

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>



Персонафицированный подход к доклинической диагностике и стартовой терапии первичной глаукомы на основании комплексного структурно-функционального обследования. Клинический случай

А.Н. Журавлева✉, М.В. Зуева, С.Ю. Петров, М.О. Кириллова, С.М. Косакян, И.В. Цапенко

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия,

На клиническом примере показаны принципы персонафицированного подхода к ранней диагностике и мониторингу первичной глаукомы. Проанализированы возможности современных электрофизиологических тестов в доклинической диагностике глаукомной нейрооптикопатии и мониторинговой оценке ее медикаментозного лечения. Впервые на примере из практики показан опыт применения новой фиксированной комбинации бринзоламид + бримонидин. Результаты проведенных исследований подтверждают гипотензивные (снижение внутриглазного давления на 36,2 %) свойства препарата, позволяющие рекомендовать его для стартовой терапии глаукомной нейрооптикопатии и при ее сочетании с сосудистой патологией.

Ключевые слова: первичная глаукома; глаукомная оптическая нейропатия; доклиническая ранняя диагностика глаукомы; оптическая когерентная томография; электрофизиологические исследования; бринзоламид + бримонидин

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Журавлева А.Н., Зуева М.В., Петров С.Ю., Кириллова М.О., Косакян С.М., Цапенко И.В. Персонафицированный подход к доклинической диагностике и стартовой терапии первичной глаукомы на основании комплексного структурно-функционального обследования. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 110-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>

A personalized approach to preclinical diagnosis and initial therapy of primary glaucoma based on a comprehensive structural and functional examination. A clinical case

Anastasia N. Zhuravleva✉, Marina V. Zueva, Sergei Yu. Petrov, Maria O. Kirillova, Svetlana M. Kosakyan, Irina V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
zh.eye@mail.ru

The principles of personalized approach to early diagnosis and monitoring of primary glaucoma are shown by a clinical example. We analyzed the potentials of contemporary electrophysiological tests for preclinically diagnosing glaucoma optic neuropathy and monitoring drug treatment. For the first time, we demonstrated the experience of using a new fixed combination of brinzolamide + brimonidine by a clinical case from our practice.

The test results confirm the hypotensive effect of the medication (IOP reduction by 36.2 %) so that it can be recommended for the treatment of patients with glaucomatous optic neuropathy and that combined with vascular pathology.

Keywords: primary glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; preclinical early diagnosis of glaucoma; optical coherence tomography; electrophysiological tests; brinzolamide + brimonidine

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Petrov S.Yu., Kirillova M.O., Kosakyan S.M., Tsapenko I.V. A personalized approach to preclinical diagnosis and initial therapy of primary glaucoma based on a comprehensive structural and functional examination. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 110-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое заболевание с прогрессирующим течением, которое зачастую приводит к утрате зрительных функций даже на фоне стойкой компенсации внутриглазного давления (ВГД). На сегодняшний день, несмотря на достижения в области диагностики и лечения глаукомы, слепота и слабовидение вследствие этого заболевания остаются актуальной проблемой здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований, в 2018 г. в мире насчитывалось до 105 млн больных глаукомой, из которых 5,2 млн были слепы на оба глаза; по прогнозу на 2040 г. число больных глаукомой составит более 111,8 млн человек, а слепота вследствие заболевания увеличится до 11,2 млн человек [1, 2]. Основная причина неуклонного роста слепоты и слабовидения связана с особенностями патогенеза заболевания и несвоевременной диагностикой. Так, по данным разных авторов, около половины случаев глаукомы в мире остаются недиагностированными [3]. В Российской Федерации в 40–80 % случаев глаукома диагностируется лишь в продвинутых стадиях [4].

Общепризнанно, что основной причиной глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является прогрессирующая гибель ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и их аксонов, приводящая к специфическим изменениям в диске зрительного нерва (ДЗН) и формированию характерной для глаукомы экскавации. На практике фиксируемые с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной периметрии (КП) структурно-функциональные показатели констатируют уже имеющиеся проявления гибели ГК сетчатки и свидетельствуют об уже развившемся заболевании, что не может предотвратить его дальнейшего прогрессирования. Запущенные вялотекущие процессы повреждения ГК продолжают даже на фоне стойкой компенсации ВГД. Именно поэтому персонализированный подход к выявлению характерных для ГОН изменений до ее клинической манифестации будет способствовать своевременно начатому лечению и предотвращению гибели ГК сетчатки.

