to right:

Confocal image of corneal nerves (control group, subgroup 4).

Rose diagram of the vector sum.

Confocal image of corneal nerve fibers (control group, subgroup 3).

Rose diagram of the vector sum.

Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 предотвращает глаукомные повреждения у кроликов

Е.Н. Иомдина¹, И.П. Хорошилова-Маслова¹, О.В. Робустова¹, О.А. Аверина²,
Н.А. Ковалева³, Г. Алиев^{4,5}, П.В. Редди⁶, А.А. Замятнин мл.^{3,7}, М.В. Скулачев⁸,
И.И. Сенин^{3,9}, В.П. Скулачев^{2,3}

¹Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, 105062, Россия;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики, Москва, 119992, Россия;

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт Физико-химической биологии им. Белозерского, Moscow, 119992, Россия;

⁴GALLY International Biomedical Research Consulting LLC, San Antonio, Texas, 78229, USA;

⁵School of Health Science and Healthcare Administration, The University of Atlanta, Johns Creek, USA;

⁶Department of Chemistry, Missouri University of Science and Technology, Rolla, MO 65409, USA;

⁷Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова, Институт молекулярной медицины, Москва, 19991, Россия;

⁸Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, 119991, Россия;

⁹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт Митоинженерии, Москва, 119992, Россия.

Благодарности: Авторы выражают благодарность РФФИ (грант №14-24-00107) за поддержку данного исследования. Авторы также благодарны компании Митотех за поддержку исследования и предоставление SkQ1.

Перепечатывается с разрешения авторов.

Оригинальная статья опубликована: *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 20, 892-901, January 1, 2015.

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Хорошилова-Маслова И.П., Робустова О.В. и др. Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 предотвращает глаукомные повреждения у кроликов. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(4):3-8.

Резюме

Глаукома — основная причина необратимой слепоты в мире. Это заболевание характеризуется апоптозом ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и изменениями поля зрения, что, по-видимому, связано с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Есть основания полагать, что важную роль в патогенезе глаукомы играет митохондриальная дисфункция. Повышенный митохондриальный окислительный стресс в ГКС может лежать в основе или способствовать восприимчивости ГКС к апоптозу. В нашей работе мы (а) разработали модель хронического умеренно повышенного ВГД на кроликах для изучения глаукомы и (б) продемонстрировали эффективность

митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 в качестве инструмента для воздействия на некоторые проявления экспериментальной глаукомы, вызванной серией инъекций гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в переднюю камеру глаза кролика. Показано, что инстилляции 0,25–5 мкМ раствора SkQ1 в течение 6-ти месяцев нормализуют ВГД и гидродинамику глаза, а также предотвращают увеличение толщины хрусталика, сопровождающее развитие экспериментальной глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, модель на кроликах, митохондриально-направленный антиоксидант, восстановление повреждений, SkQ1.

Для контактов:

Владимир Петрович Скулачев, e-mail: skulach@belozersky.msu.ru

Введение

Глаукома — основная причина слепоты и снижения зрения [1]. Это многофакторное глазное заболевание, характеризующееся прогрессирующим повреждением и дегенерацией зрительного нерва, а также выпадениями в поле зрения [2]. Прогрессирующая и необратимая потеря зрения вызвана апоптотической гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Выявлены некоторые важные факторы риска развития глаукомы, наиболее значимым из которых является индивидуально повышенное ВГД [3].

Механизм гибели ГКС при глаукоме до конца не ясен. Было высказано несколько гипотез на этот счет, одна из них заключается в том, что механический стресс, вызванный высоким ВГД, препятствует нормальному кровоснабжению зрительного нерва, а нарушенный кровоток вызывает гипоксию тканей, что может быть пусковым механизмом повреждения ГКС и апоптоза [4, 5]. Действительно, показано, что ГКС особенно чувствительны к системной гипоксической нагрузке [6, 7]. Их гибель выявлена при индуцированной ишемии сетчатки на различных экспериментальных моделях [8, 9]. Анализ экспрессии фактора транскрипции, индуцированного гипоксией, HIF-1 α , синтез которого строго регулируется концентрацией кислорода в клетках и/или активными формами кислорода (АФК), предоставил прямые доказательства того, что в ГКС глаукомных глаз развивается гипоксия, а передача сигналов о гипоксии, вероятно, является одним из механизмов глаукомной нейродегенерации [4].

Множество исследований, направленных на разработку более эффективной терапии глаукомы, стимулировало поиск ее экспериментальных моделей [10, 11]. В работе J. Benozzi, M. Moreno и соавт. [12, 13] показано, что инъекции вязко-эластичного состава в переднюю камеру глаза крысы вызывают стойкое повышение ВГД на срок до шести месяцев

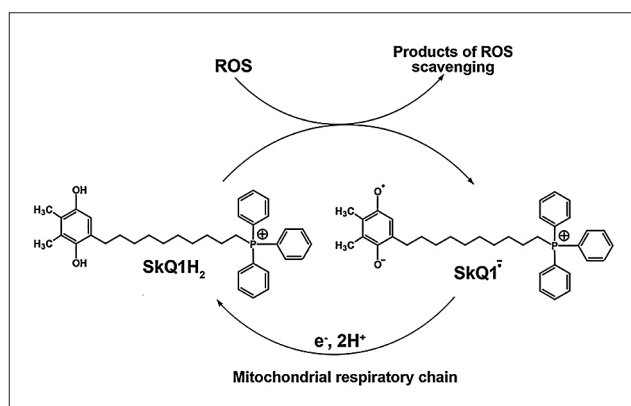


Рис. 1. SkQ1H₂ (редуцированная форма SkQ1) нейтрализует АФК. Это приводит к преобразованию SkQ1H₂ в его полуредуцированную форму (SkQ1^{•-}). Последний восстанавливается дыхательной цепью митохондрий до исходного SkQ1H₂

и приводят к значительному снижению уровня мелатонина в сетчатке, к активации перекисного окисления липидов и снижению резервов антиоксидантной защиты в средах глаза.

Однако в офтальмологии для фармакологического исследования более подходящим биологическим объектом является глаз кролика [14]. Глаз кролика ближе к глазу человека, чем глаз крысы, в частности, по размеру глазного яблока, его внутреннему строению, анатомическим, оптическим, а также биомеханическим и биохимическим параметрам. Объем конъюнктивальной полости и передней камеры кроличьего глаза также ближе к соответствующим параметрам глаза человека. По этой причине для изучения глаукомы мы разработали модель хронического умеренно повышенного внутриглазного давления у кроликов.

Известно, что гипоксия вызывает накопление ROS, которые, как было показано, являются цитотоксичными для ГКС [4]. На мышинной модели глаукомы было обнаружено, что индуцированная гипоксией дисфункция митохондрий связана со смертью ГКС [15–17]. Дисфункция митохондрий увеличивает производство АФК и, как следствие, вызывает гибель клеток из-за апоптоза. Митохондрии являются основными продуцентами АФК [18]. Супероксид — это первичная АФК, образующаяся в митохондриях за счет восстановления молекулярного кислорода (19). Дыхательная цепь в митохондриях является мощным источником супероксида и, следовательно, перекиси водорода как продукта дисмутации супероксида [18–20].

Дополнительные доказательства участия оксидантного стресса в патогенезе глаукомы получены из исследований, демонстрирующих пользу соединений с антиоксидантными свойствами: витамина Е, бримоидина, марганцевого порфирина, астаксантина [16] и тимолола, применяющихся при глаукоме [21].

Недавно была описана группа новых антиоксидантов, нацеленных на митохондрии [22, 23]. Эти соединения избирательно накапливаются митохондриями и регенерируются дыхательной цепью после удаления АФК. В результате их можно использовать в качестве эффективных антиоксидантов в микромолярных и даже наномолярных концентрациях. Высокая эффективность одного из этих соединений, 10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфония (SkQ1) (рис. 1), была подтверждена в экспериментах с искусственными липидными мембранами, изолированными митохондриями и клетками в культуре тканей. Выраженные терапевтические эффекты SkQ1 наблюдались на моделях ишемической патологии сердца, почек и головного мозга, а также на моделях некоторых заболеваний глаз [23–26]. Было показано, что родственный аналог пластохинона на основе родамина SkQR1 облегчает острые бактериальные инфекции, связанные с пиелонефритом [27].

Таблица 1. Влияние инстилляций 5 мкм SkQ1 на показатели глаз с экспериментальной глаукомой у кроликов

Группа	Количество глаз	ВГД (P ₀ , мм рт. ст.)	Коэффициент легкости оттока (C, мм ³ /мин x мм рт.ст.)	Продукция внутриглазной жидкости (F, мм ³)	Коэффициент Беккера (К)	Толщина хрусталика, мм
Контроль	20	17,5±0,6	0,15±0,07	1,19±0,29	110±27	7,30±0,08
Глаукома	10	21,3±1,0*	0,07±0,02*	0,46±0,14*	305±66*	8,30±0,13*
Глаукома+5 мкм M SkQ1	10	17,7±1,0*	0,19±0,04*	1,81±0,48*	96,3±19,0*	7,5±0,2*

Примечание: *p<0.05 для глаз с глаукомой по сравнению с контрольными глазами или для глаз с глаукомой + SkQ1 по сравнению с глазами с глаукомой (строка 2 или 3, соответственно).

В этой статье мы приводим результаты влияния SkQ1 на состояние глаз кроликов с моделью хронического и умеренно повышенного ВГД. Наши данные показывают, что длительные инстилляций SkQ1 нормализуют показатели, нарушенные при экспериментальной глаукоме, которая была индуцирована инъекциями в переднюю камеру вязкоупругого полимера на основе целлюлозы.

Материал и методы

Животные

78 пигментированных кроликов-самцов массой от 2 до 2,5 кг (РНД ООО «Манихино», Московская область, Россия) размещались в кондиционируемом помещении. Животным давали пищу и воду *ad libitum*. Все процедуры по уходу за животными и экспериментальные процедуры соответствовали Положению ARVO по использованию животных в офтальмологических исследованиях и исследованиях зрения.

Модель хронического умеренно повышенного внутриглазного давления

Хроническое умеренно повышенное ВГД вызывали инъекциями 0,15 мкл 2% гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в переднюю камеру правого глаза 24 кроликов. Инъекции проводили под местной анестезией, вызванной инстилляциями 0,5% проксиметакаина (Алкаин, Alcon, США). ГПМЦ вводили дважды в неделю в течение 5 недель. Эти глаза составили группу модели глаукомы. Левые глаза оставались интактными и служили группой контроля.

Для изучения эффективности митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 в общей сложности были использованы 54 кролика. В переднюю камеру обоих глаз этих кроликов дважды в неделю в течение пяти недель вводили 0,15 мкл 2% ГПМЦ. Глазные капли SkQ1 закапывали один раз в день в правый глаз. Инстилляций проводились в течение 6 месяцев. Введение ГПМЦ и лечение SkQ1 было начато одновременно.

Измерение ВГД

ВГД измеряли непосредственно перед первой инъекцией ГПМЦ и закапыванием SkQ1, а затем каждый месяц в течение полугода с помощью тонометра Шиотца. Для исследования гидродинамических параметров водянистой влаги использовали тонограф Глаутест 60 (Россия). Измерения проводились под местной анестезией 0,5% проксиметакаином (Алкаин, Alcon, США).

Ультразвуковая биометрия и биомикроскопия

Аналогичную анестезию использовали для ультразвуковой биометрии, которую проводили с помощью ультразвукового устройства Ангиодин (Россия). Биомикроскопия с щелевой лампой использовалась для мониторинга сред глаза. Фотографирование глазного дна проводили после двух последовательных инстилляций (с интервалом 15 мин) мидриатика (1% мидриастил, Alcon, США) с помощью фундус-камеры Canon (Япония).

Морфология

Через 6 месяцев кроликов выводили из эксперимента с помощью внутривенной инъекции 10 мг/кг кетамина. Глаза энуклеировали и фиксировали с помощью 10% параформальдегида в PBS. Затем обезживали в этиловом спирте, заливали в парафин для последующей подготовки срезов. Поперечные срезы (толщиной 5 мкм) получали с помощью ультрамикротомы, помещали на предметные стекла и окрашивали гематоксилин-эозином [28].

Результаты

Модель глаукомы у кроликов

Среднее исходное значение ВГД для 24 здоровых глаз кроликов (P₀) составляло 15,3±1,7 мм рт.ст. (здесь и ниже указано M±SE). Это совпадает с ранее опубликованными значениями ВГД для здоровых кроликов [29]. Инъекции ГПМЦ привели к повышению ВГД в течение первых двух недель примерно до 20,5±1,4 мм рт.ст. ВГД стабильно держалось на этом

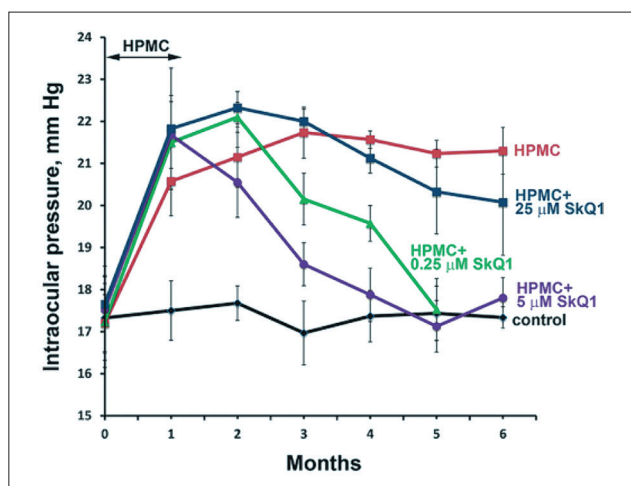


Рис. 2. SkQ1 снижает воздействие вискоэластика ГПМЦ на ВГД глаз кроликов

уровне в течение 6 месяцев. Биометрия глазного яблока показала изменение некоторых анатомо-оптических параметров при развитии экспериментальной глаукомы. В частности, наблюдалось утолщение (набухание) хрусталика и увеличение длины переднезадней оси глазного яблока в среднем на $1,0 \pm 0,3$ мм. Хорошо известно, что состояние дренажной системы глаза оказывает прямое влияние на уровень ВГД. Анализ показателей гидродинамики внутриглазной жидкости в экспериментальных глазах показал их существенное изменение (табл. 1).

После 10 инъекций ГПМЦ величина коэффициента легкости оттока (C) значительно уменьшилась, а коэффициент Беккера ($K=P_0/C$) существенно увеличился, что свидетельствует о нарушении гидродинамики внутриглазной жидкости в экспериментальных глазах. Морфологическое исследование дренажной области выявило значительные расширенные интрасклеральные каналы и водянистые вены, что подтверждает развитие глаукомного поражения. Анализ картины глазного дна показал, что во всех глазах с экспериментальной глаукомой наблюдалась экскавация диска зрительного нерва (ДЗН). В ДЗН при нормальном ВГД сосуды берут начало в центре диска зрительного нерва и имеют прямое направление. В глазах с экспериментальной глаукомой и повышенным ВГД сосуды в нижней части, по-видимому, не берут начало в центре ДЗН, а форма сосудов более извилистая. Для оценки потенциального влияния умеренно повышенного ВГД на задние сегменты глаза было проведено гистологическое исследование. После курса инъекций ГПМЦ выявлены нарушения, характерные для глаукомного повреждения: глубокая экскавация и вакуолярная дегенерация зрительного нерва, потеря ГКС, отслойка пигментного эпителия и слоя палочек и колбочек. Отмечены значительные изменения внутренней пограничной мембраны Эльшнига. Мембрана была тоньше, чем в парных здоровых

глазах, особенно в центральной области ДЗН, где отмечено резкое истончение мембраны и даже полное ее исчезновение. В преламинарном отделе зрительного нерва наблюдались изменения, аналогичные тем, которые характерны для глаукомного процесса. Особенно выраженные процессы вакуолизации выявлены на границе преламинарной области зрительного нерва.

Снижение ВГД с помощью SkQ1

В следующей серии экспериментов было проведено исследование «доза/ответ» для определения эффективной концентрации SkQ1. Были протестированы растворы 50 нМ, 250 нМ, 5 мкМ и 25 мкМ SkQ1. Данные, полученные для трех концентраций SkQ1, показаны на рис. 2. Видно, что закапывание SkQ1 не предотвращает роста ВГД, вызванного инъекциями ГПМЦ. Однако SkQ1 был достаточно эффективным в лечении патологии, вызванной ГПМЦ, в период после курса этих инъекций, то есть после прекращения воздействия на дренажную зону вискоэластика. Потребовалось несколько месяцев для полной нормализации уровня ВГД с помощью 0,25 или 5 мкМ SkQ1. Чем выше была концентрация SkQ1, тем меньше времени для этого требовалось. Однако дальнейшее увеличение концентрации SkQ1 (до 25 мкМ) сильно снижало благоприятный эффект антиоксиданта (рис. 2). Снижение SkQ1 до 0,05 мкМ также было неблагоприятным для лечения глаукомы (не показано).

Результаты, представленные на рис. 2, демонстрируют, что глазные капли с 5 мкМ SkQ1 наиболее эффективно снижают ВГД после прекращения введения вискоэластика. Поэтому в дальнейших экспериментах использовали 5 мкМ SkQ1. Исследования эффективности SkQ1 в нормализации показателей, характеризующих нарушения, вызванные индуцированной глаукомой у кроликов, включали измерение ВГД и гидродинамических параметров всех исследованных глаз кроликов до и через шесть месяцев инстилляций SkQ1 (табл. 1). Через шесть месяцев значение P_0 в глаукомных глазах без инстилляций SkQ1 составило $21,3 \pm 1,0$ мм рт.ст., то есть на 3–4 мм рт.ст. выше исходных значений ($17,5 \pm 0,6$ мм рт.ст.); коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости ($0,07 \pm 0,02$) был снижен по сравнению с исходным уровнем ($0,15 \pm 0,07$) ($p < 0,05$).

Напротив, в глаукомных глазах, получавших лечение (инстилляцию) 5 мкМ SkQ1, ВГД ($17,7 \pm 1,0$ мм рт.ст.) и коэффициент легкости оттока ($0,19 \pm 0,04$) были близки к исходным значениям здоровых глаз (табл. 1). Продукция внутриглазной жидкости, резко сниженная в глаукомных глазах без SkQ1, увеличивалась при использовании SkQ1 (табл. 1). Другой признак экспериментальной глаукомы — увеличение толщины хрусталика — после лечения SkQ1 отсутствовал (табл. 1). Что касается коэффициента Беккера, то он составлял 110 ± 27

в контрольных глазах и 305 ± 66 в глазах с глаукомой. Это значительное увеличение было эффективно устранено в результате курса SkQ (96 ± 19). Похожие тенденции к изменению глубины передней камеры и переднезадней оси были также выявлены после курса инъекций ГПМЦ, но они были статистически недостоверными.

Чтобы оценить потенциальное влияние SkQ1 на структуры заднего полюса, глаукомные глаза были исследованы гистологически. В глазах кроликов, получавших лечение SkQ1, область зрительного нерва была хорошо выражена; Мембрана Эльшнига имела нормальную толщину с хорошо выраженной структурой в преламинарной зоне, в которой отмечалось значительно большая сохранность аксонов и меньшее количество вакуолей по сравнению с глазами контрольной группы, не получавшими SkQ1 (не показано).

Обсуждение

Повышенное ВГД является важным фактором риска развития глаукомы и дегенерации зрительного нерва [2]. Мы представили экспериментальную модель глаукомы на кроликах для фармакологического скрининга потенциальных нейропротекторных агентов. Продемонстрировано, что серия из 10 инъекций ГПМЦ в переднюю камеру глаза кролика в течение 5 недель приводит к умеренному повышению ВГД, которое остается повышенным, по крайней мере, в течение следующих 5 месяцев. В нашей модели закапывание глазных капель, содержащих митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1, нормализовало ВГД, а также некоторые другие показатели экспериментальной глаукомы в пост-инъекционном периоде.

Как и большинство нейродегенеративных заболеваний, механизмы, лежащие в основе глаукомы, трудно изучать на людях. Клинически большинство случаев глаукомы у людей характеризуется хронически повышенным ВГД, структурными изменениями диска зрительного нерва и прогрессирующей потерей зрения [2]. В связи с этим значительные усилия были направлены на разработку и использование животных моделей экспериментальной глаукомы [10]. Эти животные модели широко использовались в различных исследованиях, направленных на поиск препаратов, снижающих ВГД. Однако лишь несколько моделей глаукомы имеют отношение к давно существующим и хроническим факторам глаукомного поражения. Лазерная или ГПМЦ-индуцированная глаукома с повышенным ВГД в течение 6 месяцев и дегенерацией зрительного нерва может развиваться у обезьян, но стоимость фармакологического скрининга с использованием этих животных очень высока [10]. Могут быть полезны модели крыс и мышей с повышенным ВГД до 30 недель, такие как модель окклюзии

с помощью микрогранул или инбредные линии животных [10]. Однако кролики, на наш взгляд, более подходящие для этой цели животные, чем мыши и крысы. Действительно, сейчас кролики — лабораторные животные, наиболее часто используемые фармацевтическими компаниями для тестирования таких лекарств [14].

Полимерные вещества, вязкоэластики, первоначально начали использоваться в качестве протекторов для предотвращения потери эндотелиальных клеток во время имплантации интраокулярной линзы. Barron et al. показали, что вязкоэластики могут значительно повысить послеоперационное ВГД у пациентов [30]. Liesegang et al. обнаружили, что максимальное ВГД у 70 пациентов, которым вводили 2% ГПМЦ во время экстракапсулярной экстракции катаракты, увеличилось до 30 мм рт.ст. [31]. Было продемонстрировано, что вязкие растворы механически ограничивают отток водянистой влаги, вызывая зависящую от вязкости глазную гипертензию [30]. Эти свойства вязкоэластиков были использованы при создании экспериментальной модели глаукомы на кроликах [32]. Было продемонстрировано, что даже однократное введение вязкоэластика в переднюю камеру животных приводило к повышению ВГД [30, 32]. После введения некоторых вязкоэластиков максимальное повышение ВГД (до 50–60 мм рт.ст.) наблюдалось в первые несколько часов, после чего оно постепенно снижалось до исходного уровня (до инъекции) в течение следующих 2–15 дней [32].

В нашем исследовании мы описали модель глаукомы у кроликов, основанную на 10 инъекциях 2% ГПМЦ в переднюю камеру в течение пяти недель. Показано, что это приводит к длительному повышению ВГД до 20–25 мм рт.ст. В результате в зрительном нерве произошли характерные изменения, в том числе деструкция аксонов зрительного нерва и появление многочисленных вакуолей. Мембрана Эльшнига диска зрительного нерва резко истончалась, вплоть до полного ее исчезновения.

Хотя механизм патогенеза глаукомы остается до конца неизвестным, многочисленные исследования показывают, что он определенным образом связан с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и апоптотической гибелью клеток, опосредованной митохондриями [15–17]. Последние данные показывают, что повышенное ВГД может иметь прямое влияние на митохондрии. Исследования на мышях с глазной гипертензией показали расщепление митохондриальных профилей и истощение крист [33]. Кроме того, увеличение ВГД коррелировало с изменениями экспрессии OPA1 и индукцией высвобождения OPA1 из митохондрий. Эти данные дополнительно подтверждают возможную роль митохондриальной дисфункции в связанной с ВГД дегенерацией зрительного нерва при глаукоме.

Мы рассмотрели вопрос о том, участвует ли митохондриальный окислительный стресс в развитии глаукомы. Для этого использовали митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1. В отличие от антиоксидантов, традиционно используемых для лечения глаукомы, SkQ1 специфически накапливается в митохондриях [16]. Как показали наши и некоторые другие исследовательские группы, антиоксидантные свойства SkQ1 обусловлены его прямой активностью по нейтрализации АФК [23, 24, 26, 34]. SkQ1 предотвращает окислительное повреждение митохондрий и проявляет нейропротекторные свойства в клетках сетчатки в условиях окислительного стресса [23–26, 28]

В настоящей работе мы продемонстрировали, что длительные инстилляци SkQ1 приводят к нормализации таких показателей экспериментальной глаукомы, как повышенное ВГД, нарушенный отток и продукция внутриглазной жидкости, увеличение толщины хрусталика и морфологические изменения ГКС. Возможно, благоприятное влияние SkQ1 было связано с направленным улучшением кровоснабжения, нарушенного из-за повышенного ВГД. Более того, SkQ1 может улучшить ситуацию непосредственно в ГКС. Как показали Patten et al. [34], SkQ1 прерывает цепь передачи сигнала, необходимую для активации HIF-1 α митохондриальными АФК. Во введении уже упоминалось, что активация HIF-1 α является симптомом глаукомного поражения ГКС [4]. Другой эффект SkQ1 на нейроны связан с амилоидом- β . Известно, что амилоид- β значительно повышен в тех ГКС глаукомных животных, которые умирают в результате апоптоза. Направленное воздействие на процесс образования и агрегации амилоида- β может эффективно снижать индуцированный глаукомой апоптоз ГКС [35, 36]. В работах нашей группы было обнаружено, что обработка

SkQ1 in vivo снижает концентрацию амилоида- β в коре головного мозга и гиппокампе крыс OXYS, страдающих от постоянного окислительного стресса [37]. Мы также обнаружили, что SkQ1 предотвращает токсический эффект (ингибирование долгосрочной потенциации) амилоида- β , добавленного в срезы гиппокампа [38].

Результаты наших предварительных пилотных экспериментов на кроликах, получавших ГПМЦ, были кратко рассмотрены в работах [25, 28].

Заключение и перспективы

Наши результаты показывают, что митохондриальный антиоксидант SkQ1 оказывает сильный терапевтический эффект на кроличьей модели хронического умеренно повышенного внутриглазного давления. Наши исследования основаны на предположении, что митохондриальный окислительный стресс играет важную роль в глаукоматозном повреждении ГКС, поэтому антиоксиданты типа SkQ1 могут быть перспективными кандидатами для лекарственной терапии глаукомы. Клинические испытания препарата SkQ1 в качестве средства для лечения глаукомы в настоящее время проходят в двух московских центрах.

Сокращения: внутриглазное давление (ВГД); ганглиозные клетки (ГКС); 2-гидроксипропил метилцеллюлоза (ГПМЦ); 10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфониум (SkQ1); активные формы кислорода (АФК)

Литература

Список использованной в работе литературы приведен на странице 14, после оригинального текста статьи.