ПОУГ — возрастное заболевание, в большинстве случаев протекающее на фоне сопутствующей патологии [5]. Наибольший процент коморбидности глаукомы связан с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [6]. Коморбидность глаукомы и ИБС в пожилом возрасте наблюдается в 2,13 раза чаще, глаукомы и АГ — в 1,42 раза, глаукомы и ДЭП — в 2,13 раза, чем у людей среднего возраста [7]. Изменения при коморбидной патологии могут носить дегенеративный характер изначально либо развиваться в результате сосудистых нарушений в ДЗН и сетчатке. В клинической практике эти проявления маскируют типичные для глаукомы изменения в ДЗН.

Задачами современной медицины являются повышение эффективности лечения и обеспечение лекарственной безопасности. На сегодняшний день в лечении глаукомы актуальны не только вопросы выбора метода лечения (по соотношению его эффективности и безопасности), учета факторов риска

(системная патология, наследственная предрасположенность, возраст и другие), но и влияния на другие возможные звенья патогенеза, действующие до появления необратимых клинических изменений [8, 9]. В настоящее время эффективность лечения больных ПОУГ оценивается по достижению «давления цели» и отсутствию прогрессирования ГОН по данным ОКТ и КП. Однако на практике данные обследования не всегда могут быть объективными в силу возрастного характера заболевания и сопутствующей патологии и требуют длительного наблюдения.

Во всех перечисленных ситуациях (доклиническая и ранняя диагностика, дифференциальная диагностика, оценка эффективности лечения) решающее значение могут иметь электрофизиологические исследования (ЭФИ). В современной литературе отсутствует единый подход к вопросу диагностики и лечения ГОН на фоне сосудистых нарушений. Актуальной является разработка персонализированного подхода к контролю глаукомы как коморбидной патологии с учетом всех патогенетических и клинических особенностей.

Для ответов на эти и ряд других вопросов в статье обсуждается конкретный случай из практики с анализом данных литературы.

ЦЕЛЬ работы — показать эффективность персонализированного подхода к доклинической диагностике ПОУГ и выбору стартовой гипотензивной терапии на примере случая из практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» обратился пациент Б. 60 лет по направлению из поликлиники по месту жительства для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения с диагнозом: «Частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН), подозрение на глаукому правого глаза». До обращения в специализированное медицинское учреждение пациент в течение года находился под наблюдением в поликлинике по месту жительства. Диагноз поставлен на основании следующих критериев: разницы в ВГД между глазами более 3 мм рт. ст., результатов теста SAPII-24-2 ASTA Standard, асимметрии в размерах соотношения между экскавацией и ДЗН по вертикальной и горизонтальной осям между глазами > 0,2. Сопутствующие заболевания: АГ I стадии, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, брадикардия (ЧСС менее 55 ударов в минуту). Со слов пациента, наследственность по глаукоме не отягощена.

На момент обращения (*первый визит*) жалоб нет. Острота зрения: OD = 0,9 с коррекцией sph +0,5 cyl +0.75 ax 10 = 1,0; OS = 0,9 с коррекцией sph +0,75 cyl +0.75 ax 10 = 1,0. Тонометрия (ICare): OD = 23,1 мм рт. ст., OS = 20,0 мм рт. ст. Суточная тонометрия (по Маклакову): OD = 27/26 мм рт. ст., OS = 24/23 мм рт. ст. Пахиметрия: центральная толщина сетчатки (ЦТР) OD = 546 мкм; ЦТР OS = 550 мкм. КП на аппарате Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering, Германия) по программе SAPII-24-2 ASTA Standard, оценивались общепринятые индексы:

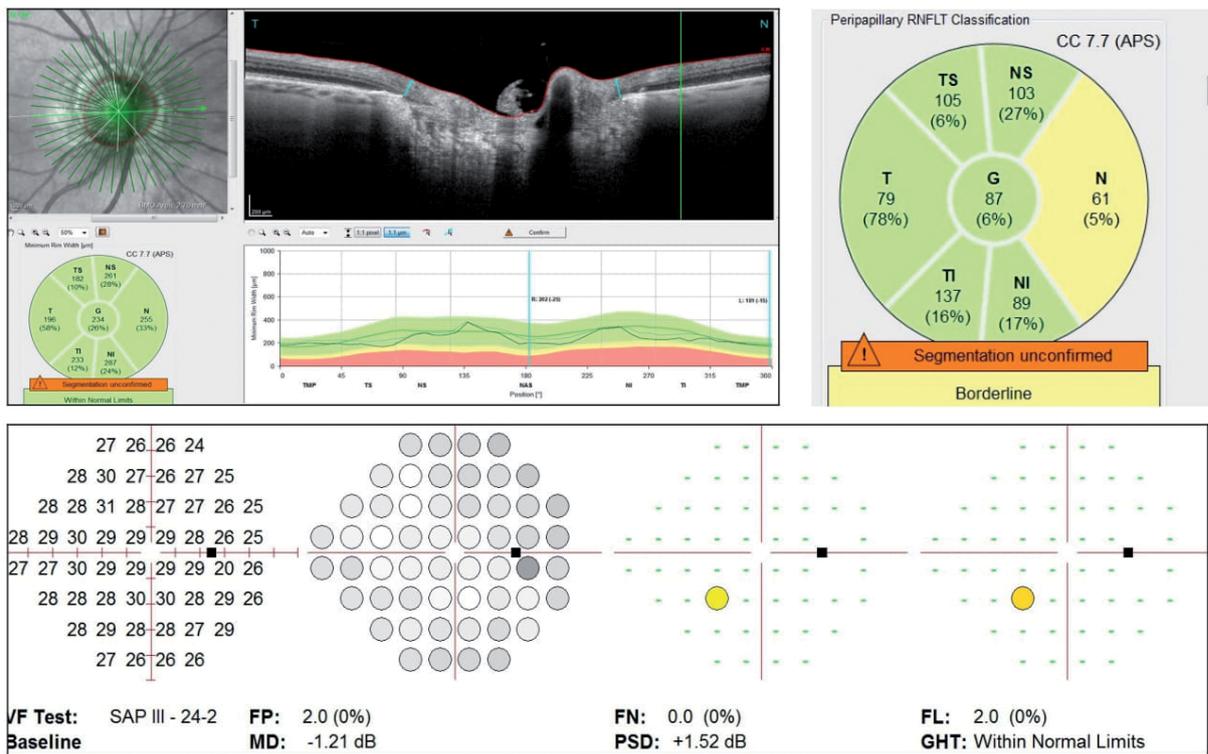


Рис. 1. Показатели минимальной ширины НПП, толщины рСНВС по данным ОКТ и КП у пациента Б. на первом визите
Fig. 1. Indicators of the minimum rim width, pRNFLT according to OCT and KP data in patient B. at the first visit

Таблица 1. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) компонента Р100 ПЗВП в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

Table 1. The amplitude (A, μ V) and peak latency (T, ms) of the PVEP P100 component after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	1°		0,3°	
		T P100	A P100	T P100	A P100
1	OD	127,4	13,9	120,6	2,6
	OS	123,8	17,1	118,6	5,9
3	OD	114,5	12,5	111,0	8,1
	OS	123,9	11,1	126,8	7,5

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: 1 — первый визит; 3 — третий визит; Т — пиковая латентность, мс; А — амплитуда, мкВ.

Note. Here and in the tables 2, 3: 1 — the first visit; 3 — the third visit; T — peak latency, ms; A — amplitude, μ V.

Таблица 2. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) волн транзистентной ПЭРГ в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

Table 2. The amplitude (A, μ V) and peak latency (T, ms) of the transient PERG waves after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	16°			0,8°			0,3°		
		T N95	A P50	A N95	T N95	A P50	A N95	T N95	A P50	A N95
1	OD	118,4	12,0	15,0	117,1	3,8	5,8	116,2	2,1	2,8
	OS	113,4	15,2	18,0	113,1	5,0	6,8	119,8	2,2	4,7
3	OD	119,1	13,4	15,9	119,8	7,4	9,2	111,0	3,8	3,4
	OS	119,4	9,2	18,1	119,8	6,8	12,9	117,3	4,9	4,9