ORIGINAL ARTICLE

УДК 617.7-073.178-085

<https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-9-15>

Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits

ELENA N. IOMDINA¹, INNA P. KHOROSHILOVA-MASLOVA¹, OLGA V. ROBUSTOVA¹,
OLGA A. AVERINA², NADEZHDA A. KOVALEVA³, GJUMRAKCH ALIEV^{4,5}, V. PRAKASH REDDY⁶,
ANDREY A. ZAMYATNIN JR.^{3,7}, MAXIM V. SKULACHEV⁸, IVAN I. SENIN^{3,9},
VLADIMIR P. SKULACHEV^{2,3}

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119992, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow 119992, Russia;

⁴GALLY International Biomedical Research Consulting LLC, San Antonio, Texas, 78229, USA;

⁵School of Health Science and Healthcare Administration, The University of Atlanta, Johns Creek, USA;

⁶Department of Chemistry, Missouri University of Science and Technology, Rolla, MO 65409, USA;

⁷Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Moscow 119991, Russia;

⁸Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow 119991, Russia;

⁹Lomonosov Moscow State University, Institute of Mitoengineering, Moscow 119992, Russia.

Acknowledgements:

The authors are grateful to RSCF (grant No 14-24-00107) for their funding of this research. The authors are also grateful to Mitotech LLC for supporting this study and providing SkQ1.

Article is reprinted with consent of the authors.

Original article is published in: *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 20, 892–901, January 1, 2015.

For citations: Elena N. Iomdina, Inna P. Khoroshilova-Maslova, Olga V. Robustova, Olga A. Averina, Nadezhda A. Kovaleva, Gjumrakch Aliev, V. Prakash Reddy, Andrey A. Zamyatnin, Maxim V. Skulachev, Ivan I. Senin, Vladimir P. Skulachev. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2015. 20(5); 892-901. <https://doi.org/10.2741/4343>.

Abstract

Glaucoma is the main cause of irreversible blindness worldwide. This disease is characterized by apoptosis of retinal ganglion cells (RGC) and visual field loss that seems to be related to elevated intraocular pressure (IOP). Several lines of evidences have implicated the crucial role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. Increased mitochondrial oxidative stress in RGC may underlie or contribute to susceptibility of RGC to apoptosis. In our work we (i) designed a rabbit model of chronic, moderately elevated IOP for studying glaucoma

and (ii) demonstrated efficacy of mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 as a tool to reverse several traits of experimental glaucoma induced by a series of injections of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) to the anterior chamber of the rabbit eye. It is shown that 6 months instillations of drops of 0.25–5 μM solution of SkQ1 normalize IOP and eye hydrodynamics and abolish an increase in lens thickness that accompanies glaucoma.

KEYWORDS: Glaucoma, Rabbit Model, Mitochondria-Targeted Antioxidant, Reversal Of Lesions, SkQ1

Corresponding author:

Vladimir P. Skulachev, e-mail: skulach@belozersky.msu.ru

Introduction

Glaucoma is a leading cause of blindness and visual impairment [1]. It is a multifactorial ocular disease characterized by progressive damage to and degeneration of the optic nerve and visual field loss [2]. The progressing and irreversible loss of vision is caused by the apoptotic death of retinal ganglion cells (RGC). Some of the important risk factors of glaucoma development have been identified, the most important being elevated IOP [3].

The exact mechanism of RGC death in glaucoma is not obvious. Several hypotheses concerning the mechanism of RGC death have been suggested. One of them consists in that mechanical compression caused by high IOP hinders normal blood supply to the optic nerve, and irregular blood flow causes a tissue hypoxia, which may be the triggering mechanism of RGC damage and apoptosis [4, 5]. Indeed, RGC have been reported to be particularly sensitive to systemic hypoxic challenge [6, 7]. RGC death has been found to occur in many different models of induced retinal ischemia [8, 9]. The analysis of the expression of a hypoxia-induced transcription factor, HIF-1, whose synthesis is tightly regulated by cellular oxygen concentration and/or reactive oxygen species (ROS), provided direct evidence that hypoxia occurs in RGC of glaucomatous eyes, and hypoxic signaling is likely one of the pathogenic mechanisms involved in glaucomatous neurodegeneration [4].

A great number of studies focused on the improvement of glaucoma therapy have stimulated a search for animal models of experimental glaucoma [10, 11]. J. Benozzi, M. Moreno and coworkers have reported [12, 13] that injections of a viscoelastic material into the anterior chamber of the rat eye caused persistent IOP increase for up to six months and led to a significant drop in the level of melatonin in the retina, the activation of lipid peroxidation, and a decrease in antioxidant protection reserve in the eye media.

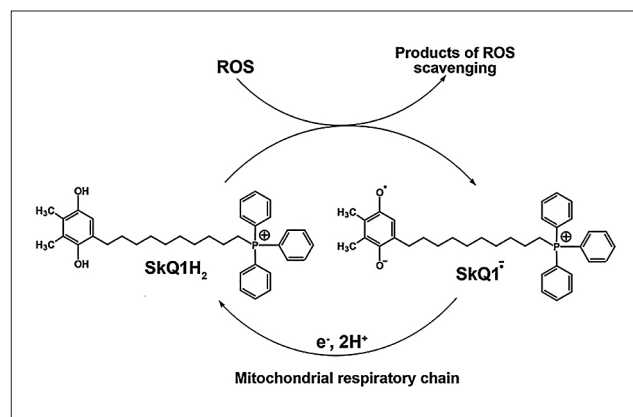


Fig. 1. SkQ1H₂ (reduced form of SkQ1) scavenges ROS. This results in conversion of SkQ1H₂ to its semireduced form (SkQ1^{•-}). The latter is reduced by mitochondrial respiratory chain to initial SkQ1H₂

However, for ophthalmic pharmacological investigation, the rabbit eye is a more appropriate biological object [14]. The rabbit eye is closer to the human eye than the eye of the rat, in particular, the size of the eyeball, its internal structure, anatomical, optical, as well as biomechanical and biochemical parameters. Further, the conjunctiva cavity volume of the rabbit eye corresponds to this parameter of the human eye. For this reason, we developed a rabbit model of chronic, moderately elevated intraocular pressure for studying glaucoma.

Hypoxia causes accumulation of ROS, which have been shown to be cytotoxic to RGC [4]. It was found that a hypoxia-induced mitochondrial dysfunction is associated with RGC death in a mouse model of glaucoma [15–17]. Mitochondrial dysfunction increases ROS production and as a consequence causes cell death due to apoptosis. Mitochondria are major producers of ROS [18]. Superoxide is the primary ROS formed within mitochondria by the reduction of molecular oxygen [19]. The respiratory chain in mitochondria is a powerful source of superoxide and consequently hydrogen peroxide as a product of superoxide dismutation [18–20].

Further evidence for oxidative stress being implicated in the pathogenesis of glaucoma comes from studies demonstrating a benefit from compounds with antioxidant properties: vitamin E, Brimonidine, manganese porphyrin, astaxanthin [16], and timolol [21].

Recently, a group of new antioxidants that are targeted to mitochondria was described [22, 23]. These compounds are selectively accumulated by mitochondria and are regenerated by the respiratory chain after scavenging of ROS. As a result, they can be used as effective antioxidants at micromolar and even nanomolar concentrations. High efficiency of one of these compounds, 10-(6'-plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium (SkQ1) (Figure 1), was confirmed in experiments with artificial lipid membranes, isolated mitochondria, and cells in culture. Pronounced therapeutic effects of SkQ1 were observed in models of ischemic pathology of heart, kidney, and brain and also in models of some eye diseases [23–26]. A related rhodamine-based plastoquinone analogue SkQR1 was shown to alleviate the acute bacterial infections associated with pyelonephritis [27].

In this paper, we report our findings of the effect of SkQ1 on a rabbit model of chronic and moderately-elevated IOP. Our data suggest that SkQ1 reverses experimental glaucoma which was induced by injection of a viscoelastic cellulose-derived polymer HPMC.

Material and Methods

Animals

78 male pigmented rabbits weighing 2 to 2.5 kg (RND Company “Manikhino”, Moscow region, Russia) were housed in an air-conditioned room. The animals were given food and water ad libitum. All animal care

Table 1. Drops of 5 μM SkQ1 reserved experimental glaucoma in rabbits

Group	Number of eyes	IOP (P_0 , mm Hg)	Total humor outflow (C, $\text{mm}^3/\text{min} \times \text{mm Hg}$)	Humor production (F, mm^3)	Bekker's coefficient (K)	Lens thickness, mm
Control	20	17,5 \pm 0,6	0,15 \pm 0,07	1,19 \pm 0,29	110 \pm 27	7,30 \pm 0,08
Glaucoma	10	21,3 \pm 1,0*	0,07 \pm 0,02*	0,46 \pm 0,14*	305 \pm 66*	8,30 \pm 0,13*
Glaucoma+5 μM SkQ1	10	17,7 \pm 1,0*	0,19 \pm 0,04*	1,81 \pm 0,48*	96,3 \pm 19,0*	7,5 \pm 0,2*

Note: * $p < 0.05$ for the eyes with glaucoma vs. control eyes or for eyes with glaucoma + SkQ1 vs. glaucoma eyes (line 2 or 3, respectively).

and experimental procedures were in accordance with the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research.

Chronic, moderately elevated intraocular pressure model

Chronic, moderately elevated intraocular pressure was induced by injections of 0.15 μl 2% of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in the anterior chamber of the right eye of 24 rabbits. This was done under local anesthesia produced using 0.5% alcain (Alcon). HPMC was injected twice per week for 5 weeks. The left eye remained as the untreated control. This group of rabbits was used for developing the glaucoma model. A total of 54 rabbits were used for the study of the efficacy of mitochondria-addressed antioxidant SkQ1. An injection of 0.15 μl 2% HPMC was made to the anterior chamber of both eyes of these rabbits twice a week for five weeks. SkQ1 eye drops were instilled once a day in the right eye. Instillations were performed during a 6 month period. Treatments with HPMC and SkQ1 were started simultaneously.

IOP measure

The IOP was measured just before the first HPMC injection and SkQ1 instillation and then every month during half a year, using a Schmitz tonometer. A Glautest 60 tonograph (Russia) was used to study of the hydrodynamic parameters of the aqueous humor. Measurements were done under local anesthesia with 0.5% alcain.

Ultrasonic biometry and biomicroscopy

The same local anesthesia was used for ultrasound biometry using an Angiodin ultrasound computer ophthalmoscope (Russia). Slit lamp biomicroscopy was used for monitoring of the eye media. Photographs of the eye fundus were made after two consecutive instillations (with 15 min interval) of mydriatic (1% Mydriacil, Alcon), using a Canon fundus camera (Japan).

Morphology

After the six month period, the rabbits were anesthetized and sacrificed with a lethal intravenous injection of 10 mg/kg ketamine. Each eye was enucleated and post-fixed by immersion in 10% paraformaldehyde in PBS. Subsequently, they were dehydrated in ethyl alcohol and embedded as a cross section in paraffin for sectioning. Cross sections (thickness, 5 μm) were cut on an ultra-microtome, mounted on glass slides, and stained with hematoxylin-eosin [28].

Results

Rabbit glaucoma model

The mean baseline IOP value for 24 healthy rabbit eyes (P_0) was 15.3 \pm 1.7 mm Hg (here and below, $M \pm SE$ is indicated). This coincides with previously published values for healthy rabbits [29]. HPMC resulted in IOP elevation during first two weeks to approximately 20.5 \pm 1.4 mm Hg. This IOP proved to be stable at this level over 6 months. Eyeball biometry demonstrated a change in some anatomical and optical parameters during the development of experimental glaucoma. In particular, the development of induced glaucoma is accompanied by thickening (swelling) of the lens and an increase in anterior-posterior length of the eyeball by an average of 1 \pm 0.3 mm. It is well established that the drainage system of the eye is responsible for controlling IOP. The analysis of flow values in experimental eyes showed changes in aqueous humor dynamics (Table 1).

After 10 injections of HPMC, the estimated total outflow facility (C) significantly decreased. The Bekker's coefficient ($K = P_0/C$) strongly increased. These results reveal a violation of hydrodynamics of intraocular fluid in the eyes. Morphological study of the drainage area revealed significantly enhanced intrascleral channels and watery veins that confirm the development of a glaucomatous damage. Fundus pattern analysis showed that in all eyes with experimental glaucoma optic nerve excavation was observed. In the optic disk

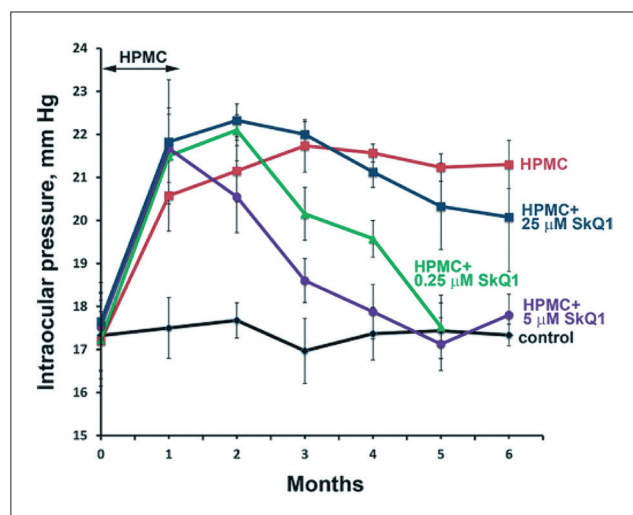


Fig. 2. SkQ1 reverses effect of viscoelastic HPMC on IOP in rabbit eyes.

of the eye with normal IOP, the vessels appear to originate from the center of the optic disk and have straight directions. In experimental glaucoma eyes with elevated IOP, the inferior vessels do not appear to originate at the center of the optic disk and the directions of the vessels are more tortuous. To assess the potential effect of moderately elevated IOP on the posterior eye segments, histological studies were performed. Evidence of glaucomatous damage was obtained in the HPMC-treated eyes: i.e. deep excavation and vacuolar degeneration of the optic nerve, RGS loss, and the detachment of pigment epithelium and the layer of rods and cones. Significant changes in Elschnig's inner limiting membrane were noted. The membrane was thinner in comparison to healthy eyes, especially in the central area of the optic disk where there was a sharp thinning of the membrane and even its complete disappearance. Changes similar to those typical for glaucomatous process were observed in the optic nerve prelaminar compartment. Especially pronounced vacuolization processes were revealed on the border of the prelaminar area of the optic nerve.

IOP lowering by means of SkQ1

In next series of experiments, a dose/response study was performed to determine the effective dose of SkQ1. Solutions of 50 nM, 250 nM, 5 μ M, and 25 μ M SkQ1 were tested. The data for three SkQ1 concentrations are shown in Figure 2. It is seen that SkQ1 instillation does not prevent IOP increase caused by HPMC injections. However, SkQ1 was quite effective in reversing the HPMC-induced pathology in the post-HPMC period, i.e. when the viscoelastic treatment ceased. Several months were needed to completely normalize the IOP level by 0.25 or 5 μ M SkQ1, the higher the SkQ1 concentration the lower the time required. Further increase in the SkQ1 concentration (up to 25 μ M)

strongly decrease the favorable effect of the antioxidant (Figure 2). Lowering SkQ1 to 0.05 μ M was also unfavorable for the treatment of glaucoma (not shown).

The results of Figure 2 demonstrate that eye drops with 5 μ M of SkQ1 most effectively reverse IOP elevation. Therefore, 5 μ M SkQ1 was used in further experiments. Studies of SkQ1 efficacy in reversal of the symptoms of experimental glaucoma in rabbits included the measurement of IOP and hydrodynamic parameters of all examined rabbit eyes before and after six months of instillation of SkQ1 (Table 1). After six months, the P_0 value in glaucoma eyes without SkQ1 instillations was 21.3 ± 1.0 mm Hg, i.e. 3–4 mm Hg above baseline values (17.5 ± 0.6); the total humor outflow facility coefficient (0.07 ± 0.02) was reduced compared with the initial level (0.15 ± 0.07) ($p < 0.05$). In contrast, in glaucomatous eyes treated with 5 μ M SkQ1, the IOP (17.7 ± 1.0) and total outflow coefficient (0.19 ± 0.04) were similar to the baseline values for healthy eyes (Table 1). Humor production was dramatically decreased in glaucomatous eyes without SkQ1 and increased with SkQ1 (Table 1). Another typical trait of glaucoma, increase in lens thickness, disappeared after SkQ1 treatment (Table 1). As to Bekker's coefficient, it was 110 ± 27 in control eyes and 305 ± 66 in glaucoma eyes. This huge effect was completely abolished by SkQ (96 ± 19). A similar tendency seemed to be inherent in changes in the anterior chamber depth and anterior posterior axis, but the effect of HPMC was too small to be statistically valid. To assess the potential effect of SkQ1 on the posterior segments, glaucomatous eyes were analyzed histologically. In rabbit eyes treated with SkQ1, the area of the optic nerve was well expressed; the Elschnig's membrane had the normal thickness with well-defined structure in the septum of the prelaminar area. Significantly greater preservation of axons in the prelaminar area and fewer vacuoles compared with the SkQ1-nontreated control were noted (not shown).

Discussion

Elevated IOP is the important risk factor of glaucoma development and degeneration of the optic nerve [2]. Here we describe a suitable experimental rabbit model of glaucoma for pharmacological screening of potential neuroprotective agents. We demonstrated that a series of 10 injections of HPMC into the anterior chamber of rabbit eyes during 5 weeks leads to a moderate elevation of IOP, which remains increased for at least next 5 months. In our model, instillations of eye drops containing the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reversed the increase in IOP as well as some other symptoms of glaucoma.

Like most neurodegenerative diseases, the mechanisms underlying glaucoma are difficult to study in humans. Clinically, most cases of glaucoma in humans are characterized by chronic elevated IOP, structural changes in the optic disc, and a progressive loss of

vision [2]. Thus, considerable effort has been directed toward the development and use of animal models of experimental glaucoma [10]. These animal models have been widely used in various studies that aimed to find IOP-decreasing drugs. However, only a few models of glaucoma are relevant to long-existing and chronic glaucomatous destruction factors. Laser-or HPMC-induced glaucoma with 6 months elevated IOP and optic nerve degeneration can be produced in monkeys, but the cost of pharmacological screening using these animals is very high [10]. Rat and mouse models with up to 30 weeks of elevated IOP, such as the “microbeads occlusion model” or inbred animal strains, may be useful [10]. However, rabbits, rather than mice and rats, are more appropriate animals for this purpose. Indeed, rabbits are now a common animal used by pharmaceutical companies to test such drugs [14].

Polymeric substances, viscoelastics, were originally introduced as protective agents to prevent endothelial cell loss during intraocular lens implantation. Barron et al. showed that viscoelastics can significantly increase postoperative IOP in patients [30]. Liesegang et al. found that the maximum IOP of 70 patients who were given 2% HPMC during extracapsular cataract extraction increased by up to 30 mm Hg [31]. It has been demonstrated that viscous solutions mechanically restrict outflow of aqueous humor, causing viscosity-dependent ocular hypertension [30]. These properties of viscoelastics were used for creation of an experimental glaucoma model in rabbits [32]. It was demonstrated what even a single injection of viscoelastics into anterior chamber of animals led to IOP elevation [30, 32]. After injection of some viscoelastics, maximum IOP (up to 50–60 mm Hg) increase was observed in the first few hours, after which it gradually decreased to the pre-injection level during the next 2–15 days [32].

In our study, we described a rabbit glaucoma model that is based on 10 injections of 2% HPMC during five weeks. It was shown that this procedure leads to a long-lasting IOP elevation of up to 20–25 mm Hg. Characteristic changes occurred in the optic nerve, including destruction of the optic nerve axons and appearance of numerous vacuoles. The Elschnig’s membrane of the optic disc become dramatically thinner, up to complete disappearance of this membrane.

While the exact mechanism of the glaucoma pathogenesis remains unknown, numerous studies suggest it is somehow linked to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and a mitochondria-mediated apoptotic cell death [15–17]. Recent evidence shows that elevated IOP may have a direct impact on mitochondria. Studies in mice subjected to ocular hypertension have shown fission of long mitochondrial profiles and depletion of cristae [33]. In addition, increase in IOP correlated with changes OPA1 expression and induction of OPA1 release from mitochondria. These findings further substantiate the possible role of mitochondrial dysfunction in pressure-related glaucomatous optic nerve degeneration.

We addressed the question of whether mitochondrial oxidative stress is involved in development of glaucoma. To this end, mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 was used. In contrast to antioxidants traditionally used to treat glaucoma, SkQ1 specifically accumulates in mitochondria [16]. As shown by our and some other groups, the antioxidant properties of SkQ1 are due to its direct ROS scavenging activity [23, 24, 26, 34]. SkQ1 prevents oxidative damage to mitochondria and exhibits neuroprotective properties in retinal cells under condition of oxidative stress [23–26, 28].

In the present work, we demonstrated that long-term instillations of SkQ1 showed complete reversal of such glaucomatous symptoms as increased IOP, decreased humor outflow and humor production, elevation of lens thickness, and morphological changes of RGS. Perhaps, the favorable influence of the SkQ1 was associated with improved blood supply to the area damaged by elevated intraocular pressure. Moreover, SkQ1 may improve the situation directly in RGS. As shown by Patten et al. [34], SkQ1 interrupts a signal transmission chain required to activate HIF-1 by mitochondrial ROS. It was already mentioned in the Introduction that HIF-1 α activation is a symptom of a glaucomatous state in RGS [4]. Another effect of SkQ1 on neurons is related to amyloid- β . It is known that amyloid- β is strongly increased in those RGS of glaucomatous animals that are dying by means of apoptosis. Targeting the amyloid- β formation and aggregation pathway can effectively reduce glaucoma-induced apoptosis of RGC [35, 36]. It was found in our group that in vivo SkQ1 treatment lowers concentration of amyloid- β in the brain cortex and hippocampus of OXYS rat suffering from permanent oxidative stress [37]. We also found that SkQ1 prevents a toxic effect (inhibition of long-term potentiation) of amyloid- β added to hippocampus slices [38].

Results of our preliminary pilot experiments on HPMC-treated rabbits were shortly reviewed in [25, 28].

Conclusions and Outlook

Our results indicate that mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 shows a strong therapeutic effect on the rabbit model of chronic, moderately elevated intraocular pressure, suggesting that the mitochondrial oxidative stress plays an important role in the glaucomatous RGS damage, so the SkQ1-type antioxidants may be a promising drug candidate for the treatment of glaucoma. Clinical trials for the SkQ1 treatment of glaucoma are currently in progress in two of the Moscow hospitals.

Abbreviations: intraocular pressure (IOP); retinal ganglion cells (RGC); 2-hydroxypropyl methylcellulose (HPMC); 10-(6'-plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium (SkQ1); reactive oxygen species (ROS)

References

- Quigley HA, AT Broman: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 90, 262-267 (2006)
DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
- Quigley HA: Glaucoma: macrocosm to microcosm the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, 2662-2670 (2005)
DOI: 10.1167/iovs.04-1070
- Leske MC, A Heijl, L Hyman, B Bengtsson, L Dong, Z Yang: Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 114, 1965-1972 (2007)
DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016
- Tezel G, MB Wax: Hypoxia-inducible factor 1alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 122, 1348-1356 (2004)
DOI: 10.1001/archophth.122.9.1348
- He Z, AJ Vingrys, JA Armitage, J BV Bui: The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 94, 133-149 (2011)
DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x
- Cioffi GA: Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 45, S325-S331 (2001)
DOI: 10.1016/S0039-6257(01)00199-0
- Osborne NN, J Melena, G Chidlow, JPM Wood: A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 85, 1252-1259 (2001)
DOI: 10.1136/bjo.85.10.1252
- Lafuente MP, MP Villegas-Perez, I Selles-Navarro, S Mayor-Torroglosa, JM De Imperial, M Vidal-Sanz: Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severity and duration depends on the duration of the insult. *Neuroscience* 109, 157-168 (2002)
DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00458-4
- Adachi M, K Takahashi, M Nishikawa, H Miki, M Uyama: High intraocular pressure-induced ischemia and reperfusion injury in the optic nerve and retina in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234, 445-451 (1996)
DOI: 10.1007/BF02539411
- Bouhenni RA, J Dunmire, A Sewell, DP Edward: Animal Models of Glaucoma. *J Biomed Biotech* 2012, 692609 (2012)
DOI: 10.1155/2012/692609
- Urcola JH, M Hernandez, E Vecino: Three experimental glaucoma models in rats: Comparison of the effects of intraocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Exp Eye Res* 83, 429-437 (2006)
DOI: 10.1016/j.exer.2006.01.025
- Benozzi J, LP Nahum, JL Campanelli, RE Rosenstein: Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43, 2196-2200 (2002)
- Moreno MC, J Campanelli, P Sande, DA Saenz, MISK Sarmiento, RE Rosenstein: Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Rad Biol Med* 37, 803-812 (2004)
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001
- York M, W Steiling: A critical review of the assessment of eye irritation potential using the Draize rabbit eye test. *J Appl Toxicol* 18, 233-240 (1998)
DOI: 10.1002/(SICI)1099-1263(199807/08)18:4<233::AID-JAT496>3.0.CO;2-Y
- Abu-Amero KK, J Morales, TM Bosley: Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47, 2533-2541 (2006)
DOI: 10.1167/iovs.05-1639
- Chrysostomou V, F Rezanian, IA Trounce, JG Crowston: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 13, 12-15 (2013)
DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.008
- Lee D, KY Kim, YH Noh, S Chai, JD Lindsey, MH Ellisman, RN Weinreb, WK Ju: Brimonidine Blocks Glutamate Excitotoxicity-Induced Oxidative Stress and Preserves Mitochondrial Transcription Factor A in Ischemic Retinal Injury. *PLoS One* 7, e47098 (2012)
DOI: 10.1371/journal.pone.0047098
- Skulachev VP: Functions of mitochondria: from intracellular power stations to mediators of a senescence program. *Cell Mol Life Sci* 66, 1785-1793 (2009)
DOI: 10.1007/s00018-009-9183-6
- Skulachev VP: Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms. *Mol Aspects Med* 20, 139-184 (1999)
DOI: 10.1016/S0098-2997(99)00008-4
- Korshunov SS, VP Skulachev, AA Starkov: High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 416, 15-18 (1997)
DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01159-9
- Izzotti A, SC Sacca, B Di Marco, S Penco, AM Bassi: Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course. *Eye (Lond)* 22, 445-453 (2008)
DOI: 10.1038/sj.eye.6702737
- Kelso GF, CM Porteous, CV Coulter, G Hughes, WK Porteous, EC Ledgerwood, RA Smith, MP Murphy: Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties. *J Biol Chem* 276, 4588-4596 (2001)
DOI: 10.1074/jbc.M009093200
- Skulachev VP: Cationic antioxidants as a powerful tool against mitochondrial oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 441, 275-279 (2013)
DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.063
- Antonenko YN, AV Avetisyan, LE Bakeeva, BV Chernyak, VA Chertkov, LV Domnina, OY Ivanova, DS Izyumov, LS Khailova, SS Klshin, GA Korshunova, KG Lyamzaev, MS Muntyan, OK Nepryakhina, AA Pashkovskaya, OY Pletjushkina, AV Pustovidko, VA Roginsky, TI Rokitskaya, EK Ruuge, VB Saprunova, II Severina, RA Simonyan, IV Skulachev, MV Skulachev, NV Sumbatyan, IV Sviryayeva, VN Tashlitsky, JM Vassiliev, MY Vyssokikh, LS Yaguzhinsky, AA Zamyatnin Jr, VP Skulachev: Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Mosc)* 73, 1273-1287 (2008)
DOI: 10.1134/S0006297908120018
- Skulachev VP, VN Anisimov, YN Antonenko, LE Bakeeva, BV Chernyak, VP Eriichev, OF Filenko, NI Kalinina, VI Kapelko, NG Kolosova, BP Kopnin, GA Korshunova, MR Lichinitser, LA Obukhova, EG Pasyukova, OI Pisarenko, VA Roginsky, EK Ruuge, II Senin, II Severina, MV Skulachev, IM Spivak, VN Tashlitsky, VA Tkachuk, MY Vyssokikh, LS Yaguzhinsky, DB Zorov: An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim Biophys Acta* 1787, 437-461 (2009)
DOI: 10.1016/j.bbabi.2008.12.008
- Skulachev MV, YN Antonenko, VN Anisimov, BV Chernyak, DA Cherepanov, VA Chistyakov, MV Egorov, NG Kolosova, GA Korshunova, KG Lyamzaev, EY Plotnikov, VA Roginsky, AY Savchenko, II Severina, FF Severin, TP Shkurat, VN Tashlitsky, KM Shidlovsky, MY Vyssokikh, AA Zamyatnin Jr, DB Zorov, VP Skulachev: Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets* 12, 800-826 (2011)
DOI: 10.2174/138945011795528859
- Plotnikov EY, MA Morosanova, IB Pevzner, LD Zorova, VN Mansikh, NV Pulkova, SI Galkina, VP Skulachev, DB Zorov: Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants in an acute bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, E3100-E3108 (2013)
DOI: 10.1073/pnas.1307096110
- Neroev VV, MM Archipova, LE Bakeeva, A Fursova, EN Grigorian, AY Grishanova, EN Iomdina, ZN Ivashchenko, LA Katargina, IP Khoroshilova-Maslova, OV Kilina, NG Kolosova, EP Kopenkin, SS Korshunov, NA Kovaleva, YP Novikova, PP Philippov, DI Pilipenko, OV Robustova, VB Saprunova, II Senin, MV Skulachev, LF Sotnikova, NA Stefanova, NK Tikhomirova, IV Tsapenko, AI Shchipanova, RA Zinovkin, VP Skulachev: Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 4. Age-related eye disease. SKQ1 returns vision to blind animals. *Biochemistry (Mosc)* 73, 1317-1328 (2008)
DOI: 10.1134/S0006297908120043
- Sasaoka M, T Taniguchi, M Shimazawa, N Ishida, A Shimazaki, H Hara: Intravitreal injection of endothelin-1 caused optic nerve damage following to ocular hypoperfusion in rabbits. *Exp Eye Res* 83, 629-637 (2006)
DOI: 10.1016/j.exer.2006.03.007

30. Barron BA, M Busin, C Page, DR Bergsma, HE Kaufman: Comparison of the effects of Viscoat and Healon on postoperative intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 100, 377-384 (1985)

31. Liesegang TJ, WM Bourne, DM Ilstrup: The use of hydroxypropyl methylcellulose in extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 102, 723-726 (1986)

32. Zhu MD, FY Cai: Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Aust N Z J Ophthalmol* 20, 225-234 (1992)
DOI: 10.1111/j.1442-9071.1992.tb00944.x

33. Ju WK, KY Kim, JD Lindsey, M Angert, KX Duong-Polk, RT Scott, JJ Kim, I Kukhmasov, MH Ellisman, GA Perkins, RN Weinreb: Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 4903-4911 (2008)
DOI: 10.1167/iovs.07-1661

34. Patten DA, VN Lafleur, GA Robitaille, DA Chan, AJ Giaccia, DE Richard: Hypoxia-inducible factor-1 activation in nonhypoxic conditions: the essential role of mitochondrial-derived reactive oxygen species. *Mol Biol Cell* 21, 3247-3257 (2010)
DOI: 10.1091/mbc.E10-01-0025

35. Guo L, TE Salt, V Luong, N Wood, W Cheung, A Maass, G Ferrari, F Russo-Marie, AM Sillito, ME Cheetham, SE Moss, FW Fitzke, MF Cordeiro: Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 13444-13449 (2007)
DOI: 10.1073/pnas.0703707104

36. Li J, Z Dong, B Liu, Y Zhuo, X Sun, Z Yang, J Ge, Z Tan: Hypoxia induces beta-amyloid in association with death of RGC-5 cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 410, 40-44 (2011)
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.05.101

37. Stefanova NA, NA Muraleva, VP Skulachev, NG Kolosova: Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1. *J Alzheimers Dis* 38, 681-694 (2014)
DOI: 10.3233/JAD-131034

38. Kapay NA, OV Popova, NK Isaev, EV Stelmashook, RV Kondratenko, DB Zorov, VG Skrebitsky, VP Skulachev: Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid-beta-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Alzheimers Dis* 36, 377-383 (2013)
DOI: 10.3233/JAD-122428

REVO nx
OCT-130 000 A-сканов'сек

I-TRACKING AL SF R A T RA D

BIOMETRY OCT STRUCTURE & FUNCTION HEMISPHERE GANGLION ANALYSIS FULL AUTO ANTERIOR WIDE OCT CORNEAL TOPOGRAPHY ANGIO OCT GLAUCOMA ANALYSIS GCL&RNFL VOICE ASSISTANT

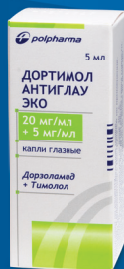
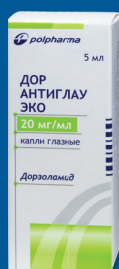
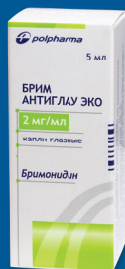
Режим ОКТА с современными возможностями аналитики

OPTOPOL technology

Stormoff®

(495) 780-7691
(495) 956-0557
www.stormoff.com
oko@stormoff.com
optic@stormoff.com

БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrihin.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБНУ «НИИГБ»;

Сурнина З.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

Абдуллаева Э.Х., аспирант.

ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Сурнина З.В., Абдуллаева Э.Х. Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(4):17-25.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить структурные изменения нервных волокон роговицы (НВР) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

МЕТОДЫ. Обследовано 66 пациентов (132 глаза), которые были разделены на основную группу с ПОУГ I-III стадий (38 пациентов, 76 глаз) и контрольную группу здоровых добровольцев (28 пациентов, 56 глаз). Группы были разделены на подгруппы по принципу наличия перенесенной COVID-19. Всем пациентам была выполнена конфокальная микроскопия роговицы и проведен анализ суббазального слоя нервных волокон с помощью программ (Liner 1.2.S и Liner Calculate).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ конфокальных снимков пациентов, перенесших COVID-19, показал наличие достоверно значимых различий с подгруппой здоровых лиц без особенностей анамнеза ($p=0,02$). У группы с ПОУГ выявлены выраженные изменения нервных волокон роговицы по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). При сравнении показателей подгрупп основной группы не выявлено

достоверных различий. Также выявлена положительная корреляционная связь выраженности изменений суббазального нервного сплетения со стадией ПОУГ и длительностью глаукомного процесса с момента постановки диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе исследования было обнаружено влияние COVID-19 на состояние суббазального слоя НВР у здоровых лиц без видимой офтальмологической патологии. Доказано нейродегенеративное влияние глаукомы на нервную ткань роговицы. Выявлена взаимосвязь стадии глаукомы и продолжительности глаукомной оптиконейропатии с выраженностью патологических изменений на конфокальных снимках пациентов. Однако провести дифференциальную диагностику влияния COVID-19 на НВР у пациентов с ПОУГ не удалось из-за наличия у них фоновых выраженных глаукомных изменений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, коронавирусная инфекция, конфокальная микроскопия, нервные волокна роговицы.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: v.erichev@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

State of corneal nerve fibers in patients with glaucoma recovered from the coronavirus infection

ERICHEV V.P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Direction;

SURNINA Z.V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology;

ABDULLAEVA E.H., postgraduate student.

Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Erichev V.P., Surnina Z.V., Abdullaeva E.H. The state of the nerve fibers of the cornea in patients with glaucoma who have undergone coronavirus infection. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):17-25.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the structural changes in the corneal nerve fibers (CNF) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) who have recovered from the coronavirus infection (COVID-19).

METHODS. The study examined 66 patients (132 eyes), who were divided into the main group with stage I–III POAG (38 patients, 76 eyes) and the control group of healthy volunteers (28 patients, 56 eyes). The groups were divided into subgroups based on the history of coronavirus infection. All patients underwent confocal microscopy of the cornea and analysis of the subbasal layer of corneal nerve fibers using special software (programs Liner 1.2.S and Liner Calculate).

RESULTS. Analysis of confocal images of patients who recovered from COVID-19 showed significant differences with healthy individuals with no distinctions in their medical history ($p=0.02$). The group with POAG showed pronounced changes in corneal nerve fibers compared with the control group ($p<0.01$). When comparing the indicators

between the subgroups of the main group, no significant differences were found. A positive correlation was found between the severity of changes in the subbasal nerve plexus, and the stage of glaucoma and the duration of the glaucomatous process since the time of diagnosis.

CONCLUSION. The study revealed the effect of coronavirus infection on the state of the subbasal layer of corneal nerve fibers in healthy individuals without visible ophthalmic pathologies. The neurodegenerative effect of glaucoma on the nerve tissue of the cornea has been proven. The relationship between the stage of glaucoma and the duration of glaucoma optic neuropathy, and the severity of pathological changes on confocal images of the patients was revealed. However, it was not possible to diagnose the effect of coronavirus infection on corneal nerve fibers of patients with POAG due to the presence of pronounced glaucomatous changes in them.

KEYWORDS: glaucoma, coronavirus infection, confocal microscopy, corneal nerve fibers

Распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), принявшей размер пандемии, поставило перед медициной множество новых и сложных вопросов, касающиеся медико-социальной организации, эпидемиологии, клиники, лечения и реабилитации. Применительно к офтальмологии выявились новые проблемы, связанные с недостаточной изученностью влияния COVID-19 на структуры глаза, отсутствием полного понимания взаимосвязи COVID-19 и течения офтальмологических заболеваний, представляющих угрозу зрительным функциям. Коронавирусы

(лат. *Coronaviridae*) — семейство РНК-содержащих вирусов, включающее на сегодняшний день 43 вида, объединённых в два подсемейства. Известно 7 коронавирусов, поражающих человека: HCoV-229E — альфакоронавирус, впервые выявлен в середине 1960-х годов; HCoV-NL63 — альфакоронавирус, возбудитель был выявлен в Нидерландах в 2004 году; HCoV-OC43 — бетакоронавирус А, возбудитель выявлен в 1967 году; HCoV-NKU1 — бетакоронавирус А, возбудитель обнаружен в Гонконге в 2005 году; SARS-CoV — бетакоронавирус В, возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома, первый

случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 году; MERS-CoV — бетакоронавирус С, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, вспышка которого произошла в 2015 году; SARS-CoV-2 — бетакоронавирус В, выявленный во второй половине 2019 года, вызвавший пандемию пневмонии нового типа COVID-19 и к весне 2020 года ставший всемирной проблемой [1, 2].

Коронавирусы имеют РНК около 26-30 тысяч пар оснований, свидетельствующее о том, что коронавирусы обладают крупнейшей несегментированной РНК среди всех известных вирусов, являясь сложнейшими по структуре среди известных вирусов. Геном вируса состоит из более чем 20 000 нуклеотидов и кодирует два репликативных полипротеина [3].

Источниками коронавирусных инфекций могут быть больной человек, животные. Возможные механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный. Заболеваемость растёт зимой и ранней весной. В структуре ОРВИ госпитализированных больных коронавирусные инфекции составляют в среднем 12%. О широкой распространённости коронавирусов свидетельствуют специфические антитела, выявленные у 80% людей [4].

Заинтересованность белков, имеющих отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, свидетельствует об их активном участии в патогенезе SARS-COV-2 [5,6].

Немногочисленные публикации указывают на то, что глазная поверхность потенциально может служить входными воротами для инфекции при попадании капель из дыхательных путей или при контакте рук и глаз. Точно так же поверхность глаза может быть резервуаром для вируса, который может привести к передаче его другим лицам. Помимо проблем, связанных с передачей инфекции, повышенная восприимчивость поверхности глаза к инфекции влияет на офтальмологические проявления COVID-19. В образцах конъюнктивы, лимбы и роговицы пациентов с COVID-19 иммуногистохимический анализ выявил экспрессию ACE2 с особенно заметным окрашиванием на поверхностной конъюнктиве и эпителиальной поверхности роговицы [7–10].

Несмотря на преимущественное поражение дыхательной системы при коронавирусной инфекции, считают, что этот возбудитель имеет тропность к нервной ткани и может вызывать нейродегенеративные процессы [11]. Единичные исследования касаются изучения вопроса влияния COVID-19 на фиброзную оболочку глаза, в частности, на изменения показателей суббазального нервного сплетения роговицы [12]. Для этого использовали конфокальную микроскопию (КМП), которая обеспечивает прижизненное неинвазивное оптическое сечение тканей переднего сегмента глаза и позволяет

получать с большим увеличением изображения эпителия роговицы, мембраны Боумена, стромальных кератоцитов и нервов, а также эндотелия роговицы. Конфокальная визуализация может показать изменения на поверхности глаза при ряде субклинических состояний [13]. Активное использование лазерной сканирующей КМП позволило обнаружить не только изменения в различных слоях роговой оболочки, но и патологические изменения структуры ее нервных волокон [14–17].

Цель настоящего исследования — оценить структурные изменения нервных волокон роговицы (НВР) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В исследование вошло 66 пациентов (132 глаза). Основную (1-ю) группу представляли пациенты с ПОУГ I-III стадий (38 пациентов, 76 глаз), средний возраст которых составил $67,23 \pm 2,71$ лет. В контрольную (2-ю) группу вошло 28 здоровых добровольцев (56 глаз) без видимой офтальмологической патологии (средний возраст $46,33 \pm 4,07$ лет). Обследованные обеих групп были разделены на две подгруппы каждая по принципу наличия перенесенной COVID-19. Диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Подгруппа 1 — пациенты с ПОУГ, болевшие COVID-19;

Подгруппа 2 — пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19;

Подгруппа 3 — здоровые (без офтальмопатологии), болевшие COVID-19;

Подгруппа 4 — здоровые (без офтальмопатологии), не болевшие COVID-19.

В исследование не вошли лица, страдавшие сахарным диабетом и нейродегенеративными заболеваниями. Общая характеристика обследованных представлена в *табл. 1*.

Всем были выполнены следующие исследования: визометрия с коррекцией аметропии, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, тонометрия (пневмотонометр Reichert 7 с определением роговично-компенсированного внутриглазного давления (англ. IOPcc), статическая периметрия на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) по программе 60-4 SITA-Standart [18], для выполнения КМП использовали роговичный модуль Гейдельбергского ретинального томографа HRT-III (Heidelberg Engineering, Германия). Обработку полученных данных КМП проводили, используя программное обеспечение Liner 1.2S (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных
Table 1. General characteristics of studied patients

Показатели Indicators	Группы / Groups			
	Основная / Main		Контрольная / Control	
	подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2	подгруппа 3 subgroup 3	подгруппа 4 subgroup 4
Возраст / Age	62,67±5,05	70,09±2,76	41,46±4,98	50,86±5,33
Стадия глаукомы Glaucoma stage	I	3	1	
	II	4	5	—
	III	10	15	—
Пол / Sex	М / M	9	12	4
	Ж / F	8	9	10
ВГД (мм рт.ст.) IOP (mm Hg)	22,34 ±3,18	23,71 ±2,94	14±2,17	15±1,93
Длительность глаукомы Glaucoma duration	3,51±1,39	6,32±1,82	—	—

С помощью этой программы возможна количественная оценка структурного состояния нервных волокон роговицы (НВР), а именно степень их извитости; программа позволяет вычислить коэффициент анизотропии направленности НВР ($K_{\Delta L}$). На полученном при КМР снимке нервы имеют определенную направленность и располагаются под определенным углом. Эта информация в программе выражается на розе-диаграмме. Если нервные волокна в большинстве случаев расположены под одинаковым углом, то роза-диаграмма будет иметь вытянутую форму. Коэффициент $K_{\Delta L}$ описывает наличие общего направления нервов на снимке, если таких направлений много, то форма диаграммы становится несимметричной относительно основного направления.

Оценку результатов проводили также с помощью программы Liner Calculate, позволяющей провести количественный и качественный анализ состояния НВР. С ее помощью можно рассчитать такие параметры, как общая длина основных НВР и их отростков, их плотность, длина дополнительных НВР и их отростков, плотность, количество макрофагов.

Для обработки полученных данных была использована программа Microsoft Excel 2013, с целью корреляционного анализа производилось вычисление коэффициента Пирсона.

Результаты и обсуждение

Снимки НВР в условиях нормы, полученные при КМР, имеют характерную картину: нервные волокна расположены параллельно, ход их прямолинейный, они имеют пристеночные утолщения, дихотомически делятся. У участников группы здоровых добровольцев, входящих в контрольную группу и не имеющих офтальмологической патологии, конфокальные снимки соответствовали норме, а также показатели $K_{\Delta L}$ были в пределах нормальных значений (рис. 1).

Обследование лиц, входивших в 3-ю подгруппу и перенесших COVID-19, показало наличие патологических изменений структуры слоя нервных волокон роговицы (табл. 2). Эти изменения на конфокальных снимках характеризовались изменением длины и диаметра НВР, нарушениями равномерности хода, при этом нервные волокна имели «чётко-образную» структуру, деление волокна на отростки второго, третьего и более порядка (рис. 2). Отмечено увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса).

Полученные сравнительные данные КМР выявили достоверное различие между двумя подгруппами контрольной группы, касающиеся основных характеристик НВР ($p=0,02$). Эти изменения могут свидетельствовать о нейротропном характере

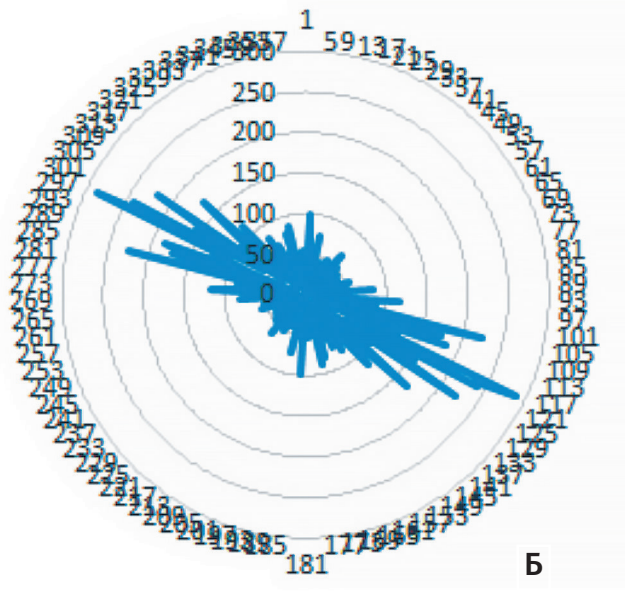
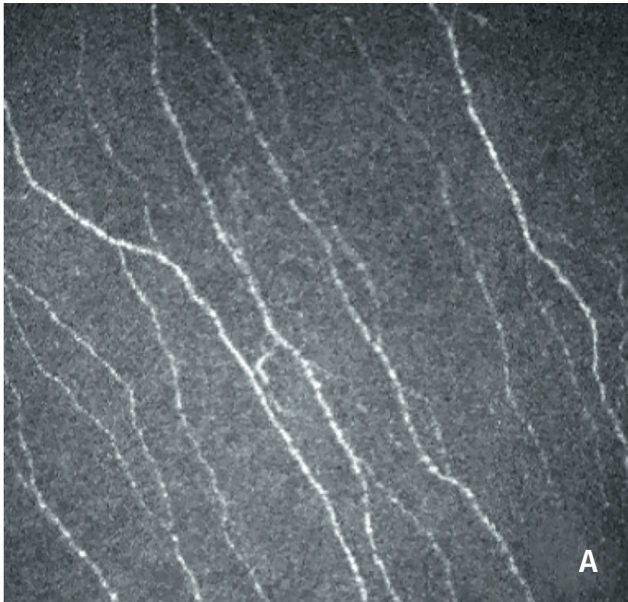


Рис. 1. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 4-я подгруппа); **Б** — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 1. А — Confocal image of corneal nerves (control group, subgroup 4); **Б** — rose diagram of the vector sum.

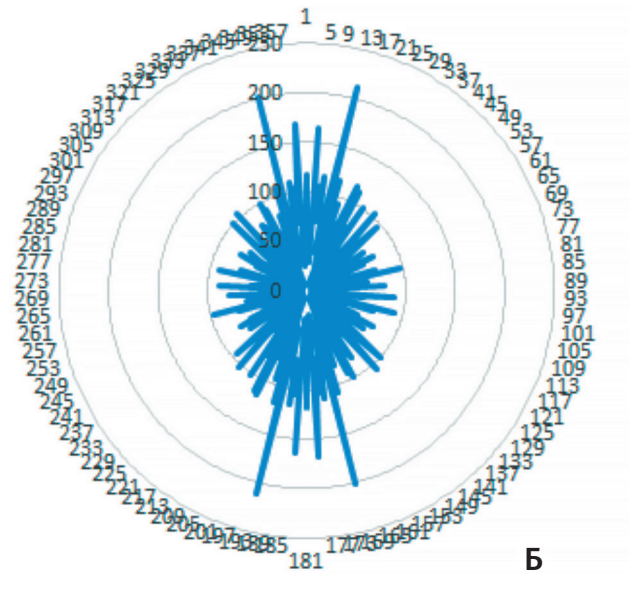
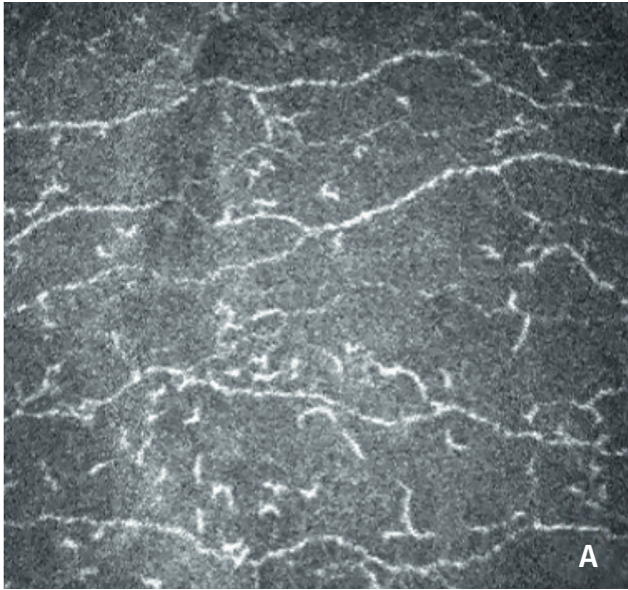


Рис. 2. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 3-я подгруппа); **Б** — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 2. А — Confocal image of corneal nerve fibers (control group, subgroup 3); **Б** — rose diagram of the vector sum.

воздействия COVID-19 на нервные волокна роговицы, выражаемые в достоверной разнице коэффициентов анизотропии и симметричности направленности. Такие изменения были выявлены у всех обследованных, однако, отличались по степени выраженности. Не имея медицинского подтверждения о тяжести перенесенной COVID-19, мы не располагаем корректной информацией о зависимости характера изменений НВР от тяжести COVID-19.

На более поздних сроках наблюдения (3-6 месяцев) у пациентов 3 подгруппы отмечали увеличение количества НВР, наблюдали также их утолщение и восстановление параллельного хода НВР. Такие изменения косвенно могут свидетельствовать о возможной регенераторной способности нервных волокон роговицы в ранние сроки после перенесённой болезни. Кроме того, при количественной оценке хода и структуры НВР отмечено восстановление

Таблица 2. Средние показатели основных результатов конфокальной микроскопии ($M \pm \delta$)
 Table 2. Mean values of the main findings of confocal microscopy ($M \pm \delta$)

Показатели Indicators	Основная группа Main group		Контрольная группа Control group	
	подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2	подгруппа 3 subgroup 3	подгруппа 4 subgroup 4
$K_{\Delta L}$	2,295±0,46	2,1±0,21	2,81±0,25	4,76±0,27
K_{sym}	0,944±0,02	0,94±0,02	0,91±0,03	0,94±0,03
Длина основных НВР и их отростков Length of primary CNF and their processes	11,92±6,02	11,62±4,44	26,47±5,8	52,16±7,59
Плотность основных НВР и их отростков Density of primary CNF and their processes	3,94±1,23	4,52±1,01	17,5±5,77	22,86±3,67
Длина дополнительных НВР и их отростков Length of secondary CNF and their processes	9,46±7,20	8,33±3,80	11,06±5,76	18,89±14,18
Плотность дополнительных НВР и их отростков Density of secondary CNF and their processes	2,55±1,38	2,83±0,84	4,14±0,87	5,5±1,49
Количество макрофагов Number of macrophages	2,28 ± 1,5	4,48 ± 2,38	16,43± 9,36	3,5± 1,63

Примечание: $K_{\Delta L}$ — коэффициент анизотропии направленности НВР; K_{sym} — коэффициент симметричности направленности НВР.