MD (mean deviation) — среднее отклонение; PSD (pattern standard deviation) — стандартное отклонение паттерна. Показатели КП OD: MD = -1,21 dB, PSD = +1,52 dB (рис. 1), КП OS: MD = -0,34 dB, PSD = +1,19 dB. Эхобиометрия (А-метод на аппарате Ultrasonic A/B Scanner UD-6000, Германия): глубина передней камеры OD — 3,0 мм, OS — 3,30 мм; толщина хрусталика OD — 3,43 мм, OS — 3,45 мм, передне-задняя ось глаза: OD — 23,7 мм, OS — 23,4 мм. Биомикроскопия OU: в переднем отрезке глаза характерных для глаукомы изменений не выявлено. На глазном дне: ДЗН на OD бледноват, границы четкие, OS — бледнорозовый, границы четкие, отношение экскавации к диску на OD = 0,4–0,5 диаметра диска, на OS = 0,2 диаметра диска. Гониоскопия OU: радужно-роговичный угол (РРУ) открыт, средней ширины, пигментация невыраженная. ЭФИ: OD: порог — 120 мкА, лабильность — 24 Гц; OS: порог — 100 мкА; лабильность — 34 Гц. Дополнительно на первом и последующих визитах проведены специальные диагностические исследования: ОКТ ДЗН и внутренних слоев сетчатки в макуле на аппарате Spectralis OCT-2 Heidelberg Engineering, Германия) (см. рис. 1) и развернутые ЭФИ (табл. 1–4) с регистрацией паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ) [10], зрительных вызванных потенциалов на реверсивный паттерн (ПЗВП) [11] и фотопического негативного ответа (ФНО) на аппарате RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам ISCEV [12].

В дальнейшем пациент обследовался в динамике на протяжении 12 мес с интервалом в 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глаукома — хроническая дегенеративная оптическая нейропатия (ГОН), характеризующаяся постепенной гибелью ГК сетчатки и изменениями в ДЗН. Клинически потеря аксонов ГК сетчатки может быть обнаружена как перипапиллярное истончение слоя нервных волокон сетчатки

Таблица 3. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) стационарной ПЭРГ в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

Table 3. The amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of the steady-state PERG after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	16°		0,8°		0,3°	
		T	A	T	A	T	A
1	OD	59,9	6,6	66,9	4,9	67,3	2,2
	OS	55,0	8,7	60,1	3,3	62,2	2,0
3	OD	56,7	10	69,7	4,9	62,7	4,6
	OS	62,7	7,7	67,3	4,7	64,3	3,2

(пСНВС), в то время как об изменениях в ДЗН судят на основании сужения нейроретинального пояса (НРП). По данным литературы [13, 14], минимальная ширина НРП (minimum rim width, MRW) является наиболее значимым параметром при постановке диагноза «глаукома», так как имеет высокие специфичность (95 %) и чувствительность (81 %). Однако на результаты измерений в области ДЗН могут оказывать влияние сосуды и глиальная ткань, попадающие в зону сканирования. Поэтому в клинической практике в оценке прогрессирования глаукомы чаще учитывается толщина пСНВС. По данным литературы [15], специфичность изменений пСНВС составляет от 48 до 84 % при минимальных и умеренных потерях в поле зрения соответственно.

Как видно на рисунке 1, морфометрические (MRW, толщина пСНВС) и функциональные (MD, PSD) показатели у пациента в целом в пределах нормы. Выявленное секторальное истончение пСНВС с носовой стороны может также свидетельствовать о сосудистых нарушениях в ДЗН (ДЭП, по данным анамнеза).

В данном клиническом примере у пациента офтальмоскопически наблюдалось асимметричное расширение экскавации на OD в сравнении с OS. В большинстве случаев экскавация ДЗН ассоциируется с развитием глаукомы, но также может сопровождать оптическую нейропатию и иного генеза, что создает определенные сложности в дифференциальной диагностике между глаукомной и неглаукомной экскавациями ДЗН. Офтальмоскопически изменения окраски ДЗН (побледнение), сдвиг сосудистого пучка к носу, увеличение вертикального диаметра экскавации могут быть характерны и для артериальной ишемической оптической нейропатии. Однако обычно это состояние сопровождается выраженным очаговым парапапиллярным сужением артерий, которое у данного пациента не наблюдалось.