Note: $K_{\Delta L}$ — coefficient of anisotropy of CNF orientation; K_{sym} — coefficient of symmetry of CNF orientation.

коэффициента $K_{\Delta L}$ и показателя длины основных нервных волокон и их отростков до исходных значений (рис. 3).

При оценке результатов обследования пациентов с ПОУГ были выявлены выраженные изменения в суббазальном слое НВР, что выражалось в значительном уменьшении их количества, истончении, извитости, прерывистости хода (рис. 4). Коэффициенты анизотропии направленности и асимметрии, показатели длины основных НВР, их отростков и дополнительных НВР были резко снижены по сравнению с группой контроля.

Указанные изменения усиливаются по мере прогрессирования глаукомного процесса, что подтвердилось положительной корреляционной связью между стадией глаукомы и выраженностью изменений НВР по данным КМР (общая длина основных НВР, длина отростков НВР).

При сравнении снимков группы пациентов с ПОУГ и контрольной группы без учета анамнеза выявлено достоверное различие между группами ($p < 0,01$), как это было продемонстрировано в предыдущем исследовании [19]. В нашем исследовании достоверное различие было получено по показателю длины основных НВР и их отростков.

Связи между показателями КМР и возрастом у пациентов с глаукомой не установлено.

Проведенная оценка результатов конфокальной микроскопии в двух подгруппах (пациенты с ПОУГ, болевшие и не болевшие COVID-19) основной группы показала отсутствие достоверных различий между подгруппами. Такие критерии как $K_{\Delta L}$ и K_{sym} , общая длина основных НВР и их отростков, были сопоставимы. По-видимому, патологические изменения НВР, вызванные глаукомой, не позволяют провести четкую дифференциальную грань между такими же поражениями суббазального слоя нервных волокон, вызванные COVID-19.

В нашем исследовании была выявлена достоверная положительная корреляционная связь длительности глаукомного процесса с выраженностью патологических изменений слоя нервных волокон роговицы. Из литературы известно, что длительность топической терапии, особенно сопровождающаяся использованием большого числа лекарственных средств, негативно сказывается на состоянии роговицы, что, вероятнее всего, происходит из-за токсического действия консерванта бензалкония хлорида, входящего в состав большинства гипотензивных капель [20]. Однако эти изменения имеют

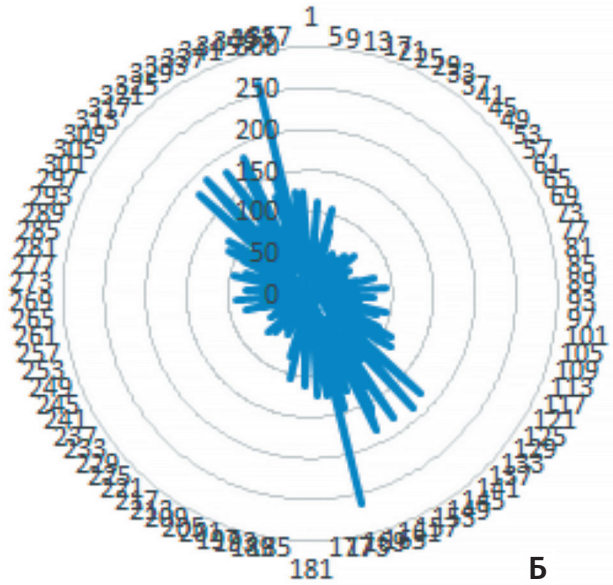
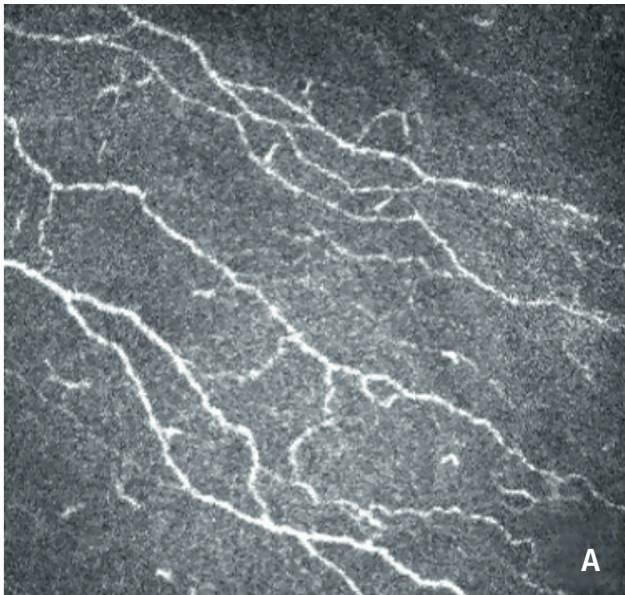


Рис. 3. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 3-я подгруппа); **Б** — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 3. A — Confocal image of corneal nerve fibers (control group, subgroup 3); **Б** — rose diagram of the vector sum.

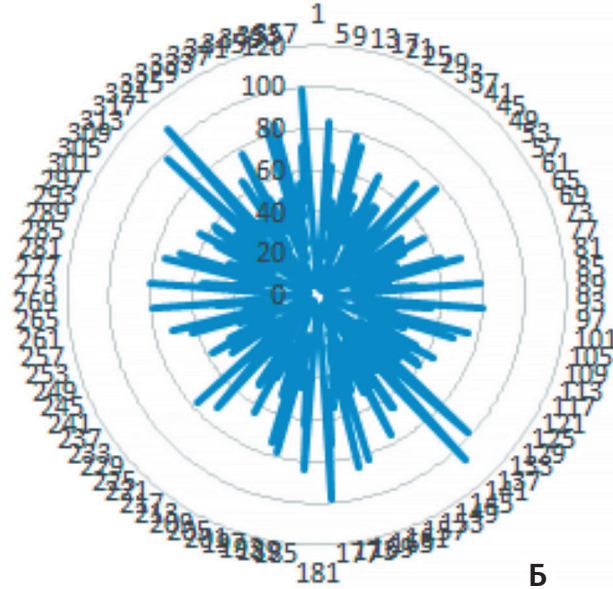
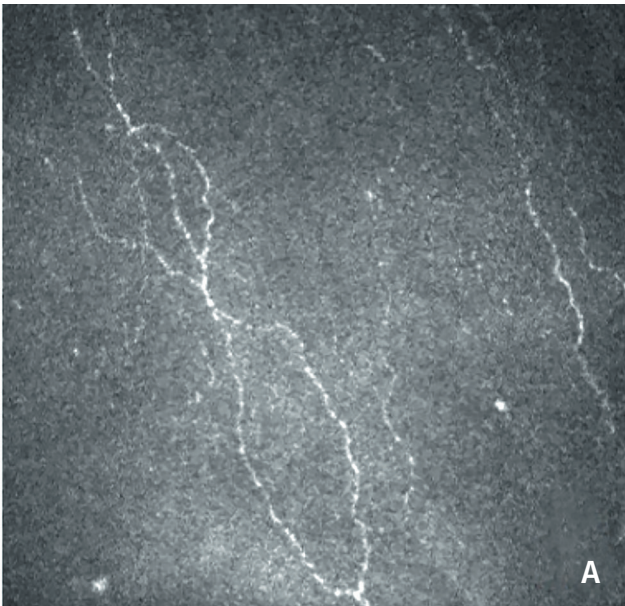


Рис. 4. А — Конфокальное изображение НВР больных глаукомой (основная группа, 1-я подгруппа); **Б** — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы

Fig. 4. А — Confocal image of corneal nerve fibers (main group, subgroup 1); **Б** — rose diagram of the vector sum.

особый характер: происходит десквамация и псевдокератинизация клеток эпителия. Из этого следует, что обнаруженные нами изменения были связаны в большей степени с длительностью самого нейродегенеративного глаукомного процесса, нежели с действием топической терапии.

Заключение

Проведенные нами сравнительные исследования с использованием конфокальной микроскопии показали, что перенесенная коронавирусная инфекция вызывает в разной степени выраженности

изменения нервных волокон роговицы во всех случаях наблюдения. Использованное нами для характеристики этих изменений программное обеспечение Liner 1.2S и Liner Calculate показало, что такие критерии как извитость НВР, изменение их общей длины и отростков, находятся вне нормы. Оценка взаимосвязи этих изменений с тяжестью перенесенной инфекции не проводилась в связи с невозможностью проведения достоверного статистического анализа данных обследования, проведенного в сроки 1 месяц и более после заболевания. Важной является информация о том, что выявленные изменения НВР носят проходящий характер, что подтверждено динамической конфокальной микроскопией.

Литература

- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
- Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63:457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10(2):221-246. doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63: 457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005
- Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020; 18(4):537-544. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
- Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, Tong L, Duggal M, Singh M, Agrawal R, Gupta V. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92(6):589-594. doi: 10.1002/jmv.25725

При обследовании пациентов, страдающих глаукомой, мы получили подтверждение ранее описанной в литературе информации о структурных изменениях НВР таких, как истончение, нарушение прямолинейности и параллельности их хода. Эти изменения коррелируют со стадией глаукомы. Вместе с тем мы не обнаружили у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию, дополнительных нейродегенеративных изменений НВР.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Е., З.С.

Сбор и обработка материала: Э.А., З.С.

Статистическая обработка: Э.А.

Написание статьи: В.Е., З.С., Э.А.

Редактирование: В.Е.

References

- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
- Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63:457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infection and immunity.* 2020; 10(2):221-246. doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63: 457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005
- Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020; 18(4):537-544. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
- Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, Tong L, Duggal M, Singh M, Agrawal R, Gupta V. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92(6):589-594. doi: 10.1002/jmv.25725

11. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 14; 495(7440):251-4.
doi: 10.1038/nature12005
12. Takeshi Moriguchi, Norikazu Harii, Junko Goto eds. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94(1):55-58.
doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
13. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невротии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(4):58-64.
doi: 10.17116/oftalma202113704158
14. Erie JC, McLaren JW, Patel SV. Confocal microscopy in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):639-46.
doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.022.
15. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042.
doi: 10.2147/OPHTH.S22874
16. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Nubile M, Toto L, Carpineto P, Ciancaglini M. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal*. 2014; 20(3):879-94.
doi: 10.1017/S1431927614000324.
17. Страхов В.В., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н., Попова А.А. Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(4):52-68.
18. Еричев В.П., Ермолаев А.П., Антонов А.А., Григорян Г.Л., Косова Д.В. Новые возможности исследования поля зрения (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(2):66-72.
doi: 10.17116/oftalma2018134266-72
19. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(1):13-24.
20. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(1):84-93.
11. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 14; 495(7440):251-4.
doi: 10.1038/nature12005
12. Takeshi Moriguchi, Norikazu Harii, Junko Goto eds. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94(1):55-58.
doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
13. Avetisov S.E., Surnina Z.V., Ahmedzhanova L.T., Georgiev S. First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. *Vestnik Oftal'mologii*. 2021; 137(4):58-64.
doi: 10.17116/oftalma202113704158
14. Erie JC, McLaren JW, Patel SV. Confocal microscopy in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):639-46.
doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.022.
15. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042.
doi: 10.2147/OPHTH.S22874
16. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Nubile M, Toto L, Carpineto P, Ciancaglini M. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal*. 2014; 20(3):879-94.
doi: 10.1017/S1431927614000324.
17. Strakhov V.V., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N., Popova A.A. Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(4):52-68. (In Russ.)
18. Eriчев V.P., Ermolaev A.P., Antonov A.A., Grigoryan G.L., Kosova D.V. New possibilities for studying the visual field. *Vestnik Oftal'mologii*. 2018; 2(134):66-72. (In Russ.)
doi: 10.17116/oftalma2018134266-72
19. Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(1):13-24. (In Russ.)
20. Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Cornea changes at patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015; 14(1):84-93. (In Russ.)

ТРАВАПРЕСС ДУО

ТРАВОПРОСТ 0,004% + ТИМОЛОЛ 0,5%

СИЛЬНЫЙ, СТАБИЛЬНЫЙ И ЗАБОТЛИВЫЙ



БЕСКОНСЕРВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

ТЕПЕРЬ И В МОНОДОЗАХ!

- Снижение ВГД до 34,9%¹
- Минимальные колебания офтальмотонуса в пределах циркадного ритма, особенно при вечернем приёме³
- Удобное применение — 1 раз в сутки²
- Бесконсервантная линейка: флакон 2,5 мл и монодозы 0,3 мл №15 и №30



ROMPHARM COMPANY

1. Cheng JW et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(9):e45079.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Травапресс Дуо
3. Konstas AG et al. 24-hour efficacy of travoprost/timolol BAK-free versus latanoprost/timolol fixed combinations in patients insufficiently controlled with latanoprost. Adv Ther. 2014 Jun;31(6):592-603

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния
Представительство в РФ: Rompharm Company
121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 3, офис 612В
Тел./факс: +7 (495) 269-00-39

Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Поступаева Н.В., к.м.н., врач-офтальмолог отделения хирургии глаукомы¹;
Сорокин Е.Л., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе¹;
профессор кафедры общей и клинической хирургии²;
Пашенцев Я.Е., младший научный сотрудник¹.

¹Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Для цитирования: Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2021; 20(4):27-36.

Резюме

ЦЕЛЬ. Создание прогностического алгоритма выявления риска повышения внутриглазного давления (ВГД) после выполнения факоэмульсификации (ФЭ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), оценка его эффективности.

МЕТОДЫ. Проведен анализ 132 глаз пациентов с ПОУГ при нормализованном уровне ВГД, которым выполнена ФЭ. В сроки наблюдения до 18 мес. после ФЭ в 28 глазах (21%) отмечено повышение уровня ВГД от 24 до 32 мм рт.ст. Данные пациенты составили 1-ю группу, во 2-ю группы вошли 104 пациента без повышения ВГД в указанные сроки. Проведен сравнительный анализ факторов риска повышения ВГД, которые включали исходные клинкоморфологические характеристики переднего отрезка глаз, стадии ПОУГ, способы дооперационной нормализации ВГД.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлены значимые отличия в глазах 1-й группы по частоте сочетания псевдоэкссфолиативного синдрома (ПЭС), ригидного зрачка, IV степени

плотности ядра, подвывиха хрусталика первой степени ($p < 0,01$), частоте далеко зашедшей стадии глаукомы, глубине передней камеры, толщине хрусталика, длительности применения гипотензивной терапии ($p < 0,01$). На основании выявленных факторов с помощью метода логистической регрессии и ROC-анализа был создан и верифицирован прогностический алгоритм выявления риска послеоперационного повышения ВГД после ФЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработанный алгоритм прогнозирования показал высокую чувствительность и специфичность — 82%, что позволяет применять его для прогнозирования повышения уровня ВГД после ФЭ у пациентов с ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, факоэмульсификация, внутриглазное давление, алгоритм прогнозирования, гипотензивная терапия, псевдоэкссфолиативный синдром, ригидный зрачок, подвывих хрусталика, антиглаукомные операции.

Для контактов:

Поступаева Наталья Владимировна, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma

POSTUPAEVA N.V., Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist at the Glaucoma Department¹;

SOROKIN E.L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work¹,

Professor at the Academic Department of General and Clinical Surgery²;

PASHENTSEV IA.E., Junior Researcher.

¹Khabarovsk branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», 211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, Russian Federation, 680033;

²Far-Eastern State Medical University, 35 Muraviev-Amurskii St., Khabarovsk, Russian Federation, 680000.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Pashentsev Ia. E. Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):27-36.

Abstract

PURPOSE. To create a predictive algorithm for identifying the risk of increased intraocular pressure (IOP) after phacoemulsification (PE) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), and to assess its effectiveness.

METHODS. The analysis of 132 eyes of patients with POAG with normalized IOP, which underwent PE, was carried out. During the observation period lasting up to 18 months after PE, 28 eyes (21%) showed an increase in IOP from 24 to 32 mm Hg. These patients made up the 1st group; the 2nd group consisted of 104 patients without elevated IOP at the indicated time. A comparative analysis of risk factors for increased IOP was carried out, which included the initial clinical and morphological characteristics of the anterior segment of the eyes, stages of POAG, methods of preoperative normalization of IOP.

RESULTS. Significant differences were revealed in the eyes of the 1st group in terms of the frequency of a combi-

nation of pseudoexfoliative syndrome (PES), rigid pupil, degree IV nucleus density, degree I lens subluxation ($p < 0.01$), frequency of advanced stage of glaucoma, anterior chamber depth, lens thickness, duration of antihypertensive therapy ($p < 0.01$). The method of logistic regression and ROC analysis was used to create and verify a predictive algorithm for identifying the risk of postoperative increase in IOP after PE based on these identified factors.

CONCLUSION. The developed predictive algorithm showed high sensitivity and specificity of 82%, making it useful for predicting an increase in IOP after PE in patients with POAG.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, phacoemulsification, intraocular pressure, predictive algorithm, antihypertensive therapy, pseudoexfoliative syndrome, rigid pupil, lens subluxation, antiglaucoma surgery.

Снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) до стойких значений индивидуальной нормы является основополагающим звеном в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [1–5].

Развитие возрастной катаракты у пациентов с ПОУГ требует выполнения факоэмульсификации (ФЭ) и, как правило, осложняется наличием псевдоэкзофолиативного синдрома (ПЭС), узкого и ригидного зрачка, повышенной плотности хрусталика и его подвывихом [6–12].

Хотя после выполнения ФЭ в глаукомных глазах имеет место умеренный гипотензивный эффект, он более характерен для начальной и развитой стадий ПОУГ [13–17].

Зачастую в глазах с ПОУГ при исходно нормализованном ВГД после выполнения ФЭ, напротив, происходит стойкое повышение ВГД, что создает угрозу прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [14, 15, 18–20].

Среди причин послеоперационного повышения ВГД особо следует выделить травматичность

выполнения ФЭ в подобных глазах [21–25]. Она обусловлена исходно отягощающими факторами, такими как наличие ПЭС, узкого ригидного зрачка, плотного ядра хрусталика, подвывиха хрусталика. В течение последних лет нами углубленно изучается данная проблема [26–28].

Поскольку в любой современной офтальмологической клинике объемы выполнения хирургии катаракты достаточно высоки, возникает потребность в методах проведения предоперационного скрининг-прогноза риска повышения уровня ВГД после выполнения ФЭ в подобных глазах.

В литературе имеются единичные работы данной направленности [29, 30]. Авторы выявляют отдельные факторы риска послеоперационного повышения ВГД, при этом отсутствует прогнозирование с помощью математической модели анализа. Учитывая высокую вероятность такого послеоперационного осложнения у пациентов с наличием ПОУГ при исходном стойко нормализованном уровне ВГД, прогнозирование риска повышения ВГД после ФЭ представляет собой чрезвычайно важную задачу.

Цель — создание прогностического алгоритма выявления риска повышения ВГД после выполнения ФЭ у пациентов с ПОУГ, оценка его эффективности.

Материалы и методы

В исследование были включены 132 пациента (132 глаза, метод случайной выборки), которым планировалось выполнение ФЭ. Критерии отбора: сочетание ПОУГ со стойко нормализованным уровнем ВГД и возрастной катаракты. Их возраст составил от 55 до 85 лет, в среднем $68,4 \pm 5,3$ лет. Среди них были: 51 мужчина, 81 женщина. Распределение пациентов по стадиям ПОУГ: начальная стадия выявлена в 37 глазах (28%), развитая — в 47 глазах (36%), далеко зашедшая — в 48 глазах (36%). Острота зрения составила от 0,05 до 0,4, в среднем $0,24 \pm 0,13$. Уровень ВГД по Маклакову варьировал от 14 до 21 мм рт.ст., в среднем 18 (17;19) мм рт.ст.

В 45 глазах (34%) применялась местная гипотензивная терапия (аналоги простагландина F2 α , либо ингибиторы карбоангидразы или их фиксированные комбинации с бета-блокаторами). В 43 (33%) глазах перед выполнением ФЭ была выполнена селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ); в 44 глазах (33%) — антиглаукомные операции (АГО).

Всей совокупности пациентов выполнялось предоперационное обследование, включающее осмотр переднего отрезка глаз с помощью щелевой лампы («Orton» модель 30 SLM, Германия), гониоскопию, оценку ширины зрачка при медикаментозном мидриазе, офтальмоскопию диска зрительного нерва и сетчатки (налобный бинокулярный безрефлексный офтальмоскоп «Торсон», Япония).

В исследуемой выборке выявлены следующие клиничко-морфологические особенности переднего отрезка глаз, создающие неблагоприятные условия для выполнения ФЭ: наличие ПЭС I–III стадий — 106 глаз (80%), узкий ригидный зрачок (менее 5 мм) — 102 глаза (77%), плотное ядро хрусталика IV степени по Буратто — 43 глаза (33%), подвывих хрусталика первой степени (ПХПС) — 57 глаз (43%).

В 40 глазах (30%) имело место сочетание всех перечисленных 4-х признаков. Из их числа наиболее часто они имели место у пациентов после АГО проникающего типа — (71% глаз), а также при длительной инстиляции гипотензивных капель (40% глаз). Менее часто они встречались после непроницающих АГО — 23%, после СЛТ — 13%.

Степень открытия угла передней камеры составила 3–4 (по Ван Бойнингену, 1965). Пигментация структур угла передней камеры варьировала от 0 до 4.

Всем пациентам была выполнена ФЭ по стандартной технологии, (роговичный доступ 2,0, имплантация эластичных моделей ИОЛ в капсульный мешок). Использовался факоэмульсификатор «Infinity» («Alcon», США). Все операции прошли без осложнений.

Учитывая исходную тяжесть состояния глаз, на 1-е сутки после операции в 11 глазах имела место ответная реакция глаза (8%). Она выражалась в 3 глазах феноменом Тиндаля I степени, в 8 глазах — отеком роговицы. В 22 глазах (17%) произошел реактивный подъем ВГД до уровня 25–30 мм рт. ст.

На 2–4 дни на фоне проводимой противовоспалительной местной терапии все данные осложнения были купированы, уровень ВГД снизился до 20–21 мм рт.ст. Острота зрения при выписке у всех пациентов значительно повысилась и составила в среднем $0,6 \pm 0,15$.

При последующем длительном послеоперационном наблюдении пациентов оказалось, что в сроки от 1 до 18 мес. после ФЭ в 28 глазах произошло стойкое повышение уровня ВГД (21%). Его уровень составил от 24 до 32 мм рт.ст.

Для выяснения факторов, способствующих повышению ВГД после ФЭ было сформировано две группы. В 1 группу были включены 28 пациентов со стойким подъемом ВГД после ФЭ. Во 2 группу вошли 104 пациента, у которых не произошло повышения ВГД за срок наблюдения до 18 мес., его уровень стойко сохранялся в пределах дооперационных значений.

Дизайн работы состоял в ретроспективном сравнительном анализе частоты и степени тяжести факторов риска повышения ВГД в различные сроки после ФЭ. Были проанализированы исходные клиничко-морфологические характеристики переднего отрезка глаз, стадии ПОУГ, способы дооперационной стойкой нормализации ВГД. На их основе затем был разработан прогностический алгоритм выявления риска послеоперационного повышения уровня ВГД.

Таблица 1. Сравнительная клиническая оценка исходного состояния глаз пациентов с повышением ВГД после ФЭ и с нормализованным ВГД, n=132

Table 1. Comparative clinical assessment of the initial state of the eyes in patients with increased IOP after PE and with normalized IOP, n=132

Исходные характеристики глаз <i>Initial characteristics of the eyes</i>	Группы / Groups	
	1-я (повышение ВГД после ФЭ), n=28 <i>1st (increased IOP after PE), n=28</i>	2-я (нормализованное ВГД после ФЭ), n=104 <i>2nd (normalized IOP after PE), n=104</i>
ПЭС, абс. (%) / PES, abs. (%)	28 (100) *	78 (75)
Зрачок в мидриазае, мм / Iris mydriasis, mm	3,30±0,58 *	4,74±0,95
IV степень плотности ядра хрусталика, абс. (%) <i>Degree IV lens nucleus density, abs. (%)</i>	28 (100) *	15 (14)
ПХПС, абс. (%) / Degree I lens subluxation, abs. (%)	28 (100) *	29 (28)
Сочетание 4-х факторов, абс. (%) <i>Combination of 4 factors, abs. (%)</i>	28 (100) *	12 (12)
III стадия ПОУГ, абс. (%) / Stage III POAG, abs. (%)	28 (100) *	20 (19)
Глубина передней камеры, мм <i>Anterior chamber depth, mm</i>	3,33±0,14 *	3,20±0,13
Толщина хрусталика, мм / Lens thickness, mm	4,44±0,09 *	4,53±0,10
Пигментация угла передней камеры, баллы <i>Pigmentation of the anterior chamber angle, points</i>	2 (1,25;2)	2 (1;2)
Передне-задняя ось глаза, мм <i>Anterior-posterior axis of the eye, mm</i>	23,48±0,31	23,61±0,36
Гипотензивная терапия без АГО в анамнезе, абс. (%) <i>Antihypertensive therapy without a history of antiglaucoma surgery, abs. (%)</i>	17 (61) *	28 (27)
СЛТ в анамнезе, абс. (%) <i>History of selective laser trabeculoplasty, abs. (%)</i>	6 (21)	37 (36)
Хирургические АГО в анамнезе, абс. (%) <i>History of antiglaucoma surgery, abs. (%)</i>	5 (18)	39(38)

Примечание: *Значимые отличия с группой нормализованного ВГД после ФЭ (p<0,01).

Note: *Significant differences with the group of normalized IOP after PE (p<0.01).

Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение; либо Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25% и 75% квантили. Нормальность распределений проверяли критерием Шапиро – Уилка. Качественные признаки сравнивали точным двусторонним критерием Фишера, количественные — t-критерием Стьюдента, U критерием Манна – Уитни. Прогнозирование

риска повышения ВГД производили методом логистической регрессии и ROC-анализа. Отличия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Сравнительные данные исходных показателей обеих групп отражены в таблице 1.

При сравнительном анализе исходной частоты и степеней тяжести клинико-морфологических

изменений переднего отрезка глаз обеих групп оказалось, что более высокой она была в 1 группе. Так, во всех глазах 1 группы имело место сочетание ПЭС, ригидного зрачка, IV степени плотности ядра, ПХПС, что значимо отличалось от 2 группы ($p < 0,01$). Диаметр зрачка в условиях медикаментозного мидриаза оказался статистически значимо ниже в 1 группе, в сравнении со 2 группой — $3,30 \pm 0,58$ мм и $4,74 \pm 0,95$ мм соответственно ($p < 0,01$). Особо обращало на себя внимание то, что во всех 28 глазах 1 группы имела место далеко зашедшая стадия глаукомы (100%), в то время как во 2 группе она имела место лишь в 19% глаз ($p < 0,01$).

Выявлены также статистически значимые отличия показателей глубины передней камеры и толщины хрусталика обеих групп ($3,33 \pm 0,14$ мм и $3,20 \pm 0,13$ мм, $4,44 \pm 0,09$ мм и $4,53 \pm 0,10$ мм соответственно, $p < 0,01$).

Было также отмечено, что у ранее неоперированных пациентов, в сравнении с оперированными, послеоперационный уровень ВГД повышался чаще. Так, в 1 группе 17 пациентов (61%) длительно применяли гипотензивные препараты и не имели лазерных и хирургических АГО в анамнезе. В то время как, во 2 группе таких пациентов было 28 (27%), отличия статистически значимы ($p < 0,01$).

В то время как у 21% и 36% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно имели СЛТ в анамнезе, но отличия не были значимы ($p = 0,18$). 18% и 38% пациентов 1 и 2 групп соответственно имели хирургические АГО в анамнезе ($p = 0,07$).

На основании выявленных факторов был создан прогностический алгоритм выявления повышенного риска послеоперационного подъема ВГД после выполнения ФЭ.

Для его создания вся совокупность пациентов была случайным образом разделена на две группы (обучающую и экзаменационную) в соотношении 3:1. Обучающая группа (99 пациентов) использовалась для создания алгоритма прогнозирования, а экзаменационная (33 пациента) для верификации этого алгоритма и оценки его эффективности на независимых данных.

В качестве потенциальных предикторов были отобраны клинические признаки, имеющие статистически значимые отличия между группами, которые потенциально могли способствовать повышению степени интраоперационной травмы глаза при проведении ФЭ и были способны оказывать влияние на уровень ВГД после ФЭ.

Среди отобранных потенциальных предикторов оказались: 1) степень ПЭС (0, 1, 2, 3); 2) диаметр зрачка в условиях максимального мидриаза (мм); 3) степень плотности ядра хрусталика (1, 2, 3, 4); 4) наличие ПХПС (0 — нет, 1 — есть); 5) стадия ПОУГ (1, 2, 3); 6) глубина передней камеры (мм); 7) толщина хрусталика (мм); 8) гипотензивная терапия без АГО в анамнезе.

Среди отобранных предикторов 4 из них характеризовали клинические изменения переднего отрезка глаза, 2 — параметры переднего отрезка глаза, 1 — стадию глаукомы, 1 — способ нормализации ВГД.

Так как отобранные потенциальные предикторы носили как количественный, так и качественный характер, то для решения поставленной задачи прогнозирования был выбран метод бинарной логистической регрессии, позволяющий прогнозировать возникновение некоторого события (исход) по значениям множества предикторов с помощью зависимой переменной, принимающей лишь одно из двух значений — 0 (событие не случилось) или 1 (событие случилось).

На основе выбранных 8 предикторов, а также исхода (характера течения послеоперационного периода: 0 — неосложненное, 1 — повышение ВГД) для всех 99 пациентов обучающей группы была составлена обучающая матрица наблюдений. На ее основе в программе IBM SPSS Statistics 20, были определены коэффициенты логистической регрессии (табл. 2).

Использовали стандартный F-тест исключения ($F \geq 0,1$).

Проведенный анализ с условным исключением предикторов показал, что предикторы «Глубина передней камеры», «Толщина хрусталика» и «Гипотензивная терапия без АГО в анамнезе» были исключены из модели как не улучшающие прогнозирование.

Логистическая регрессия приобрела следующий вид:

$$Y = 7,369 \times X_1 + 2,956 \times X_2 + 0,263 \times X_3 + 3,121 \times X_4 + 7,205 \times X_5 - 48,53 \quad (1)$$

где X_i — значение i -го предиктора у конкретного пациента. Далее значение (1) подставляли в логистическую функцию

$$f(Y) = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad (2)$$

Значение этой функции являлось основой для прогнозирования.

Точку отсечения принятия решений прогнозирования определяли с помощью ROC-анализа, при условии максимизации суммарной чувствительности и специфичности модели. На рис. 1 представлена ROC-кривая для обучающей группы пациентов.

Максимум суммарной чувствительности и специфичности достигался в точке отсечения, равной 0,45; при этом чувствительность составила 87%, а специфичность — 84%. Площадь под ROC-кривой составила 0,89, что характеризовалось как прогнозирование очень хорошего качества.

Итак, если для конкретного пациента значение $f(Y)$, рассчитанное по формулам (1) и (2) составляло менее 0,45, то прогнозировали неосложненное послеоперационное течение. При $f(Y) \geq 0,45$ прогнозировали повышение ВГД в послеоперационном периоде.

Таблица 2. Коэффициенты логистической регрессии
Table 2. Logistic regression coefficients

№	Показатель Indicator	Коэффициент b_i Coefficient b_i	Стандартная ошибка Standard error	p
1	Степень ПЭС (0, 1, 2, 3) PES degree (0, 1, 2, 3)	7,369	2,602	<0,01
2	Диаметр зрачка в условиях максимального мидриаза (мм) Pupil diameter in maximum mydriasis (mm)	2,956	1,422	0,01
3	Степень плотности ядра хрусталика (1, 2, 3, 4) Degree of lens nucleus density (1, 2, 3, 4)	0,263	0,191	0,02
4	Наличие ПХПС (0 — нет, 1 — есть) Presence of first degree of lens subluxation (0 — No, 1 — Yes)	3,121	1,565	0,01
5	Стадия ПОУГ (1, 2, 3) POAG degree (1, 2, 3)	7,205	2,284	<0,01
6	Глубина передней камеры (мм) Anterior chamber depth (mm)	Предиктор исключен Predictor excluded	—	—
7	Толщина хрусталика (мм) Lens thickness (mm)	Предиктор исключен Predictor excluded	—	—
8	Гипотензивная терапия без АГО в анамнезе Antihypertensive therapy without a history of antiglaucoma surgery	Предиктор исключен Predictor excluded	—	—
9	Константа b_0 / Constant b_0	-48,530	17,870	0,03

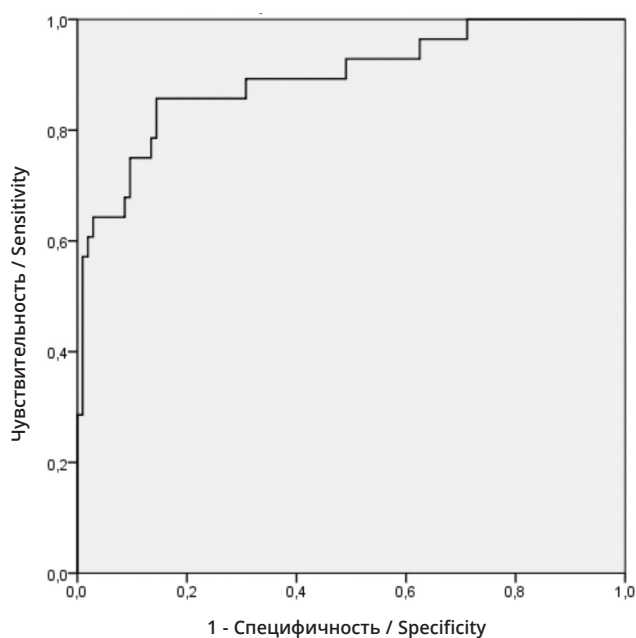


Рис. 1. ROC-кривая представленной логистической регрессии для обучающей группы пациентов
Fig. 1. ROC-curve of the presented logistic regression for the patients training group

На следующем этапе работы была проведена верификация эффективности и обоснованности полученного алгоритма прогнозирования характера течения послеоперационного периода ФЭ на экзаменационной группе, состоящей из 33 глаз пациентов, которые не использовались для создания алгоритма прогнозирования. Для каждого пациента прогнозировался исход послеоперационного течения, на основе полученного алгоритма — выявление риска повышения уровня ВГД до значений, превышающих нормальные для данной стадии ПОУГ.

Эти прогнозы затем сравнивались с фактическими данными, полученными в результате динамического послеоперационного наблюдения за пациентами в течение 18 месяцев. Результаты представлены в таблице 3.

Благоприятный прогноз (нет повышения уровня ВГД) был дан 20 пациентам, неблагоприятный (есть повышение уровня ВГД до интолерантных значений) — 13 пациентам.

Фактически, в ходе динамического наблюдения в течение 18 мес. было выявлено 22 благоприятных исхода, у 11 пациентов наблюдалось послеоперационное повышение уровня ВГД. У 4 пациентов

Таблица 3. Спрогнозированные и фактические наблюдаемые исходы послеоперационного течения в экзаменационной группе пациентов

Table 3. Predicted and actual observed outcomes of the postoperative course in the patients examination group

		Благоприятный прогноз Favorable prognosis		
		Да Yes	Нет No	Всего Total
Благоприятный фактический исход Actual favorable outcome	Да Yes	18	4	22
	Нет No	2	9	11
	Всего Total	20	13	33

с неблагоприятным прогнозом по факту ВГД не наблюдалось повышения ВГД, его уровень оставался в диапазоне 17–19 мм рт.ст. в течение всего периода наблюдения. Однако, у двух пациентов с благоприятным прогнозом в сроки 12–18 месяцев после операции возник подъем ВГД, уровень составил 24–29 мм рт.ст.

В экзаменационной выборке пациентов чувствительность прогноза составила 82% (18 из 22), специфичность прогноза также составила 82% (9 из 11), что хорошо соотносится с соответствующими значениями для обучающей группы.

Клиническое наблюдение

Пример 1. Пациенту А в возрасте 71 года с наличием незрелой катаракты и ПОУГ с нормализованным уровнем ВГД планировали проведение ФЭ с имплантацией ИОЛ. Предоперационно диагностированы: 3 степень ПЭС, мидриаз 4,5 мм, плотность ядра хрусталика II степени, отсутствие ПХПС и начальная стадия ПОУГ.

Подстановка соответствующих значений в (1) и (2) дала следующее значение логистической функции:

$$Y = 7,369 \times 3 + 2,956 \times 4,5 + 0,263 \times 2 + 3,121 \times 0 + 7,205 \times 1 - 48,53 = -5,39$$

$$f(-5,39) = \frac{1}{1 + e^{5,39}} = 0,005.$$

Т.к. 0,005 меньше 0,45, то прогнозировали неосложненное течение послеоперационного периода ФЭ.

Пример 2. Пациенту Б в возрасте 67 лет с наличием незрелой катаракты и ПОУГ с нормализованным уровнем ВГД планировали проведение ФЭ с имплантацией ИОЛ. Предоперационно диагностированы:

2 степень ПЭС, мидриаз 3,5 мм, плотность ядра хрусталика IV степени, наличие ПХПС и далеко зашедшая стадия ПОУГ.

Подстановка соответствующих значений в (1) и (2) дала следующее значение логистической функции:

$$Y = 7,369 \times 2 + 2,956 \times 3,5 + 0,263 \times 4 + 3,121 \times 1 + 7,205 \times 3 - 48,53 = 2,342$$

$$f(2,342) = \frac{1}{1 + e^{-2,342}} = 0,912.$$

Т.к. 0,912 больше 0,45, то прогнозировали повышение ВГД в послеоперационном периоде ФЭ и, следовательно, необходимо провести мероприятия, направленные на снижение интраоперационной травмы — выбор наименее травматичных способов хирургии, а также провести длительный и более тщательный мониторинг уровня ВГД для своевременного выявления его повышения.

Таким образом, разработанный алгоритм позволил выявлять пациентов, входящих в группу риска повышения ВГД в отдаленном периоде ФЭ. Это необходимо для осуществления особого подхода к данной категории пациентов — применения им хирургических методик, снижающих травматичность ФЭ и проведения более тщательного послеоперационного динамического мониторинга ВГД.

Обсуждение

Выполнение ФЭ у пациентов с ПОУГ имеет ряд особенностей. Они связаны не только с исходными клиничко-морфологическими изменениями переднего отрезка глаза, которые требуют применения дополнительных методик, увеличивают длительность операции, повышают ее травматичность. Также важное значение имеют колебания уровня

ВГД в послеоперационном периоде и, особенно, его стойкое повышение за пределы нормальных значений.

Среди факторов, способствующих повышению уровня ВГД после ФЭ выделяют такие как: наличие ПЭС, ригидность зрачка, плотность ядра хрусталика, далеко зашедшая стадия глаукомы, возраст, состояние сердечно-сосудистой системы, число применяемых гипотензивных препаратов, удлиненная передне-задняя ось глаза, большая глубина передней камеры, широко открытый угол передней камеры, лазерная трабекулопластика в анамнезе, мужской пол [27, 28]. При выявлении данных факторов всем пациентам авторы рекомендуют выполнять сочетанную операцию АГО+ФЭ, либо сначала АГО и через 4 недели ФЭ.

Необходимость выявления риска повышения ВГД после ФЭ для конкретного пациента способствовала разработке алгоритма прогнозирования, представленного в данной работе. Анализ потенциальных факторов риска с помощью логистической регрессии определил наиболее значимые из них, систематизация данных в математическую модель позволила с высокой точностью спрогнозировать риск повышения уровня ВГД для каждого пациента. Данный подход позволяет обеспечить индивидуальную стратегию по ведению пациента, выбор тактики хирургического лечения, оптимальную послеоперационную терапию и наблюдение.

Литература

1. Краснов М.М. О целевом внутриглазном давлении. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2003; 4(2):49-51.
2. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011; 3:97-100.
3. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(1):44-51.
4. Harju M., Suominen S., Allinen P., Vesti E. Long-term results of deep sclerectomy in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(2):154-160.
doi: 10.1111/aos.13529
5. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14-28.
doi: 10.25700/NJG.2018.01.02
6. Николашин С.И., Фабрикантов О.Л. Показания к расширению узкого ригидного зрачка при факэмульсификации катаракты на глаукомных глазах в зависимости от исходного состояния глаза. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014; 19(4):1186-1192.
7. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. 15-летний опыт комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(2):38-46.
8. Borkenstein A.F., Borkenstein E.M. Patient and surgeon satisfaction levels after using an acrylic, hydrophobic, monofocal IOL and the Mal-yugin ring in pseudoexfoliation syndrome patients [Электронный ресурс]. *J Ophthalmol*. 2018 May 15; 2018:3843098.
doi: 10.1155/2018/3843098.

Заключение

1. Выявлены факторы риска повышения уровня ВГД после проведения ФЭ пациентам с наличием ПОУГ при стойко нормализованном уровне ВГД. К ним относятся: сочетание ПЭС, ригидного зрачка, IV степени плотности ядра, подвывиха хрусталика, далеко зашедшей стадии глаукомы.

2. Разработанный прогностический алгоритм, основанный на использовании выявленных факторов риска, является обоснованным и эффективным, его чувствительность и специфичности высоки и составляют (82%).

3. При прогнозировании риска повышения уровня ВГД в послеоперационном периоде ФЭ пациентам с наличием сопутствующей ПОУГ необходимо применять наименее травматичные способы хирургии, а также осуществлять тщательный послеоперационный мониторинг уровня ВГД для своевременного выявления его повышения. Это позволит предотвратить распад зрительных функций вследствие прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.П., Е.С.

Сбор и обработка материала: Е.С., Я.П.

Статистическая обработка: Н.П., Я.П.

Написание статьи: Е.С., Я.П.

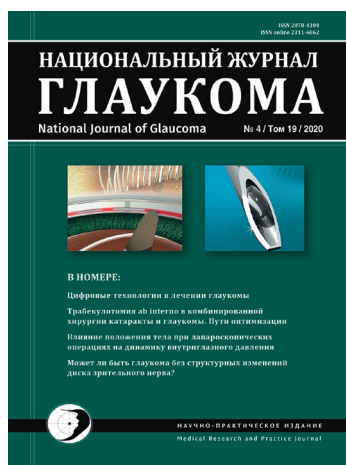
Редактирование: Н.П.

References

1. Krasnov M.M. About the target intraocular pressure. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2003; 4(2):49-51. (In Russ.)
2. Egorov E.A., Kuroedov A.V. Selected clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS countries and Georgia. Results of a multicenter open retrospective study (part 1). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2011; 3:97-100. (In Russ.)
3. Erichev V.P., Kozlova I.V., Akopyan A.I. et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination therapy of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015; 14(1):44-51. (In Russ.)
4. Harju M., Suominen S., Allinen P., Vesti E. Long-term results of deep sclerectomy in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(2):154-160.
doi: 10.1111/aos.13529
5. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with the characteristics of disease progression. Part 1. State of indicators of ophthalmotonus. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.)
doi: 10.25700/NJG.2018.01.02
6. Nikolashin S.I., Fabrikantov O.L. Indications for dilation of a narrow rigid pupil during cataract phacoemulsification in glaucomatous eyes, depending on the initial state of the eye. *Tambov University Reports. Series of Natural and Technical Sciences*. 2014; 19(4):1186-1192. (In Russ.)
7. Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. et al. 15 years of experience in combined cataract and glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(2):38-46. (In Russ.)
8. Borkenstein A.F., Borkenstein E.M. Patient and surgeon satisfaction levels after using an acrylic, hydrophobic, monofocal IOL and the Mal-yugin ring in pseudoexfoliation syndrome patients [Электронный ресурс]. *J Ophthalmol*. 2018 May 15; 2018:3843098.
doi: 10.1155/2018/3843098.

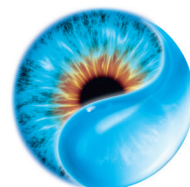
9. Drolsum L.K., Ringvold A., Nicolaissen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85(8):810-821.
doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00903.x
10. Leung V.C., Singh H., Ahmed I.I. Inter-eye differences in patients with pseudoexfoliation syndrome presenting with intraocular lens dislocation. *Ophthalmology*. 2015; 122(3):480-485.
doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.003
11. Shazly T.A., Farrag A.N., Kamel A., Al-Hussaini A. K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:18.
doi: 10.1186/1471-2415-11-18
12. Jimenez-Roman J., Lazcano-Gomez G., Martinez-Baez K. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(9):1374-1378.
doi: 10.18240/ijo.2017.09.07
13. Калижникова Е.А., Лебедев О.И., Степанова Е.А., Трофимова Е.И. Изменение топографии переднего отрезка глаза и показателей увеосклерального оттока у больных первичной глаукомой при факэмульсификации катаракты. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(4):21-28.
14. Chen P.P., Lin S.C., Junk A.K. et al. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in glaucoma patients: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1294-1307.
doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.021
15. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В. Частота встречаемости и возможные причины офтальмогипертензии после факэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):63-69.
16. Masis Solano M., Lin S.C. Cataract, phacoemulsification and intraocular pressure: Is the anterior segment anatomy the missing piece of the puzzle? *Prog Retin Eye Res*. 2018; 64:77-83.
doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.01.003
17. Perez C.I., Chansangpetch S., Feinstein M. et al. Novel gonioscopy score and predictive factors for intraocular pressure lowering after phacoemulsification. *J Glaucoma*. 2018; 27(7):622-626.
doi: 10.1097/IJG.0000000000000976
18. Гинойан А.А., Кобаев С.Ю., Кобаева В.Г. Лазерная экстракция катаракты на глазах с открытоугольной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013; 4:63-65.
19. Николашин С.И., Тахчиди Х.П., Мачехин В.А. Микрокоаксиальная факэмульсификация катаракты на глазах с компенсированной и оперированной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2008; 12:108-111.
20. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(1):26-31.
doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.023
21. Wilczynski M., Omulecki W. Applications of various iris retractors. *Klin Oczna*. 2012; 114(4):321-323.
22. Papaconstantinou D., Kalantzis G., Brouzas D. et al. Safety and efficacy of phacoemulsification and intraocular lens implantation through a small pupil using minimal iris manipulation. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:651-657. doi: 10.2147/CIA.S97254
23. Hashemi H., Seyedian M.A., Mohammadpour M. Small pupil and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(1):3-9.
doi: 10.1097/ICU.0000000000000116
24. Боршук Е.Л., Чупров А.Д., Бегун Д.Н., Лосицкий А.О. Оценка исходных характеристик пациента и медицинской организации для прогнозирования операционных осложнений при хирургическом лечении катаракты. *Практическая медицина*. 2018; 3(114):38-42.
9. Drolsum L.K., Ringvold A., Nicolaissen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85(8):810-821.
doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00903.x
10. Leung V.C., Singh H., Ahmed I.I. Inter-eye differences in patients with pseudoexfoliation syndrome presenting with intraocular lens dislocation. *Ophthalmology*. 2015; 122(3):480-485.
doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.003
11. Shazly T.A., Farrag A.N., Kamel A., Al-Hussaini A. K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:18.
doi: 10.1186/1471-2415-11-18
12. Jimenez-Roman J., Lazcano-Gomez G., Martinez-Baez K. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(9):1374-1378.
doi: 10.18240/ijo.2017.09.07
13. Kalizhnikova E.A., Lebedev O.I., Stepanova E.A., Trofimova E.I. Changes in the topography of the anterior segment of the eye and indicators of uveoscleral outflow in patients with primary glaucoma with cataract phacoemulsification. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2015;14(4):21-28. (In Russ.)
14. Chen P.P., Lin S.C., Junk A.K. et al. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in glaucoma patients: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1294-1307.
doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.021
15. Avetisov S.E., Eriчев V.P., Kozlova I.V., Kosova D.V. Frequency of occurrence and possible causes of ophthalmic hypertension after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017;16(3):63-69. (In Russ.)
16. Masis Solano M., Lin S.C. Cataract, phacoemulsification and intraocular pressure: Is the anterior segment anatomy the missing piece of the puzzle? *Prog Retin Eye Res*. 2018; 64:77-83.
doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.01.003
17. Perez C.I., Chansangpetch S., Feinstein M. et al. Novel gonioscopy score and predictive factors for intraocular pressure lowering after phacoemulsification. *J Glaucoma*. 2018; 27(7):622-626.
doi: 10.1097/IJG.0000000000000976
18. Ginoyan A.A., Kobaev S.Yu., Kobaeva V.G. Laser cataract extraction on eyes with open-angle glaucoma. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2013;4:63-65. (In Russ.)
19. Nikolashin S.I., Takhchidi H.P., Machekhin V.A. Microcoaxial phacoemulsification of cataracts in the eyes with compensated and operated glaucoma. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2008;12:108-111. (In Russ.)
20. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(1):26-31.
doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.023
21. Wilczynski M., Omulecki W. Applications of various iris retractors. *Klin Oczna*. 2012; 114(4):321-323.
22. Papaconstantinou D., Kalantzis G., Brouzas D. et al. Safety and efficacy of phacoemulsification and intraocular lens implantation through a small pupil using minimal iris manipulation. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:651-657. doi: 10.2147/CIA.S97254
23. Hashemi H., Seyedian M.A., Mohammadpour M. Small pupil and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26(1):3-9.
doi: 10.1097/ICU.0000000000000116
24. Borshuk E.L., Chuprov A.D., Begun D.N., Lositsky A.O. Assessment of the baseline characteristics of the patient and the medical organization for predicting operational complications in the surgical treatment of cataracts. *Practical medicine*. 2018; 3(114):38-42. (In Russ.)

25. Жаркин И.Н., Секачева М.С. Анализ причин перехода на интракапсулярную экстракцию при плановой хирургии возрастных и осложненных катаракт. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2017; 3:53-56.
26. Поступаев А.В., Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Хирургические особенности выполнения факэмульсификации возрастной катаракты при фоновой первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2016; 21(4):1654-1657. doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1654-1657
27. Поступаева Н.В., Поступаев А.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Способ выполнения капсулорексиса при ригидном зрачке при проведении факэмульсификации у пациентов с глаукомой. Патент РФ на изобретение № 2535779 от 20.12.2014. Бюллетень. № 35.
28. Сорокин Е.Л., Поступаева Н.В. Клиническо-биохимические закономерности глаз при сочетании первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным ВГД и возрастной катаракты. *Практическая медицина*. 2016; 6(98):163-167.
29. Лебедев О.И., Белоусова Е.И., Ковалевский В.В., Выходцева О.Г., Яворский А.Е., Молчанова Е.В., Суров А.В., Столяров Г.М., Степанова Е.А. Способ определения показаний для хирургического лечения катаракты и открытоугольной глаукомы. Патент РФ на изобретение № 2413482 от 10.03.2011. Бюллетень № 7.
30. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. Risk factors for acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40(4):538-544. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.08.048
25. Zharkin I.N., Sekacheva M.S. Analysis of the reasons for the transition to intracapsular extraction during planned surgery of age-related and complicated cataracts. *Vestnik Bashkir State Medical University*. 2017; 3:53-56 (In Russ.)
26. Postupaev A.V., Postupaeva N.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Surgical features of phacoemulsification of age-related cataract in background primary open-angle glaucoma. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2016; 21(4):1654-1657. (In Russ.) doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1654-1657
27. Postupaeva N.V., Postupaev A.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Method of capsulorhexis for rigid pupil during phacoemulsification in patients with glaucoma. RF patent No 2535779, 20.12.2014. Bulletin No 35. (In Russ.)
28. Sorokin E.L., Postupaeva N.V. Clinical and biochemical regularities of the eyes in combination with primary open-angle glaucoma with normalized IOP and age-related cataracts. *Practical medicine*. 2016; 6(98):163-167. (In Russ.)
29. Lebedev O.I., Belousova E.I., Kovalevsky V.V., Vykhodtseva O.G., Yavorsky A.E., Molchanova E.V., Surov A.V., Stolyarov G.M., Stepanova E.A. Method for determining indications for surgical treatment of cataracts and open-angle glaucoma. RF patent No 2413482, 10.03.2011. Bulletin No 7. (In Russ.)
30. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. Risk factors for acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2014; 40(4):538-544. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.08.048



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу АО «Почта России»
 подписной индекс **ПП605**
 и через агентство «Урал-Пресс»
 подписной индекс **37353**
 в любом отделении связи.