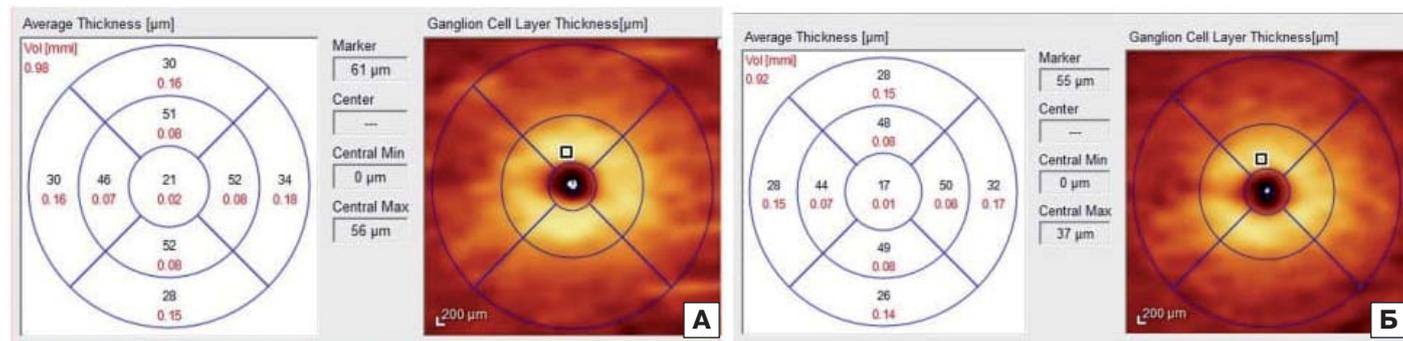


Рис. 2. Показатели толщины слоя ГК сетчатки в макулярной области на первом (А) и втором (Б) визитах
Fig. 2. GCL thickness in the macular region at the first (A) and second (B) visits

Таблица 4. Амплитуда ФНО в ЭРГ на стимулы максимальной силы (3,0 кд · м²/с) в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

Table 4. The PhNR amplitudes in the ERG to the stimuli of maximal strength (3.0 $\text{cd} \cdot \text{m}^2/\text{s}$) after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	ФНО-б PhNR-b	ФНО-З PhNR-Z
1	OD	36,9	6,7
	OS	36,2	8,4
3	OD	51,0	16,8
	OS	40,1	9,0

Примечание. 1 — первый визит; 3 — третий визит; ФНО-б — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны б; ФНО-З — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии.

Note. 1 — the first visit; 3 — the third visit; PhNR-b — PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — PhNR amplitude measured from the baseline.

Перипапиллярная хориоидальная атрофия в виде деспигментации пигментного эпителия, атрофии хориокапиллярного слоя, склероза хориоидальных сосудов наблюдается при проявлениях АГ в 84 % случаев [16, 17].

К схожей клинической симптоматике может привести компрессия зрительных волокон друзами ДЗН, дегенеративные, демиелинизирующие поражения, нарушения кровоснабжения по типу глазного ишемического синдрома [18]. При неартериальной ишемической оптической нейропатии контралатеральный диск может иметь небольшую экскавацию; пораженный глаз может быть бледным и без экскавации, но с сужением артерий сетчатки [19].

Дифференциальную диагностику в таких случаях помогает провести ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов глаза и шеи и детальное изучение анамнеза заболевания. Учитывая «бледность» ДЗН и сопутствующий диагноз (ДЭП I стадии), пациенту провели УЗДГ сосудов глаза и шеи, признаков нарушения кровотока в брахиоцефальных и глазных артериях не выявлено.

Анализ морфометрических параметров внутренних слоев сетчатки в макуле на OD (рис. 2) показал уменьшение толщины слоя ГК сетчатки в нижненаружном и носовом квадрантах, что подтверждают результаты проведенных нами ранее исследований [20].

Таким образом, явных и достоверных показателей глаукомного процесса у пациента при первичном обследовании на правом глазу не выявлено. Ввиду отсутствия изменений в поле зрения и уровня ВГД в пределах верхней границы нормы основной акцент при постановке диагноза классически должен основываться на динамическом наблюдении. При этом, не-