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости

Защита в ночное время



ВИТА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»
1-4 степень сухости

Влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов на динамику внутриглазного давления

Хомякова Е.Н., к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии и оптометрии;
Лоскутов И.А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии и оптометрии,
руководитель офтальмологического отделения;
Аслан Д.А., врач-ординатор кафедры офтальмологии и оптометрии.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2-11.

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

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А. Влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов на динамику внутриглазного давления. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(4):38-44.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов (Озурдекс®) на динамику внутриглазного давления (ВГД).

МЕТОДЫ. Выполнено 399 интравитреальных введений (ИВВ) Озурдекс® 330 пациентам (142 мужчин, 188 женщин), средний возраст 54,5±3,6 года (от 40 до 63 лет). Пациенты были разделены на две основные группы: 1-я группа — 184 (55,7%) пациента, не применявшие гипотензивную терапию ни до, ни после ИВВ Озурдекс®; 2-я группа — 146 (44,3%) пациентов, применявшие гипотензивные препараты до ИВВ, либо сразу после ИВВ Озурдекс®. Из числа всех пациентов сформированы 2 подгруппы по основному заболеванию: 1-я подгруппа — 167 (50,6%) пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС); 2-я подгруппа — 163 (49,4%) пациента с диабетической ретинопатией (ДРП). Среди обследованных было 28 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I и II стадий. Уровень ВГД исследовали до ИВВ, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии использовали местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с бета-блокаторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Повышение ВГД, возникшее после первой инъекции в 44%, было нормализовано медикаментозно: в 80,7% с помощью монотерапии, в 19,3% применялась комбинированная гипотензивная терапия. В 100%

случаев у пациентов с гипертензией и ранее проведенной лазеркоагуляцией сетчатки (ЛКС) не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса. Средние значения офтальмотонуса всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Катаракта была диагностирована в 69% случаев, фактоэмульсификация (ФЭ) после первой ИВВ проведена в 9%, а после второй инъекции — в 19% случаев. Прослеживается более частая встречаемость офтальмогипертензии при окклюзии вен сетчатки (ОВС). Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил $r = 0,148$ у пациентов с ОВС и $r = -0,0221$ у пациентов с ДРП соответственно. Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с числом полученных инъекций Озурдекс® выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Подъем ВГД после ИВВ Озурдекс® диагностируется чаще у пациентов с ОВС на 17%. Офтальмотонус повышался чаще после первой инъекции, в то же время не было выявлено корреляции между гипертензией и числом инъекций Озурдекс®. В ряде случаев 8,5% пациентам потребовалась комбинированная терапия. У половины пациентов с офтальмогипертензией в течение 3–15 месяцев после ИВВ офтальмотонус компенсировался самостоятельно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макулярный отек, внутриглазное давление, интравитреальные инъекции, интравитреальный биодеградируемый имплант дексаметазона.

Для контактов:

Хомякова Елена Николаевна, e-mail: veritas.elena@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

Effects of intravitreally administered prolonged corticosteroids on intraocular pressure

КНОМЯКОВА Е.Н., Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry;
ЛОСКУТОВ И.А., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry, Head of the Ophthalmology Department;
АСЛАН Д.А., resident doctor at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Schepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Khomyakova E.N., Loskutov I.A., Aslan D.A. Dynamics of intraocular pressure in patients using Intravitreal corticosteroids. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):38-44.

Abstract

PURPOSE. To analyze the effects of intravitreal injections of prolonged corticosteroids (Ozurdex®) on intraocular pressure (IOP).

METHODS. The study involved 330 patients (142 men, 188 women aged 54.5 (40 to 63) years who received 399 intravitreal injections (IVI) of Ozurdex®. Patients were divided into two main groups: 1st group consisted of 184 (55.7%) patients who did not use antihypertensive therapy before or after IVI of Ozurdex®; 2nd group consisted of 146 (44.3%) patients who used hypotensive drugs before IVI, or immediately after IVI of Ozurdex®. Two subgroups were formed according to main concomitant disease: 1st subgroup — 167 (50.6%) patients with retinal vein occlusion (RVO); 2nd subgroup — 163 (49.4%) patients with diabetic retinopathy (DR). The IOP level was measured before IVI, the next day, and one month after drug administration. In cases of ophthalmic hypertension, local carbonic anhydrase inhibitors were used as monotherapy, or in combination with beta-blockers.

RESULTS. An increase in IOP observed in 44% of cases after the first injection was stabilized by medications: in 80.7% with the help of monotherapy, in 19.3% — with combined antihypertensive therapy. In 100% of cases, patients with hypertension and history of laser coagulation did not

require IOP correction by a drug combination. The mean IOP values tended to decrease in all patients ($p < 0.01$). Cataract was diagnosed in 69% of cases, phacoemulsification after the first IVI was performed in 9%, and after the second injection — in 19% of cases. There is a more frequent occurrence of ophthalmic hypertension in patients with RVO. The correlation coefficient between the IOP level before and after treatment was $r = 0.148$ in patients with RVO and $r = -0.0221$ in patients with DR, respectively. There was no statistical relationship between the development of ophthalmic hypertension and the number of Ozurdex® injections received.

CONCLUSION. The rise in intraocular pressure after intravitreal introduction of the Ozurdex® implant is diagnosed 17% more often in patients with RVO. IOP increased more often after the first injection, while there was no correlation between hypertension and the number of Ozurdex® injections. In 8.5% of cases, combination therapy was required. In half of patients with ophthalmic hypertension, the IOP has compensated independently within 3–15 months after IVI.

KEYWORDS: macular edema, intraocular pressure, intravitreal injections, intravitreal biodegradable Dexamethasone implant.

Неспецифический признак многих ретинальных заболеваний — макулярный отек (МО) — является основной причиной снижения, а впоследствии и утраты зрительных функций. За последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению МО, а место терапии первой линии заняли интравитреально вводимые лекарственные препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и глюкокортико-стероиды).

Глазная гипертензия [1, 2] считается наиболее частым побочным эффектом интравитреальных введений (ИВВ) кортикостероидных препаратов и развивается у каждого третьего пациента после введения дексаметазона [3–6]. При этом у всех пациентов с глаукомой внутриглазное давление (ВГД) по сравнению с исходным уровнем повышается более, чем на 15 мм рт.ст., для компенсации которого требуется применение комбинированной медикаментозной терапии [7].

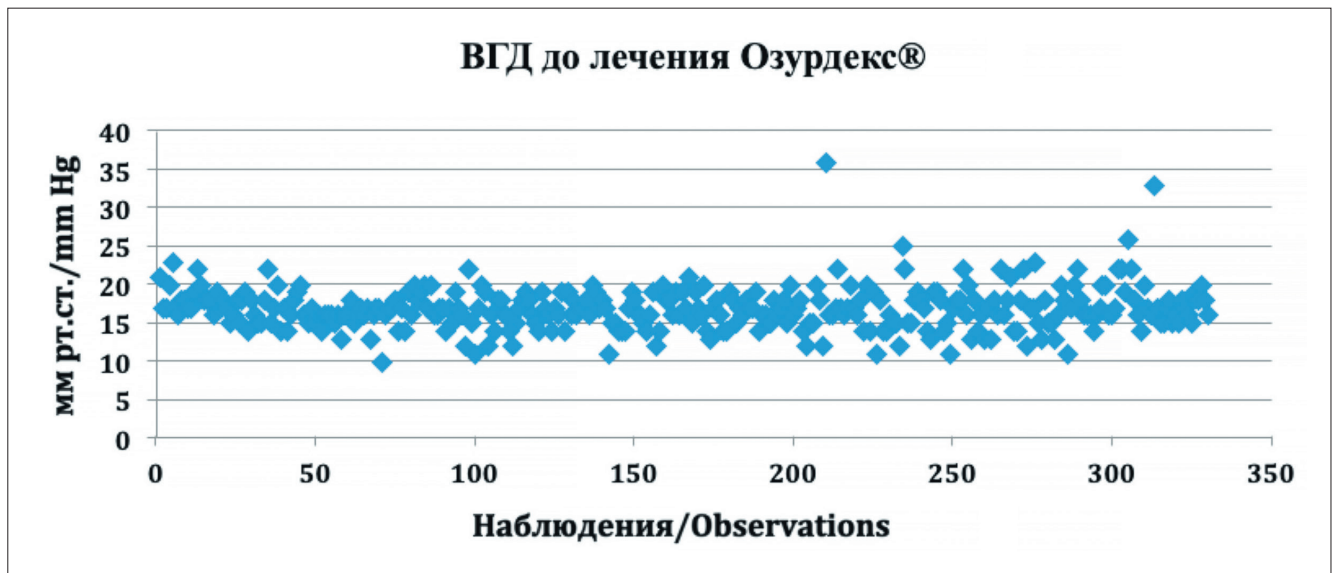


Рис. 1. Уровень ВГД до ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД до лечения 16,8 мм рт.ст.
 Fig. 1. Intraocular pressure before IVI of Ozurdex®. Mean IOP before treatment was 16.8 mm Hg

В клинических рекомендациях Европейского агентства лекарственных средств предлагается избегать применения дексаметазона у пациентов с глаукомой поздней стадии, в лечении которой применяют комбинированную терапию двумя или тремя препаратами. Но возможно его применение в случаях глазной гипертензии или стабильной глаукомы, компенсированных монотерапией [8].

По данным литературы, повышение ВГД более чем на 10 мм рт.ст. после введения Озурдекс® варьирует в 10,0–27,7% случаев, при этом в 97% случаев возможна нормализация офтальмотонуса топической монотерапией [9–11]. Учитывая необходимость длительного лечения МО, многократные ИВВ кортикостероидов часто приводят к повышению ВГД, что требует корректной терапии возникающих осложнений и тщательного мониторинга больших врачами поликлинического звена.

Цель — изучить влияние интравитреально-го введения пролонгированных кортикостероидов (Озурдекс®) на динамику ВГД.

Материалы и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского в период с 2017 по 2020 годы. В исследование было включено 330 пациентов (330 глаз), которым выполнено 399 ИВВ импланта дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс®, Ирландия, «Allergan Abbve Div.»). Из всех пациентов в 286 (286 глаз) случаях имплант вводили однократно, 32 пациентам — 2 раза, 12 пациентам выполнено более 4 инъекций.

Пациенты были разделены на две основные группы: 1-я группа — 184 пациента (184 глаза) не применяли гипотензивную терапию ни до, ни после ИВВ Озурдекс® в течение всего срока наблюдения; 2-я группа — 146 пациентов (146 глаз) применяли гипотензивные препараты до ИВВ либо сразу после ИВВ Озурдекс®. Кроме этого, было выделено 2 подгруппы в зависимости от причин, приведших к МО: 1-я подгруппа — 167 человек (167 глаз) с окклюзией вен сетчатки (ОВС); 2-я подгруппа — 163 человека (163 глаза) с диабетической ретинопатией (ДРП).

Повторные инъекции осуществляли при рецидиве МО, сопровождавшемся снижением остроты зрения, но не ранее 6 месяцев после предыдущей инъекции.

Средний возраст всех исследуемых составил $54,5 \pm 3,6$ года (от 40 до 63 лет). Среди них: мужчин — 142 (43%), женщин — 188 (57%). Всем пациентам проведен комплекс необходимого офтальмологического обследования, включавшего визометрию с максимальной коррекцией аметропии, биомикроскопию, тонометрию (тонометр Маклакова, груз массой 10 г), офтальмоскопию, исследовали поле зрения. Уровень ВГД измеряли на обоих глазах до инъекции, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии назначали гипотензивный режим, а контроль ВГД проводили ежемесячно. Во всех остальных случаях повторное исследование ВГД проводили перед следующей инъекцией. За офтальмогипертензию принимали повышение ВГД выше 26 мм рт.ст., или повышение ВГД более чем на 5 мм рт.ст. от исходного, или разницу офтальмотонуса более чем на 3 мм рт.ст. на парном глазу.



Рис. 2. Уровень ВГД через 1 мес. после первого ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД 16,1 мм рт.ст., $p < 0,05$ по сравнению со значением до лечения
Fig. 2. Intraocular pressure 1 month after first IVI of Ozurdex®. Mean IOP was 16.1 mm Hg, $p < 0.05$ compared to its value before treatment

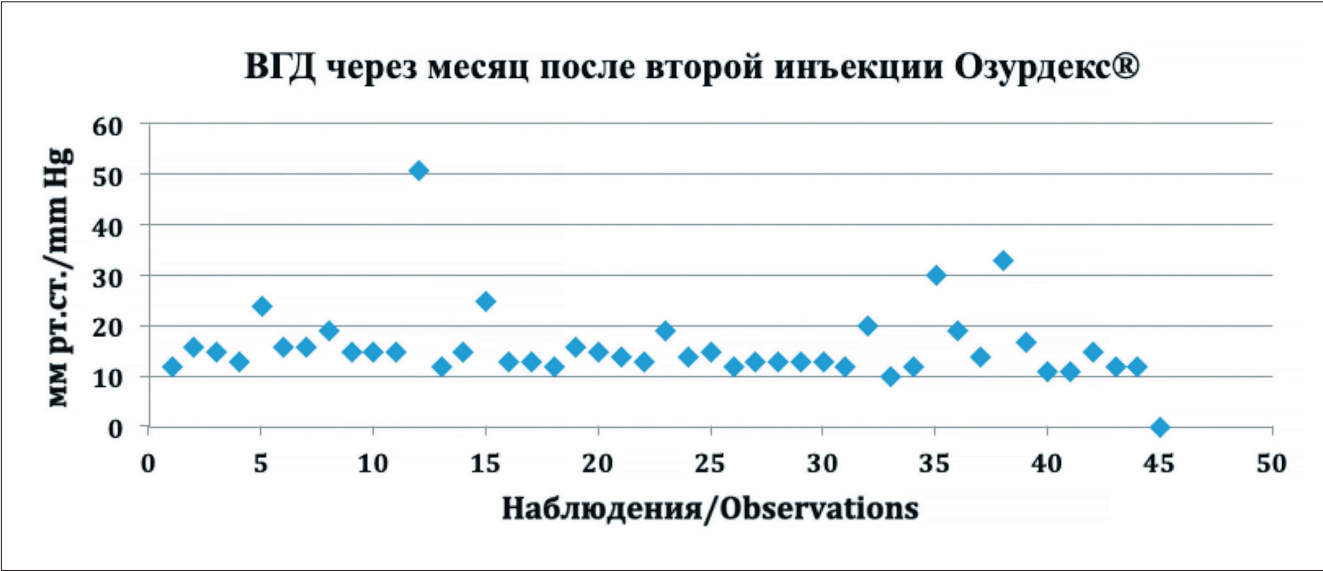


Рис. 3. Уровень ВГД через 1 мес после второго ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД 16,3 мм рт.ст., $p < 0,05$ по сравнению со значением до лечения
Fig. 3. Intraocular pressure 1 month after the second IVI of Ozurdex®. Mean IOP was 16.3 mm Hg, $p < 0.05$ compared to its value before treatment

Для медикаментозной коррекции гипертензии использовали местно ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с бета-блокаторами. Для оценки состояния макулярной зоны сетчатки проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) на аппарате Spectralis HRA+ОСТ («Heidelberg Engineering GmbH», Германия). Исследование выполняли в условиях медикаментозного мидриаза. Для количественной

и качественной характеристики МО использовали протокол «Thickness Map Change Report, Recent Follow-Up».

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили

Таблица 1. Офтальмогипертензия после интравитреальных инъекций импланта Озурдекс® при ОВС
 Table 1. Ophthalmic hypertension after intravitreal injections of the Ozurdex® implant in RVO

Сопутствующая патология Comorbid pathology	Число пациентов Number of patients (n=167)	Кол-во пациентов с гипертензией Number of patients with hypertension (n=88)	Один гипотензивный препарат One antihypertension drug (n=76)	Комбинированная терапия Combination therapy (n=12)
ОЦВС / CRVO	63 (37,7%)	19 (30%)	16 (84%)	3 (15%)
Ишемический тип ОЦВС Ischemic CRVO	16	5	3	2
Неишемический тип ОЦВС Non-ischemic CRVO	47	14	13	1
ОВЦВС / BRVO	104 (62,3%)	69 (66%)	60 (86%)	9 (13%)
Ишемический тип ОВЦВС Ischemic BRVO	43	23	18	5
Неишемический тип ОВЦВС Non-ischemic BRVO	61	46	42	4
Проводилась ЛКС History of retinal laser coagulation	47 (28%)	13 (14%)	13 (17%)	—
Катаракта / Cataract	109 (65%)	61 (69%)	53	8

Таблица 2. Частота развития офтальмогипертензии после интравитреальных инъекций импланта Озурдекс® при ДМО

Table 2. Frequency of ophthalmic hypertension developing after IVI of Ozurdex® in DME

Сопутствующая патология Comorbid pathology	Число пациентов Number of patients (n=163)	Кол-во пациентов с гипертензией Number of patients with hypertension (n=57)	Один гипотензивный препарат One antihypertension drug (n=41)	Комбинированная терапия Combination therapy (n=16)
СД 1 типа / type 1 DM	37 (22,6%)	13 (22,8%)	12	1
СД 2 типа / type 2 DM	126 (77,3%)	44 (77,2%)	29	15
Проводилась ЛКС History of retinal laser coagulation	34 (20,8%)	8 (14%)	8	-
Катаракта / Cataract	94 (57,6%)	31 (54,4%)	28	3
Непролиферативная ДРП Non-proliferative DR	8 (4,9%)	2 (3,5%)	2	-
Препролиферативная ДРП Pre-proliferative DR	89 (54,6%)	24 (42,1%)	12	12
Проллиферативная ДРП Proliferative DR	66 (40,4%)	31 (54,4%)	27	4

Таблица 3. Динамика ВГД после ИВВ импланта Озурдекс®, М±m (мм рт.ст.)
 Table 3. Changes in IOP after IVI of the Ozurdex® implant, M±m (mm Hg)

Показатели Indicators	Группы наблюдения / Observation groups			
	1-я / 1st		2-я / 2nd	
	ОВС / RVO	ДРП / DR	ОВС / RVO	ДРП / DR
До ИВВ Озурдекс® / Before IVI of Ozurdex®	17,6 (13-20)	16,2 (14-18)	17,9 (15-21)	16,9 (15-22)
Через 1 мес. после первого ИВВ Озурдекс® One month after first IVI of Ozurdex®	15,8* (13-22)	14,4* (12-20)	19,8* (16-27)	18,9* (16-24)
До введения второго ИВВ Озурдекс® Before second IVI of Ozurdex®	16,0 (14-22)	14,9 (12-20)	20,8 (17-26)	19,9 (16-25)
Через 1 месяц после второго ИВВ Озурдекс® One month after second IVI of Ozurdex®	15,6* (14-21)	14,0* (13-18)	21,0 (17-25)	18,4* (14-23)

Примечание: * — разница статистически достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением.

Note: * — the difference is statistically significant ($p < 0.05$) vs. the initial value.

после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) тестом Краскелла – Уоллиса. Все методы обработки данных применяли с использованием пакета StatPlus for Mac OS 10.0.

Результаты

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) у всех пациентов перед началом лечения в среднем составила 491 (300/896) мкм, средняя максимально коррегированная острота зрения (МКОЗ) по таблице Головина – Сивцева не превышала трех строчек, а минимальные зрительные функции составили 0,07.

Поскольку оценивали влияние интравитреальных инъекций Озурдекс® на офтальмогипертензию, был проведен анализ ВГД у всех пациентов до и после введения лекарственного препарата (рис. 1–3).

Попарное сравнение всех пациентов показало, что зарегистрированное в 145 (44,0%) случаях повышение ВГД после первой инъекции было нормализовано медикаментозно: в 80,7% случаев (117 глаз) — монотерапией, в 19,3% случаев (28 глаз) — комбинированной гипотензивной терапией.

В относительно небольшом проценте случаев (28 глаз, 8,5%) пациенты страдали первичной глаукомой начальной (5%) и развитой (3,5%) стадий, часть из них (16 глаз) к концу исследования перешли на комбинированную гипотензивную терапию. Любопытно отметить, что в 100% случаев пациентам с гипертензией, которым ранее была проведена лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса.

Анализируя данные, полученные до и после ИВВ Озурдекс®, нельзя не отметить, что средние значения офтальмотонуса у всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). В связи с этим представил интерес ретроспективный анализ распределения случаев гипертензии в зависимости от основной офтальмопатологии, приведшей к развитию МО (табл. 1–3).

По числу выполненных инъекций пациенты распределились почти поровну между диабетическим (163 наблюдения) и окклюзионным поражением сетчатки (167 наблюдений).

Среди пациентов, получавших интравитреально Озурдекс® по поводу МО, у 167 была выявлена ОВС: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) диагностирована в 37,7% случаев; окклюзия ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) выявлена в 62,3% случаев. Офтальмогипертензия была выявлена у 88 (52%) пациентов. Местная медикаментозная терапия позволила нормализовать ВГД в 86% случаев монотерапией, в 14% случаев — комбинированной терапией.

Катаракта, являясь одним из серьезных побочных эффектов применения глюкокортикоидов в факических глазах, приводит к значительному снижению зрительных функций. В данном исследовании катаракта была диагностирована в 69% случаев, при этом факоэмульсификация (ФЭ) после первой ИВВ проведена в 9%, после второй — в 19% случаев.

Ишемический тип ОЦВС и ОВЦВС наблюдали у 59 пациентов, что составило 35% случаев. Прямой зависимости развития офтальмогипертензии от ишемического типа ОВС нами выявлено не было. Что касается комбинированной медикаментозной

терапии, то при неишемическом типе ОВС ее проводили в 4,6%, при ишемическом типе — в 11% случаев.

Нами выявлено, что у трети обследованных пациентов (47 глаз, 28%) с ОВС с предварительной проведённой лазеркоагуляцией сетчатки (ЛКС) достоверное развитие офтальмогипертензии составило не более 14% случаев.

Анализ статистических данных пациентов 2 подгруппы показал, что распределение между I и II типами сахарного диабета (СД) было неравномерно — 22,6 и 77,3% случаев соответственно. Практически половина (54,4%) пациентов с гипертензией приходится на долю пролиферативной ДРП. В исследованной подгруппе количество случаев повышения уровня ВГД зафиксировано на 17% меньше по сравнению с 1-й подгруппой, однако в 4% случаев медикаментозную комбинированную коррекцию применяли чаще.

У пациентов 2-й подгруппы ЛКС проводили на 10% реже, чем у пациентов 1-й подгруппы, однако частота развития гипертензии была одинаковой и составила 14%. Для нормализации офтальмотонуса у пациентов с ЛКС потребовалась только медикаментозная монотерапия.

Катаракта была диагностирована у 94 пациентов, то есть в относительно меньшем проценте случаев (57,6%), чем в 1-й подгруппе. ФЭ после первой ИВВ выполнили в 7% случаев, после второй инъекции — в 15% случаев.

Данные анализа ВГД на фоне ИВВ импланта дексаметазона в количественно сравнимых группах пациентов приведены в табл. 3.

При анализе статистических данных ВГД при сопутствующей офтальмологической патологии

прослеживается более частая встречаемость офтальмогипертензии при ОВС и у пациентов 2-й подгруппы. Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил $r=0,148$ у пациентов с ОВС и $r=-0,0221$ у пациентов с ДРП. Представляет интерес тот факт, что в 77% случаев гипертензия возникла после первой инъекции, повышение ВГД эпизодически (в течение 3-х мес.) наблюдали в 61% случаев, продолжительное — в 16% случаев. Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с числом полученных инъекций Озурдекс® выявлено не было.

Выводы

1. Подъем ВГД после ИВВ импланта Озурдекс® диагностируется на 17% чаще у пациентов с ОВС по сравнению с ДРП.

2. Во всех группах нормализация повышенного ВГД достигалась монотерапией и только 8,5% пациентам потребовалась комбинированная терапия.

3. Повышение офтальмотонуса чаще фиксировалось после первой инъекции, в то же время не было получено корреляции между гипертензией и числом инъекций Озурдекс®.

4. У половины пациентов с офтальмогипертензией в течение 3–15 мес. после ИВВ офтальмотонус нормализовался без дополнительных медицинских усилий.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.Х., И.Л.

Сбор и обработка материала: Д.А., И.Л.

Статистическая обработка: Д.А.

Написание статьи: И.Л., Е.Х., Д.А.

Редактирование: Е.Х.

Литература / References

- Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(5):794-799. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.011
- Lambiase A, Abdolrahimzadeh S and Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today*. 2014; 50(3):239-249. doi: 10.1358/dot.2014.50.3.2103755
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina*. 2017; 37(4):753-760. doi: 10.1097/IAE.0000000000001234
- Güler E, Totan Y and Betül Güragaç F. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 36(2):180-184. doi: 10.3109/15569527.2015.1127254
- Pareja-Rios A, Ruiz-de la Fuente-Rodriguez P, Bonaque- Gonzalez S, et al. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(1):77-82. doi: 10.18240/ijo.2018.01.14
- Belloq D, Akesbi J, Matonti F, et al. The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: the PREDIAMEX study. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2:567-573. doi: 10.1016/j.oret.2017.10.016
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359. doi: 10.1097/IAE.0000000000001369
- Recommandations-SFG-SFO-2017.pdf, <http://www.leglaucome.fr/wp-content/uploads/2017/03/Recommandations-SFG-SFO-2017.pdf> (accessed 8 October 2018).
- Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120:1843-1851. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.018
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359. doi: 10.1097/IAE.0000000000001369

Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок

Гришина Е.Е., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник офтальмологического отделения;
Богатырев А.М., младший научный сотрудник офтальмологического отделения;
Лоскутов И.А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии и оптометрии, руководитель офтальмологического отделения.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2-11.

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

Для цитирования: Гришина Е.Е., Богатырев А.М., Лоскутов И.А. Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(4):45-49.

Резюме

ЦЕЛЬ. Выявить особенности клинического течения увеальной меланомы (УМ) с повышением внутриглазного давления (ВГД).

МЕТОДЫ. Ретроспективно проанализированы истории болезни 84 больных, получивших радикальное (ликвидационное) хирургическое лечение (энуклеация или экзентерация) по поводу УМ стадии Т3-Т4 в офтальмологическом отделении МОНИКИ с 2015 г. по 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Поступившие для ликвидационной терапии УМ пациенты имели опухоль в стадии Т3 (80–95%) и в стадии Т4 (4–5%). Почти у трети больных (у 25 из 84 больных) при первичном обращении к офтальмологу было выявлено повышение ВГД от 30 до 50 мм рт.ст. (в среднем 37,57 мм рт.ст.). В лечебных учреждениях по месту жительства двум пациентам была проведена антиглаукомная операция. Время ожидания с момента появления первых жалоб до поступления на лечение к офтальмоонкологу составило от 1 месяца до 18 месяцев (медиана 3,5 месяца). В связи с поздним

выявлением УМ четыре пациента были направлены к офтальмоонкологу только после факоземулсификации катаракты. Диагноз УМ был подтвержден гистологическим исследованием удаленного глазного яблока. Интересно отметить, что у всех пациентов с повышением ВГД выявлялись пигментированные формы меланомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При первичном обследовании пациента с повышением ВГД должна присутствовать онконастороженность. Особое внимание следует обращать на локальное расширение эпibuльбарных сосудов, отграниченное затемнение склеры при трансиллюминации, необычную пигментацию радужки и угла передней камеры. Всем пациентам с впервые выявленной глаукомой целесообразно проводить ультразвуковое исследование глаза, при показаниях — ультразвуковую биометрию переднего отрезка глаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: офтальмогипертензия, внутриглазное давление, увеальная меланома.

Для контактов:

Гришина Елена Евгеньевна, e-mail: eyelena@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

Ophthalmic hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors

GRISHINA E.E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Ophthalmology Department;

BOGATYREV A.M., Junior Researcher at the Ophthalmology Department;

LOSKUTOV I.A., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry, Head of the Ophthalmology Department.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Schepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Grishina E.E., Bogatyrev A.M., Loskutov I.A. Ophthalmic hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):45-49.

Abstract

PURPOSE. To reveal the features of the clinical course of uveal melanoma with elevated intraocular pressure (IOP).

METHODS. The study retrospectively analyses case histories of 84 patients who received radical (liquidation) surgical treatment (enucleation or exenteration) for stage T3–T4 uveal melanoma in the ophthalmology department of MONIKI from 2015 to 2020.

RESULTS. The patients admitted for liquidation therapy of uveal melanoma had a stage T3 tumor (80–95%) and stage T4 tumor (4–5%). In almost a third of patients (in 25 out of 84 patients), an increase in IOP from 30 to 50 mm Hg (in average 37.57 mm Hg) was detected during the initial ophthalmologist visit. Two patients underwent antiglaucoma surgery in medical institutions at the place of residence. The waiting time from the appearance of first complaints to admission for treatment at an ophthalmic-oncologist ranged from 1 month to 18 months (median 3.5 months). Due to the late detection of uveal melanoma, four patients

were referred to an ophthalmic-oncologist only after cataract phacoemulsification. The diagnosis of uveal melanoma was confirmed by histological examination of the enucleated eye. It is worth noting that pigmented forms of melanoma were detected in all patients with elevated IOP.

CONCLUSION. The initial examination of a patient with elevated IOP should involve special attention to possible intraocular tumors. Particular attention should be paid to the local expansion of the epibulbar vessels, delimited darkening of the sclera during transillumination, unusual pigmentation of the iris and anterior chamber angle. A thorough examination of the paired eye is of great importance. It is advisable for all patients with newly diagnosed glaucoma to undergo an ultrasound examination of the eye, and if indicated — ultrasound biometry of the anterior segment of the eye.

KEYWORDS: ophthalmic hypertension, intraocular pressure, uveal melanoma.

Увеальная меланома (УМ) — наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль. По частоте встречаемости она занимает второе место после кожной меланомы и составляет от 5 до 8% от меланом всех локализаций и 85% от всех внутриглазных новообразований [1-3].

По нашим данным, в Москве и Московской области УМ встречается с частотой 0,9 на 100 тысяч взрослого населения [4]. Несмотря на то, что опухоль встречается достаточно редко, выявление данного заболевания на ранних этапах является важнейшей задачей. Болезнь-специфическая выживаемость больных УМ во многом зависит от стадии заболевания. Так, в Москве пяти-, десятилетняя

болезнь-специфическая выживаемость больных УМ в стадии T1 составляет 99±3% и 84±9% соответственно, в то время как выживаемость больных УМ в стадии T4 — только 53±9% и 25±15%, соответственно [5].

В некоторых случаях диагностика УМ может вызывать трудности, приводить к диагностическим ошибкам, неверно выставленному диагнозу и несвоевременному началу лечения. Опросы больных УМ в Великобритании показали, что около 25% пациентов до направления в специализированный центр изначально имели неверный диагноз [6]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) может быть одним из первых проявлений УМ, в частности меланомы радужки и цилиарного тела, и одной из

первых причин обращения пациента за медицинской помощью [7]. В таких случаях пациентам нередко устанавливают диагноз первичной глаукомы.

Цель работы — проанализировать причины ошибок в диагностике УМ с повышением внутриглазного давления.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 84 больных, получивших радикальное (ликвидационное) хирургическое лечение (энуклеация или экзентерация) по поводу УМ стадии Т3–Т4 в офтальмологическом отделении МОНИКИ с 2015 г. по 2020 г. У трети пациентов (27 из 84) при первичном обращении выявлено повышение ВГД. Необходимо отметить, что у двоих больных внутриглазная опухоль развилась на фоне ранее выявленной двусторонней компенсированной глаукомы, эти пациенты были исключены из исследования.

Мужчины составили 41,9 % (средний возраст 65 лет, медиана 64 года), женщины — 58,1 % (средний возраст 61,9 лет, медиана 65 лет).

При предоперационном обследовании пациентов помимо рутинного офтальмологического обследования всем пациентам проводили ультразвуковое исследование глаза, диафаноскопию и трансиллюминацию. При отсутствии отека роговицы, обусловленного высоким уровнем ВГД, выполняли гониоскопию. Пациентам с УМ в стадии Т4 проводили компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) орбит. Для исключения распространения УМ по зрительному нерву всем пациентам с юкстапапиллярным расположением опухоли также проводили МРТ орбит. Для исключения метастазов всем больным выполнены МРТ органов брюшной полости с контрастированием гадоксеновой кислотой и КТ органов грудной клетки.

Результаты

Поступившие для ликвидационной терапии УМ пациенты имели опухоль в стадии Т3 (80–95%) и в стадии Т4 (4–5%). Среди 84 больных УМ преобладали пациенты с опухолью хориоидеи — 58 (69%) больных. Цилиохориоидальная локализация опухоли отмечена у 12 (14,3%) больных, иридоцилохориоидальная — у 10 (11,9%) больных. Меланома радужки выявлена у 2 (2,4%) больных. Юкстапапиллярная локализация меланомы хориоидеи диагностирована у 2 (2,4%) больных.

У пациентов с повышенным ВГД выявлялись следующие локализации УМ: меланома хориоидеи у 14 (56%) больных, цилиохориоидальная локализация у 4 (16%) больных, иридоцилохориоидальная у 5 (20%) больных, меланома радужки у 2 (8%) больных.

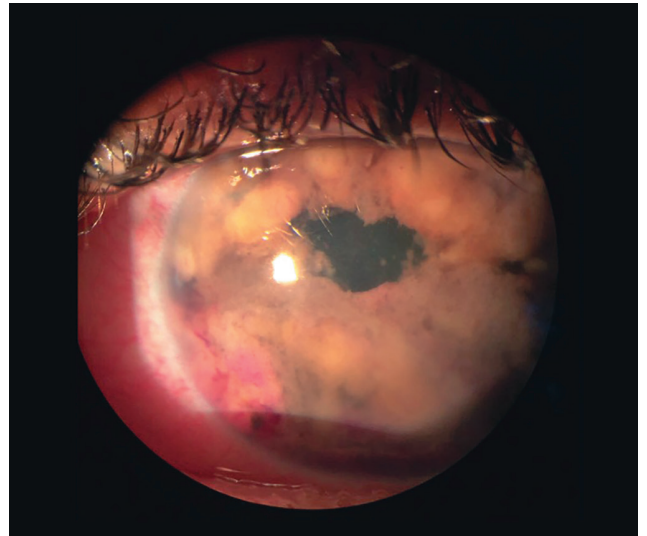


Рис. 1. Диффузная меланома радужки правого глаза, ошибочно принятая за увеит

Fig. 1. Diffuse melanoma of the iris in the right eye, mistaken for uveitis

Почти у трети больных (у 25 из 84) при первичном обращении к офтальмологу было выявлено повышение ВГД от 30 до 50 мм рт.ст (в среднем 37,57 мм рт.ст.). У 8 из 25 пациентов с УМ и повышением ВГД развился острый приступ вторичной глаукомы. Болевые ощущения в глазу и снижение остроты зрения были основными жалобами, заставившими пациентов обратиться к врачу. Необходимо отметить, что назначение ингибиторов карбоангидразы обеспечивало частичное снижение ВГД без нормализации офтальмотонуса. В лечебных учреждениях по месту жительства двум пациентам была проведена антиглаукомная операция. Время ожидания с момента появления первых жалоб до поступления на лечение к офтальмоонкологу составило от 1 до 18 месяцев (медиана 3,5 месяцев). В связи с поздним выявлением УМ четыре пациента были направлены к офтальмоонкологу только после факоземальсификации.

В группе больных УМ с повышенным ВГД размеры опухоли были статистически значимо больше: средний диаметр опухоли составил 15,6 мм, а средняя высота — 12,8 мм. В группе больных УМ с нормальным ВГД средний диаметр опухоли был 12,3 мм, средняя высота — 11,2 мм.

Клинические признаки УМ с офтальмогипертензией были обусловлены локализацией опухоли — поражением определенного отдела сосудистой оболочки и размерами новообразования. Меланомы радужки были диффузными, занимали всю площадь радужки и распространялись на весь угол передней камеры (рис. 1). Изолированного поражения цилиарного тела не наблюдали. При цилиохориоидальной и иридоцилохориоидальной локализации обращало на себя внимание локальное расширение

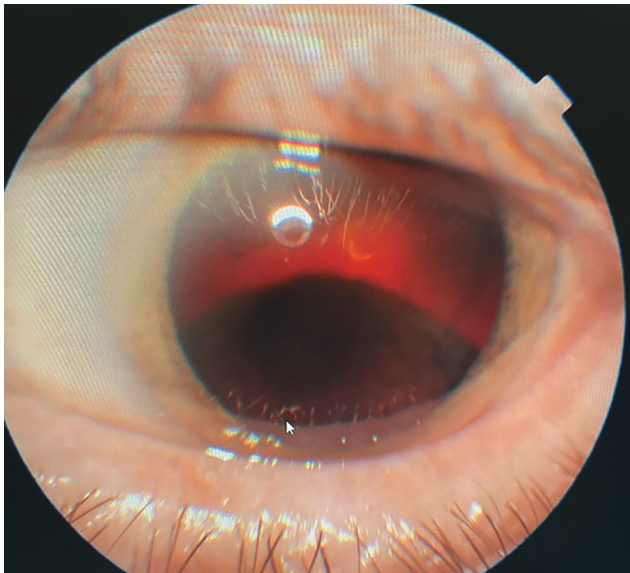


Рис. 2а. Обширный узел пигментированной опухоли хориоидеи левого глаза, визуализирующийся при биомикроскопии

Fig. 2a. An extensive node of a pigmented tumor of the choroid in the left eye, visualized by biomicroscopy

эпibuльбарных сосудов и неравномерная глубина передней камеры, а также наличие пигмента в области угла передней камеры (у 14 из 25 пациентов). У 5 пациентов с иридоцилиохориоидальной меланомой была выявлена контактная катаракта, обусловленная ростом опухоли. При офтальмоскопии на глазном дне 23 больных визуализировался обширный узел неравномерно пигментированной опухоли с кровоизлияниями на поверхности, над узлом опухоли была видна вторичная отслойка сетчатки (рис. 2 а, б). У 6 пациентов определялась мелкоочечная россыпь пигмента в стекловидном теле. При ультразвуковом исследовании у 23 больных была выявлена плюс-ткань. При диафаноскопии у 9 пациентов определялось локальное затемнение склеры в проекции внутриглазной опухоли.

Все перечисленные выше симптомы были односторонними. При обследовании парного глаза ни у одного больного не было выявлено признаков глаукомы.

Диагноз УМ был подтвержден гистологическим исследованием удаленного глазного яблока. Интересно отметить, что у всех пациентов с повышением ВГД выявлялись пигментированные формы меланомы.

Обсуждение

Тридцать пять лет назад С. Shields с соавт. при анализе историй болезни 2111 пациентов с УМ выявили вторичную офтальмогипертензию



Рис. 2б. В-scan глаза с меланомой хориоидеи. Определяется плюс-ткань неравномерной плотности диаметром 12,79 мм и высотой 10,24 мм

Fig. 2b. B-scan ultrasonography of the eye with choroidal melanoma. Tumor positive tissue of uneven density with a diameter of 12.79 mm and a height of 10.24 mm can be determined

у 3% больных [8]. В нашем исследовании среди 84 пациентов с УМ 23% больных имели повышенное ВГД. Последнее обстоятельство можно объяснить тем фактом, что в настоящее исследование вошли пациенты с большими меланомами сосудистой оболочки глаза, потребовавшие проведения ликвидационного лечения. Большие размеры УМ повышают риск развития офтальмогипертензии.

В некоторых случаях повышение внутриглазного давления, связанного с ростом УМ, может быть ошибочно расценено как проявление первичной глаукомы, что приводит к более позднему выявлению УМ, несвоевременному началу лечения и плохому прогнозу для пациента [9]. Сам факт снижения давления при назначении гипотензивных препаратов может приводить к заблуждению и постановке неверного диагноза. Выполнение антиглаукомной операции резко повышает риск метастазирования [10].

Заключение

Начальные УМ, как правило, протекают бессимптомно. Повышение ВГД может быть первым проявлением УМ и вызывать трудности в диагностике заболевания. Офтальмогипертензия, связанная с ростом УМ, может быть ошибочно расценена как манифестация первичной глаукомы. Назначенная гипотензивная терапия несколько снижает уровень ВГД, маскируя проявления УМ и увеличивая время до начала полноценной терапии опухоли.

При первичном обследовании пациента с повышением уровнем ВГД необходим настрой на поиск внутриглазных опухолей. Особое внимание следует обращать на локальное расширение эпидуральных сосудов, отграниченное затемнение склеры при трансиллюминации, необычную пигментацию радужки и угла передней камеры. Большое значение имеет тщательный осмотр парного глаза. Всем пациентам с впервые выявленной глаукомой целесообразно проводить ультразвуковое исследование глаза, при показаниях ультразвуковую биометрию переднего отрезка глаза.

Литература

1. Офтальмоонкология. Под ред. Бровкиной А.Ф. Москва: Медицина 2002; 424.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103(5):1000-7. doi: 10.1002/cncr.20866
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003; 110(5): 956-61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2
4. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(4):321-325. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325
5. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(1):68-75. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75
6. Domato E., Domato B. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1582-1589. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
7. Zhao M., Mu Y., Dang Y., Zhu Y. Secondary glaucoma as initial manifestation of ring melanoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(11):8163-8169.
8. Shields C.L., Shields J.A., Shields M.B., Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology*. 1987;94(7):839-846. doi: 10.1016/S0161-6420(87)33537-7
9. Yang M., Wang W., Yan J.H. et al (2015) Eye tumors misdiagnosed as glaucoma. *Chin Med J* 128:273-276 doi: 10.4103/0366-6999.149233
10. Pasternak S, Erwenne CM, Nicoleta MT. Subconjunctival spread of ciliary body melanoma after glaucoma filtering surgery: A clinicopathological case report. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40:69-71. doi: 10.1016/S0008-4182(05)80120-6

Онкологическая настороженность, тщательный офтальмологический осмотр с применением таких дополнительных методик, как гониоскопия, диафаноскопия и трансиллюминация, ультразвуковое исследование помогут избежать диагностических ошибок и задержки в лечении УМ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.Г., И.Л.

Сбор и обработка материала: А.Б., И.Л.

Статистическая обработка: А.Б.

Написание статьи: А.Б., И.Л.

Редактирование: Е.Г.

References

1. Oftal'moonkologiya [Ophthalmooncology]. Edited by Brovkina A.F. Moscow, Meditsina Publ., 2002. 424 p. (In Russ.)
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103(5):1000-7. doi: 10.1002/cncr.20866
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003; 110(5): 956-61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2
4. Grishina E.E., Lerner M.Yu., Gemdzian E.G. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4):321-325. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325
5. Grishina E.E., Lerner M.Yu., Gemdzian E.G. Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(1):68-75. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75
6. Domato E., Domato B. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1582-1589. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
7. Zhao M., Mu Y., Dang Y., Zhu Y. Secondary glaucoma as initial manifestation of ring melanoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(11):8163-8169.
8. Shields C.L., Shields J.A., Shields M.B., Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology*. 1987;94(7):839-846. doi: 10.1016/S0161-6420(87)33537-7
9. Yang M., Wang W., Yan J.H. et al (2015) Eye tumors misdiagnosed as glaucoma. *Chin Med J* 128:273-276 doi: 10.4103/0366-6999.149233
10. Pasternak S, Erwenne CM, Nicoleta MT. Subconjunctival spread of ciliary body melanoma after glaucoma filtering surgery: A clinicopathological case report. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40:69-71. doi: 10.1016/S0008-4182(05)80120-6

Эффективность и безопасность отечественного дженерика травопроста в различных режимах терапии первичной открытоугольной глаукомы

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

Витков А.А., младший научный сотрудник отдела глаукомы;

Агаджанян Т.М., младший научный сотрудник отдела глаукомы.

ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Антонов А.А., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Эффективность и безопасность отечественного дженерика травопроста в различных режимах терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2021; 20(4):50-56.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнительное изучение эффективности и безопасности воспроизведенного препарата (дженерика) травопроста Травопрост-Оптик и оригинального препарата (Траватан) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), получающих моно- или комбинированную терапию.

МЕТОДЫ. В нерандомизированное проспективное перекрестное исследование было включено 60 пациентов (60 глаз) с диагнозом ПОУГ I или II стадии, компенсированная на гипотензивном режиме — монотерапия оригинальным препаратом травопроста (группа 1, n=30) или комбинированная терапия с оригинальным препаратом травопроста (группа 2, n=30). На скрининговом визите после обследования у всех пациентов оригинальный препарат травопроста был заменен на Травопрост-Оптик. Эффективность изучалась на основании оценки динамики значений внутриглазного давления, безопасность — на основании анализа выраженности основных нежелательных явлений терапии с помощью специального опросника до и через 4 недели после замены препарата травопроста отдельно в каждой группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе 1 и группе 2 исходный средний уровень внутриглазного давления составил $14,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. и $16,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. соответственно. Через 4 недели после замены оригинального препарата травопроста на Травопрост-Оптик статистически значимой динамики значений показателя в группах не отмечалось — $13,7 \pm 2,7$ мм рт.ст. и $16,0 \pm 2,4$ мм рт.ст., соответственно. Не было зарегистрировано достоверных различий выраженности таких нежелательных явлений гипотензивной терапии, как раздражение, зуд, слезотечение, ощущение инородного тела и сухость глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лекарственный препарат Травопрост-Оптик, по сравнению с оригинальным препаратом травопроста, обладает сопоставимыми эффективностью и профилем безопасности; характеризуется более высокой экономической доступностью и может рассматриваться в качестве его альтернативы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Медикаментозная терапия глаукомы, аналоги простагландинов, травопрост, внутриглазное давление, дженерики.

Для контактов:

Витков Александр Александрович, e-mail: avitkov.niigb@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma

ANTONOV A.A., Cand. Med. (Sci), Leading Researcher at the Glaucoma Department;

VITKOV A.A., Junior Researcher at the Glaucoma Department;

AGADZHANYAN T.M., Junior Researcher at the Glaucoma Department.

Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Antonov A.A., Vitkov A.A., Agadzhanyan T.M. The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):50-56.

Abstract

PURPOSE. Comparative study of the efficacy and safety of the reproduced travoprost drug (generic) Travoprost-Optic and the original drug (Travatan) in patients with primary open-angle glaucoma receiving mono- or combination therapy.

METHODS. A non-randomized prospective crossover study included 60 patients (60 eyes) with a diagnosis of stage I or II primary open-angle glaucoma, compensated by hypotensive therapy — monotherapy with the original travoprost drug (group 1, n=30), or combination therapy with the original travoprost drug (group 2, n=30). At the screening visit after the examination, the original travoprost was replaced by Travoprost-Optic in all patients. Efficacy was studied based on an assessment of the dynamics of intraocular pressure values, safety — based on an analysis of the severity of the main adverse effects of therapy

using a special questionnaire before and 4 weeks after replacing the travoprost drug separately in each group.

RESULTS. In group 1 and group 2, the initial average level of intraocular pressure was 14.3 ± 2.3 mm Hg and 16.2 ± 1.1 mm Hg, respectively. In 4 weeks after replacing the original travoprost drug with Travoprost-Optic, there was no statistically significant dynamics of the indicator values in the groups — 13.7 ± 2.7 mm Hg and 16.0 ± 2.4 mm Hg, respectively. There were no significant differences in the severity of the adverse effects of antihypertensive therapy such as irritation, itching, lacrimation, foreign body sensation and dry eye.

CONCLUSION. The generic drug Travoprost-Optic, in comparison with the original travoprost, has a comparable efficacy and safety profile, as well as higher economic availability, and can be considered as an alternative.

KEYWORDS: hypotensive therapy, prostaglandin analogues, travoprost, intraocular pressure, generics.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, наиболее предпочтительным вариантом для стартовой терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является назначение аналогов простагландинов (АПГ), обладающих максимальной гипотензивной активностью и благоприятным профилем безопасности. Они же являются обязательным компонентом основных схем комбинированной терапии, назначаемой, когда применение одного препарата не позволяет достичь целевых значений внутриглазного давления (ВГД) [1].

Данную фармакотерапевтическую группу нельзя считать однородной. Среди ее представителей различают типичные АПГ (травопрост, латанопрост, тафлупрост) и простамиды (биматопрост) [2]. Несмотря на общий механизм гипотензивного эффекта, заключающийся в активации трабекулярного и увео-

склерального оттока [3], каждая молекула характеризуется своими особенностями. Так, травопрост интересен наиболее высокой селективностью к специфическим FP-простагландинным рецепторам, что определяет более выраженный гипотензивный эффект при наличии меньшего числа нежелательных явлений [4, 5]. Его назначение характеризуется низким диапазоном суточных колебаний и продолжительным контролем ВГД [6, 7], что имеет принципиальное значение для стабилизации зрительных функций. Кроме того, травопрост имеет фармакоэкономические преимущества над другими АПГ и тимололом [6, 8].

Оригинальный препарат травопроста был зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. [9]. Несмотря на доказанные эффективность и благоприятный профиль безопасности, а также фармакоэкономическую целесообразность его назначения при

Таблица 1. Результаты обследования пациентов на визите скрининга
 Table 1. Results of examination of patients at the screening visit

Показатель <i>Indicator</i>	Группы / <i>Groups</i>	
	1-я (оригинальный препарат травопроста — монотерапия) <i>1st (original travoprost monotherapy)</i>	2-я (оригинальный препарат травопроста в составе комбинированной терапии) <i>2nd (original travoprost in combination therapy)</i>
Количество пациентов, абс. (количество глаз, абс.) <i>Number of patients, abs. (number of eyes, abs.)</i>	30 (30)	30 (30)
Возраст, годы / <i>Age, years</i>	59,4±5,7	64,8±5,2
Стадия глаукомы (I/II) / <i>Glaucoma stage (I/II)</i>	12/18	3/27
Уровень ВГД, ИОРсс, мм рт.ст. <i>IOP level, IOPсс, mm Hg</i>	14,3±2,3	16,2±1,1
Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) <i>Best corrected visual acuity (BCVA)</i>	0,9±0,1	0,9±0,1
Статическая периметрия: <i>Static perimetry:</i>		
стандартное отклонение, MD, дБ <i>standard deviation, MD, dB</i>	-3,71±1,59	-4,97±1,7
паттерн станд. отклонения, PSD, дБ <i>pattern standard deviation, PSD, dB</i>	3,70±1,61	5,03±1,84
Толщина центральной зоны роговицы, мкм <i>Central corneal thickness, μm</i>	551,2±18,3	549,0±11,2

ПОУГ, он не включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [10]. Это существенно ограничивает доступность данного препарата для граждан со средним и ниже среднего уровнями дохода. В качестве одного из решений данной проблемы может быть рассмотрено назначение вместо оригинального препарата дженерика, что соответствует одной из задач стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 г. [11].

Первый отечественный дженерик травопроста был зарегистрирован в нашей стране в 2019 г. под торговым наименованием Травопрост-Оптик (ЗАО «Лекко»¹) [12]. Травопрост-Оптик имеет аналогичные оригинальному препарату лекарственную форму (глазные капли), показания и режим дозирования; эквивалентный качественный и количественный состав действующих веществ; сопоставимый качественный и количественный состав вспомогательных веществ [9, 13]. Правила национальной регуляторной системы [14] и Правила, утвержденные Решением Евразийской экономической комиссией [15], в целом соответствующие Европейским, позволяют на основании этих условий экстраполировать на Травопрост-Оптик все известные фармакологические свойства оригинального препарата.

¹ Производственное предприятие, входящее в группу компаний «Фармстандарт»

Тем не менее, несомненный практический интерес представляет сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Травопрост-Оптик и оригинального препарата травопроста, так же как и возможность замены последнего на отечественный дженерик в условиях реальной клинической практики. Все это и послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого является сравнительное изучение эффективности и безопасности воспроизведенного препарата (дженерика) травопроста Травопрост-Оптик и оригинального препарата (Траватан) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих моно- или комбинированную терапию.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в отделе глаукомы.

В нерандомизированное проспективное перекрестное исследование было включено 60 пациентов (60 глаз) с ПОУГ, получающих монотерапию оригинальным препаратом травопроста — первая группа (n=30) или комбинированную терапию с оригинальным препаратом травопроста — вторая группа (n=30). На скрининговом визите, после

проведения обследования у всех пациентов отменяли оригинальный препарат травопроста и назначали Травопрост-Оптик по той же схеме — по 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 1 раз в сутки вечером. На следующем визите (через 4 недели) проводили повторное обследование, оценивали эффективность и безопасность назначенного препарата. Для исключения влияния системных факторов и получения парных результатов у каждого пациента, включенного в исследование, анализировались данные, полученные для одного глаза.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз ПОУГ I или II стадии (худший глаз); использование в течение, по крайней мере, 6 последних месяцев оригинального препарата травопроста в виде монотерапии или в комбинации с другими антиглаукомными средствами; стабилизация заболевания на протяжении, по крайней мере, 2 месяцев; исходный уровень ВГД в исследуемом глазу ≤ 18 мм рт.ст.; толщина роговицы ≥ 500 мкм и ≤ 600 мкм в обоих глазах; острота зрения худшего глаза не менее 0,4.

Критериями исключения являлись: отсутствие результатов морфо-функционального исследования/последние результаты, полученные больше 3 месяцев назад; значительное ухудшение полей зрения по данным последних двух исследований, проведенных с интервалом не менее 3 месяцев; далеко зашедшая стадия глаукомы; наличие в анамнезе травм, инфекционных заболеваний, клинически значимого воспаления в течение 3 последних месяцев; сезонная или круглогодичная аллергия с вовлечением глаз и/или увеит и/или вирусная инфекция глаз на скрининговом визите или в анамнезе; патология роговицы; выраженный синдром сухого глаза (наличие выраженных эрозий эпителия роговицы и/или использование слезозаменителя более 4 инстилляций в день); изменения со стороны век, не относящиеся к изучаемой в данном исследовании патологии и не позволяющие проводить адекватное обследование; наличие в анамнезе кераторефракционной операции; любые нарушения, препятствующие, по мнению исследователя, проведению точной оценки, например, тонометрии или исследования полей зрения; наличие хронических заболеваний или состояний, препятствующих проведению исследования и/или назначению лечения; также для женщин — беременность, кормление грудью.

Изучение эффективности начальной терапии с использованием оригинального препарата травопроста заключалось в измерении величины ВГД, остроты зрения, оценке состояния полей зрения и глазного дна, определении толщины роговицы на скрининговом визите. Сравнительный анализ эффективности оригинального препарата травопроста и препарата Травопрост-Оптик основывался на оценке динамики уровня ВГД через 4 недели после замены препарата.

Для определения офтальмотонуса использовали бесконтактный пневмотонометр («Reichert 7CR», США) с определением роговично-компенсированного офтальмотонуса (corneal compensated intraocular pressure, IOPcc). Визометрию проводили после авторефрактометрии (R-F10, «Canon», Япония) с максимальной коррекцией (проектор оптометров Reichert, США) и набором корректирующих линз (MSD, Италия) по общепринятой методике. Поля зрения оценивали методом статической периметрии с помощью прибора Humphrey Field Analyzer II 750i («Zeiss», Германия) с использованием программы 24-2 SITA-Standard: анализировали индексы среднего (mean deviation, MD) и среднеквадратичного (pattern standard deviation, PSD) отклонений. Состояние диска зрительного нерва определяли при помощи непрямой офтальмоскопии. Пахиметрию проводили бесконтактно с помощью оптической когерентной томографии (Revo NX, OPTOPOL Technology Sp., Польша).

Безопасность изучалась на основании результатов заполнения со слов пациента специального опросника. Он подразумевал оценку по трехбалльной шкале выраженности нежелательных явлений — раздражения, зуда, слезотечения, ощущения инородного тела и сухости глаза, где «0» соответствовал отсутствию симптома, а «3» — максимальной его выраженности. Отдельно оценивались этапы терапии, включающей оригинальный препарат травопроста и 4 недели применения препарата Травопрост-Оптик.

Статистическую обработку данных проводили с применением методов параметрической статистики после проверки нормальности распределения значений показателей. Описательные методы включали расчет среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий результатов в группах исследовали с помощью статистического пакета MedCalc; рассчитывали р-значение, считая достаточным уровень $p < 0,05$.

Результаты

Среди 60 пациентов с ПОУГ, включенных в исследование 55,0% составили женщины, 45,0% — мужчины; средний возраст на момент постановки диагноза достигал $62,1 \pm 6,05$ лет. Из них 30 человек получали монотерапию оригинальным препаратом травопроста, 30 — оригинальный препарат травопроста в комбинации с другими антиглаукомными средствами. Комбинированная терапия назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями и включала в дополнение к травопросту 1 или 2 препарата из группы ингибиторов карбоангидразы и/или β -адреноблокаторов.

Значения изучаемых параметров в 1-й и 2-й группах до замены оригинального препарата травопроста на Травопрост-Оптик представлены в *табл. 1*.

Таблица 2. Динамика ВГД в группах после назначения препарата Травопрост-Оптик (мм рт.ст.)
 Table 2. Dynamics of intraocular pressure values in groups after administration of Travoprost-Optic (mm Hg)

Показатели / Indicators	Скрининг / Screening	4-я неделя / 4 th week	р-значение / p-value
Группа 1 / Group 1 (n=30)	14,3±2,3	13,7±2,7	>0,05
Группа 2 / Group 2 (n=30)	16,2±1,1	16,0±2,4	>0,05

Таблица 3. Показатели безопасности терапии в группах после назначения препарата Травопрост-Оптик
 Table 3. Safety indicators of therapy in groups after administration of Travoprost-Optic

Нежелательные явления Adverse events	Выраженность (средний балл) Severity (mean score)		р-значение p-value
	Скрининг / Screening	4-я неделя / 4 th week	
Группа 1 / Group 1			
Раздражение / жжение / irritation / burning	0,9±0,8	1,0±0,9	>0,05
Зуд / itching	1,2±0,7	0,9±0,7	>0,05
Слезотечение / tearing	0,4±0,5	0,6±0,6	>0,05
Ощущение инородного тела / sensation of a foreign body	0,7±0,8	0,6±0,6	>0,05
Ощущение сухости глаз / sensation of dryness in the eyes	1,2±0,8	1,0±0,8	>0,05
Группа 2 / Group 2			
Раздражение / жжение / irritation / burning	1,2±0,8	1,3±0,7	>0,05
Зуд / itching	1,4±0,6	1,1±0,8	>0,05
Слезотечение / tearing	0,9±0,8	1,0±0,8	>0,05
Ощущение инородного тела / sensation of a foreign body	1,1±0,8	1,2±0,7	>0,05
Ощущение сухости глаз / sensation of dryness in the eyes	1,5±0,5	1,3±0,8	>0,05

Как видно из табл. 2, значения ВГД, как в 1-й, так и во 2-й группе после замены оригинального препарата травопроста на препарат Травопрост-Оптик не претерпели статистически значимых изменений. Так, в группе монотерапии на визите скрининга и через 4 недели величина показателя составила 14,3±2,3 мм рт.ст. и 13,7±2,7 мм рт.ст., соответственно; в группе комбинированной терапии — 16,2±1,1 мм рт.ст. и 16,0±2,4 мм рт.ст., соответственно.

После замены оригинального препарата травопроста на препарат Травопрост-Оптик, как в группе

монотерапии, так и в группе комбинированного лечения статистически значимой динамики выраженности нежелательных явлений не отмечалось (табл. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили данные научной литературы об эффективности травопроста у пациентов с ПОУГ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем лечения, включающих ингибиторы карбоан-

гидразы и β -адреноблокаторы [16–19]. Назначение вместо оригинального препарата травопроста дженерика Травопрост-Оптик продемонстрировало сопоставимую эффективность последнего в различных режимах терапии, на различных стадиях глаукомного процесса и возможность подобной замены в условиях реальной клинической практики.

Изученные нежелательные явления хорошо известны для травопроста, и так же, как и в опубликованных ранее работах, носили умеренно выраженный характер [20]. Важно отметить, что замена на Травопрост-Оптик не повлияла на профиль безопасности ни монотерапии, ни комбинированной схемы лечения, что указывает на его сопоставимость по данному параметру с оригинальным препаратом.

Доказанное соответствие отечественного дженерика оригинальному препарату травопроста в части эффективности и безопасности может быть объяснено эквивалентностью качественного и количественного состава действующих веществ; сопоставимостью качественного и количественного состава вспомогательных веществ; производством в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики.

Рассматривая Травопрост-Оптик в качестве альтернативы оригинальному препарату, нельзя не затронуть фармакоэкономическую составляющую терапии ПОУГ этими лекарственными средствами. По данным IQVIA IMS (ноябрь 2021 г.), стоимость одной упаковки препарата Травопрост-Оптик (5 мл) составляет 320 рублей, а одной упаковки оригинального травопроста (2,5 мл) — 750 рублей. Таким образом, стоимость одной капли терапии препаратом Травопрост-Оптик почти в 5 раз дешевле, чем одной капли терапии оригинальным препаратом — 3,2 рубля против 15 рублей. При назначении

препаратов по стандартной схеме, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, стоимость терапии ПОУГ в течение года препаратом Травопрост-Оптик окажется в 2,7 раза (на 63,4%) дешевле — 3 840 рублей и 10 500 рублей, соответственно.

Заключение

Комплексный анализ полученных в ходе исследования результатов позволяет сформулировать следующие выводы:

- Лекарственный препарат Травопрост-Оптик обладает сопоставимой с оригинальным препаратом травопроста эффективностью как средство монотерапии ПОУГ и как компонент комбинированных схем лечения.
- Лекарственный препарат Травопрост-Оптик не уступает оригинальному препарату травопроста по профилю безопасности, в том числе при назначении в комбинации с ингибиторами карбоангидразы и β -адреноблокаторами.
- Годовой курс терапии ПОУГ с использованием дженерика Травопрост-Оптик является более доступным для пациента, обеспечивая экономию в 63,4%.
- Лекарственный препарат Травопрост-Оптик может рассматриваться в качестве альтернативы оригинальному препарату, в том числе у пациентов с ПОУГ, уже получающих терапию и достигших стабильного течения заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.А., А.В.

Сбор и обработка материала: А.В., Т.А.

Статистическая обработка: А.В.

Написание статьи: А.В., Т.А.

Редактирование: А.А.

Литература

1. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная». Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020.
2. Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):95-104. doi:10.25700/NJG.2019.01.11
3. Золотарев А. В., Карлова Е. В., Лебедев О. И., Столяров Г. М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129(4):83-87.
4. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Якубова Л.В., Иомдина Е.Н. и соавт. Эффективность и безопасность препарата «Травапресс» у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135(1):67-73. doi:10.17116/oftalma201913501167
5. Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. et al. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 19(6):501-15.
6. Ягудина Р.И., Асестров Д.О., Серпик В.Г. Фармакоэкономическая оценка использования препарата траватан (травопрост) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4(4):75-79.

References

1. Clinical guidelines «Primary open-angle glaucoma». Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020.
2. Antonov A.A., Agadzhanian T.M., Vitkov A.A. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):95-104. (In Russ.) doi:10.25700/NJG.2019.01.11
3. Karlova E.V., Lebedev O.I., Stoliarov G.M. Medication assisted activation of unvesocleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129(4):83-87. (In Russ.)
4. Kiseleva O.A., Bessmertny A.M., Yakubova L.V., Iomdina E.N. et al. Efficiency and safety of Travapress in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135(1):67-73. doi:10.17116/oftalma201913501167
5. Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. et al. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 19(6):501-15.
6. Yagudina R.I., Asestrov D.O., Serpik V.G. Pharmacoeconomic evaluation of use the drug travatan (travoprost) in the treatment of primary open-angle glaucoma FARMAKOEKONOMIKA. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011; 4(4):75-79.

7. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2010; 12(4):125-127.
8. Travoprost looks best for the budget in glaucoma. *Pharmacoecon. Outcomes News*. 2009; 4:570. doi:10.2165/00151234-200905700-00008
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траватан. Веб-ресурс: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a4ff07e-951b-42af-886d-08a40c070f1d&t=\(дата обращения: 01.11.2021\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a4ff07e-951b-42af-886d-08a40c070f1d&t=(дата обращения: 01.11.2021)).
10. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021)
11. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 (ред. от 13.07.2021) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации»
12. Данные Государственного реестра лекарственных средств. Веб-ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%be%d0%bf%d1%80%d0%be%d1%81%d1%82&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 01.11.2021).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Травопрост-Оптик. Веб-ресурс: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8717b236-c682-44b2-b438-7221c48a54e2&t=\(дата обращения: 01.11.2021\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8717b236-c682-44b2-b438-7221c48a54e2&t=(дата обращения: 01.11.2021)).
14. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изм. от 11.06.2021).
15. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
16. Tianjing Li, Kristina Lindsley, Benjamin Rouse et al. Comparative Effectiveness of First-line Medications for Primary Open Angle Glaucoma – A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):129–140. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.005
17. Reis R., Queiroz C.F., Santos L.C. et al. A randomized, investigator-masked, 4-week study comparing timolol maleate 0.5%, brinzolamide 1%, and brimonidine tartrate 0.2% as adjunctive therapies to travoprost 0.004% in adults with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2006; 28(4):552–559. doi:10.1016/j.clinthera.2006.04.007.
18. Stephen Boyer, Dax Gay. Additive effect of dorzolamide hydrochloride to patients taking travoprost: a retrospective study. *Optometry*. 2008; 79(9):501–504. doi:10.1016/j.optm.2008.01.019.
19. Babić N., Andreić V., Miljković A. et al. Adjunctive therapy with brinzolamide in patients on travoprost treatment. *Med Pregl*. 2011; 64(5–6): 310–314. doi:10.2298/mpns1106310b.
20. Wenquan Tang, Feng Zhang, Ke Liu et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients. *Medicine*. 2019; 98:30(e16597). doi:10.1097/MD.000000000016597.
7. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. Study of diurnal fluctuations of IOP level in patients with POAG on the monotherapy of timolol, latanoprost and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2010; 12(4):125-127.
8. Travoprost looks best for the budget in glaucoma. *Pharmacoecon. Outcomes News*. 2009; 4:570. doi:10.2165/00151234-200905700-00008
9. Instructions for the medical use of the drug Travatan. Web resource: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a4ff07e-951b-42af-886d-08a40c070f1d&t=\(accessed: 01.11.2021\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a4ff07e-951b-42af-886d-08a40c070f1d&t=(accessed: 01.11.2021)).
10. Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r «On approval of the list of vital and essential drugs for 2020» (with changes and additions; came into force on 01.01.2021)
11. Order of the Ministry of Health of Russian Federation of February 13, 2013 No. 66 (as revised on 13.07.2021) «On approval of the Strategy for drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and the plan for its implementation»
12. Data from the State Register of Medicines. Web resource: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%be%d0%bf%d1%80%d0%be%d1%81%d1%82&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (accessed 01.11.2021).
13. Instructions for the medical use of the drug Travoprost-Optic. Web resource: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8717b236-c682-44b2-b438-7221c48a54e2&t=\(accessed: 01.11.2021\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8717b236-c682-44b2-b438-7221c48a54e2&t=(accessed: 01.11.2021)).
14. Federal Law of the Russian Federation «On the Circulation of Drugs» dated 12.04.2010 No. 61-FZ (as amended on 11.06.2021).
15. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 No. 78 (as amended on 23.04.2021) «On the Rules for the registration and examination of medicines for medical use».
16. Tianjing Li, Kristina Lindsley, Benjamin Rouse et al. Comparative Effectiveness of First-line Medications for Primary Open Angle Glaucoma – A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):129–140. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.005
17. Reis R., Queiroz C.F., Santos L.C. et al. A randomized, investigator-masked, 4-week study comparing timolol maleate 0.5%, brinzolamide 1%, and brimonidine tartrate 0.2% as adjunctive therapies to travoprost 0.004% in adults with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2006; 28(4):552–559. doi:10.1016/j.clinthera.2006.04.007.
18. Stephen Boyer, Dax Gay. Additive effect of dorzolamide hydrochloride to patients taking travoprost: a retrospective study. *Optometry*. 2008; 79(9):501–504. doi:10.1016/j.optm.2008.01.019.
19. Babić N., Andreić V., Miljković A. et al. Adjunctive therapy with brinzolamide in patients on travoprost treatment. *Med Pregl*. 2011; 64(5–6): 310–314. doi:10.2298/mpns1106310b.
20. Wenquan Tang, Feng Zhang, Ke Liu et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients. *Medicine*. 2019; 98:30(e16597). doi:10.1097/MD.000000000016597.

Подготовка статьи для публикации в «Национальном журнале глаукома»

Правила для авторов включают форматные и библиографические стандарты для присылаемых в журнал статей (например, образцы оформления ссылок). Правила включают также допустимые форматы дополнительных файлов (рисунков, таблиц и т.д.).

Для удобства оформления титульного листа и статьи рекомендуем пользоваться *образцом* и *руководством по стилю*, которые можно загрузить с сайта журнала (см. раздел Правила для авторов).

Правила подачи

Статья подается в редакцию в цифровом виде через форму сайта, либо по электронной почте на адрес главного редактора.

Последний лист статьи подписывается всеми авторами и руководителем учреждения с печатью учреждения.

В сопроводительном письме, служащем официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы.

Требования к оформлению

Страница: формат А4, поля — 2,5 см с каждой стороны.

Шрифт: Times New Roman, 14 размер, полуторный межстрочный интервал.

Абзац: отступ первой строки 0,5 см, выравнивание по ширине.

Образец оформления абзацев в Microsoft Office Word разных версий приведен в соответствующем разделе на сайте журнала.

Титульный лист

1) Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры;

2) Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень и основная должность;

3) Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения;

4) Фамилия, имя, отчество, и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией;

Далее информация, описанная в п.1–4, дублируется на английском языке. Перевод российских ученых степеней и должностей на английский приведен в *руководстве по стилю*. В названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5) источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарств или всего в целом, а также сообщение о возможном конфликте интересов;

6) сокращенный заголовок из 5–6 слов.

Резюме

Резюме должно быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи:

- а) ЦЕЛЬ;
- б) МЕТОДЫ;
- в) РЕЗУЛЬТАТЫ;
- г) ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Объем должен составлять не менее 250 слов для структурированных и не менее 150 слов для не структурированных резюме.

Ниже помещаются КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (не более 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке.

Переводу резюме на английский язык следует уделять особенное внимание, поскольку именно по нему создается общее мнение зарубежных коллег об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текст статьи

Объем оригинальных статей с таблицами и рисунками составляет 15–20 страниц. Указанный объем не включает титульные листы, резюме и список литературы.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. При наличии орфографических и пунктуационных ошибок материал возвращается на доработку.

В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материалы и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

Допускаются общепринятые сокращения и аббревиатуры, включающиеся в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — внутриглазное давление (ВГД).

Формулы желательно готовить в специализированном редакторе, включенном в программу MS Word, а не просто вставлять в статью как заранее сохраненное изображение.

Правила упоминания лекарственных препаратов:

Рекомендуется упоминание действующего вещества, а не торгового (коммерческого названия). При необходимости возможно упоминание торгового названия в разделе «Материалы и методы» в скобках после действующего вещества: тафлупрост (Тафлотан, Сантен).

Пример упоминание фиксированных комбинаций: тимолол/пилокарпин или тимолол 0,5%/пилокарпин 2% (Фотил, Сантен).

Структура статьи

Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы:

1. Цель исследования;
2. Материалы и методы
3. Результаты;
4. Обсуждение;
5. Заключение.

Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в один, т.е. «Результаты и обсуждение».

В начале во введении кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования.

Цель статьи. Содержит 2-3 предложения, ясно и четко формулирующие цель исследования или же проверяемую гипотезу.

Материалы и методы. Включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов, с разбивкой их по полу и возрасту, если требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное непатентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения.

В конце раздела «Материалы и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Средние величины приводятся в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p = \dots$, а не $p < \dots$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их статистической значимости, т.е. со значением r , например $r = 0,435$; $p = 0,006$.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять данные таблиц и рисунков, нужно говорить только об их сравнении.

Проценты необходимо представлять в тексте статьи или таблице, одновременно указывая абсолютное значение той величины, которая принята за 100%, например 25% из 120 больных. Другой способ — указание одновременно и процентов, и абсолютных значений, например: 25% (30/120) или 30 из 120 больных (25%).

Необходимая точность приводимых значений процентов зависит от объема выборки:

– так называемые малые выборки (менее 20 объектов исследования) вообще не принято описывать процентами (так как значение процента оказывается в таких случаях значительно больше абсолютного числа объектов исследования). В этих случаях указываются абсолютные значения частот для значений того или иного признака.

– если объем выборки составляет от 20 до 100 объектов исследования, то проценты представляют в виде целых чисел.

– если объем выборки больше 100 объектов исследования, то процент указывается не более чем с одним разрядом десятичной дроби.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

Заключение. Сформулировать в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на незавершенную работу.

Иллюстративный материал

Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. На каждый рисунок должна быть сделана ссылка в статье. Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате JPG или TIFF, с разрешением не менее 300 dpi. Электронные файлы рисунков должны позволять воспроизвести высокое качество изображения в электронной версии журнала.

Диаграммы выполняются в программах MS Excel и вставляются в текст статьи в виде таблицы (а не изображения).

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье, сама таблица размещается в тексте статьи. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур даются в сносках.

Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

Весь русский текст в рисунках, графиках и таблицах дублируется на английском языке.

Помните, что избыточность иллюстративного материала может повлечь за собой возвращение статьи авторам для доработки на предмет сокращения.

Литература

Список литературы начинают с нового листа и оформляют в виде двуязычной таблицы, озаглавливая её "Литература/References". Все русскоязычные источники следует приводить на русском и английском языках (см. образец с сайта).

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1,2,3,4,5].

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей.

В оригинальной статье желательно упоминание не менее 30 источников, в литературном обзоре — не менее 100.

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ тезисы, диссертации, статьи из сборников трудов и материалы конференций. В международной научной литературе подобное цитирование не распространено, тем более, найти научную публикацию в журнале от этого же автора, как правило, не составляет труда.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск doi на сайте <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Сокращенные названия журналов должны быть приведены в соответствие со стилем IndexMedicus.

Образцы оформления литературы

Статья в журнале

Для статьи цитируют первые 4 автора. Важно указывать официально зарегистрированное английское название отечественного журнала, а не его произвольную транслитерацию. Список основных отечественных офтальмологических журналов с их официальным английским названием можно посмотреть на нашем сайте. В конце в круглых скобках указывают язык статьи.

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.).

1. Alm A., Nilsson S.F. Uveoscleral outflow — a review. *Experimental eye research*. 2009; 88(4):760-768.

<https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.12.012>

2. Волков В.П. Функциональная морфология гонад при антипсихотической терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60(4):30-34.

<https://doi.org/10.14341/probl201460430-34>

Volkov V.P. Functional morphology of gonads under conditions of antipsychotic therapy. *Problemy endokrinologii*. 2014; 60(4):30-34.

<https://doi.org/10.14341/probl201460430-34>

Книга

При цитировании отечественной книги, перед названием на английском языке (в отдельных квадратных скобках), приводят курсивом транслитерированное название.

Бызов А.Л. Электрофизиологические исследования сетчатки. М: Наука 1966; 196.

Byzov A.L. *Elektrofiziologicheskie issledovaniya setchatki* [Electrophysiological studies of the retina]. Moscow, Nauka Publ., 1966. 196 p.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. М: Медицина 1984: Ч. 1: 624.

Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennye sredstva* [Medications]. Moscow, Meditsina Publ., 1984; 1:624 p.

Для транслитерации можно использовать любой автоматический интернет-сервис, например <https://translit.ru/>, где в выпадающем списке систем транслитерации необходимо выбрать "BSI" (British Standard), по указанной ссылке выставлен по умолчанию. После чего копировать текст в окошко и нажать "в транслит".

Этические вопросы

Авторство

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах:

- 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся только в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства.

Редакторы вправе спросить у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия в разделе «Выражение признательности».

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

Конфликт интересов

Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации — автор, рецензент или редактор — имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле).

Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов — финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников.

Возможны и другие причины — личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Авторы при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило профессиональным, конфликтом интересов.

Рецензенты должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

Редколлегия может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

Соблюдение прав больных и конфиденциальность

Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

Защита человека и животных при проведении научного исследования

Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием

человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Публикация отрицательных результатов

Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

Множественные публикации

Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

Переписка

Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных работ.

Статьи, оформление которых не соответствует настоящим требованиям, рассматриваться не будут. Присланные рукописи, которым отказано в публикации, обратно не возвращаются.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов в частности этических вопросов, можно ознакомиться на нашем сайте (в переводе от 2006 года), оригинальную версию (на английском языке, 2019 год) можно скачать с официального сайта <http://icmje.org>.

ДОСТУПНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛАУКОМЫ

ТРАВОПРОСТ-ОПТИК



Оптимальный объем флакона - 5 мл

Действие препарата начинается приблизительно через 2 часа после применения, максимальный эффект достигается через 12 часов

На фоне применения травопроста суточные колебания ВГД минимальны*

Удобен в применении – 1 раз в сутки вечером

ИМП

*Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. Клиническая офтальмология. 2010; 12 (4): 125-127

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПОЛИПЕПТИДНАЯ
СИСТЕМА-
СПАСАЕТ СЕТЧАТКУ
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ.

РЕТИНАЛАМИН

РЕТИНАЛАМИН

Лиофилизат для приготовления
раствора для внутривитреальной
и парабульбарной инъекции

- Имеет уникальный состав - систему тканеспецифичных полипептидных фракций^{1,2}
- Доказанно проникает в ткани глаза³
- Эффективно взаимодействует с рецепторами сетчатки на молекулярном уровне⁴
- Влияет на ключевые механизмы дегенерации и функциональных нарушений при любой патологии сетчатки⁵



ГЕРОФАРМ

geroPHarm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®, Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016

2. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Трофимова С.В., Земчихина Б.Н. Индукционная активность пептидов сетчатки//Бюлл. Эксп.биол. Мед. 2002. Т. 134,№11. – С. 560-563

3. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное доклиническое исследование биораспределения Ретиналамина на лабораторных животных с применением метода радиоактивной метки йодом 125», 2021 г

4. Отчет о научно-исследовательской работе «Лиганд-рецепторное взаимодействие Ретиналамина (In Vitro)», 2021 г

5. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное изучение фармакологической активности препарата Ретиналамин на модели ретинопатии», Anna Pobeda, Anna Kalatanova, НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», 2021 г