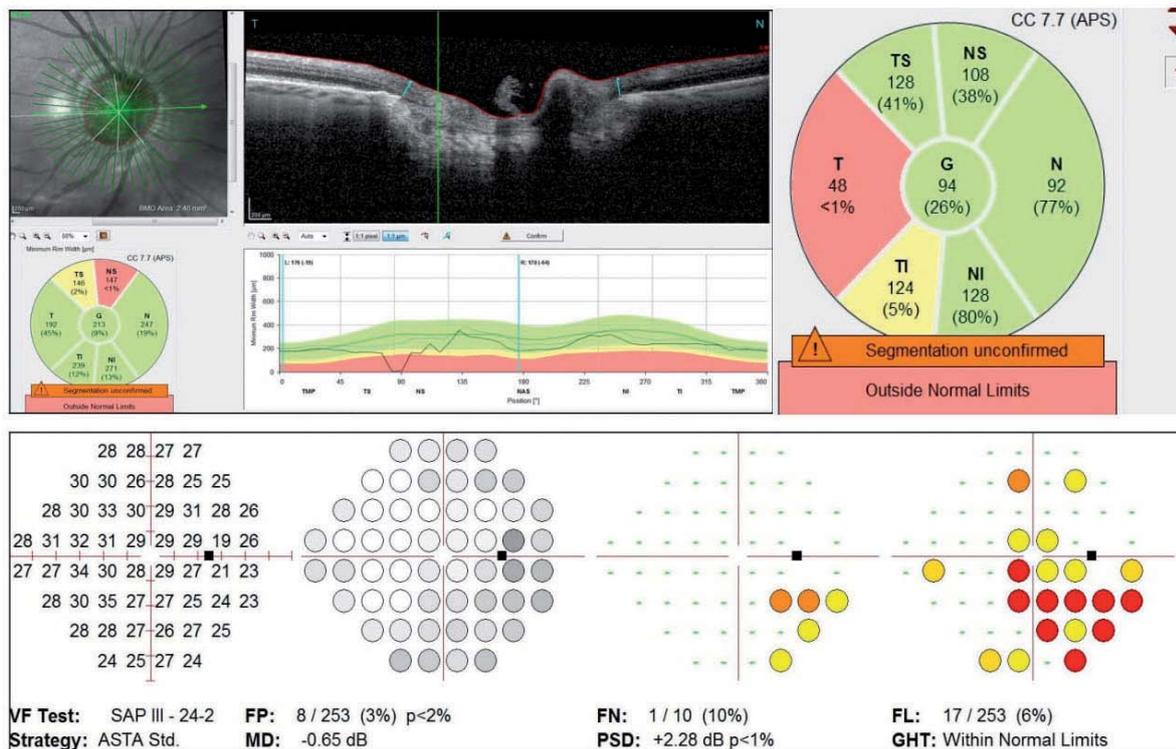


Рис. 3. Показатели минимальной ширины НПП, толщины рСНВС по данным ОКТ и показатели КП на втором визите
Fig. 3. Indicators of the minimum rim width, thickness of the рRNFL according to the OCT data and the KP indicators at the second visit

смотря на отсутствие клинически выраженных признаков ГОН, процесс гибели ГК сетчатки, возможно, уже запущен и глаукома находится в так называемой стадии пластических изменений [21, 22]. На этом этапе как никогда важен персонализированный подход к доклинической диагностике.

В проведенных нами ранее исследованиях показано, что специфическими маркерами ранних функциональных изменений ГК сетчатки до появления клинических симптомов ГОН являются снижение амплитуды ФНО на вспышку 3,0 кд • с/м², угнетение волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерн 0,3°; снижение амплитуды с удлинением пиковой латентности P100 ЗВП [23]. Опираясь на эти данные, мы провели специальные ЭФИ для оценки различных аспектов возможной дисфункции ГК сетчатки.

Регистрация ПЗВП на первом визите показала выраженное снижение амплитуды P100 для паттерна 0,3° обоих глаз (OD > OS). Выявлено удлинение пиковой латентности P100 в ЗВП на крупные (1°) и мелкие (0,3°) паттерны в обоих глазах по сравнению с возрастной нормой (OD > OS) (табл. 1). В наших предыдущих исследованиях показано, что функциональным маркером ГОН до появления клинических симптомов является снижение амплитуды P100 ЗВП, одновременное с удлинением его пиковой латентности [23]. Таким образом, полученные результаты ПЗВП в данном клиническом примере указывают на наличие ГОН. Однако такое выраженное удлинение времени кульминации пика P100 (до 127,3 мс) не характерно для глаукомы и может быть связано с нейрооптикопатией иного генеза или, по нашему опыту, свидетельствовать о наличии сочетанной патологии.

При анализе транзистентной ПЭРГ обнаружено снижение амплитуды P50 и N95 на мелкие стимулы обоих глаз. Амплитуда обоих компонентов транзистентной ПЭРГ (P50 и N95) для стимулов всех размеров на правом глазу была существенно ниже нормы, особенно выраженное изменение ПЭРГ отмечено для ответов на мелкие стимулы (табл. 2). На правом глазу амплитуда

N95 оказалась ниже нормы для ПЭРГ на стимулы всех угловых размеров, больше для стимулов 0,8° и 0,3°. Время кульминации N95 повышено для стимулов всех размеров (в среднем на 10 мс).

Амплитуда стационарной ПЭРГ обоих глаз была симметрично снижена на стимулы всех угловых размеров. Пиковая латентность на левом глазу — в пределах нормальных значений, а для правого глаза обнаружено удлинение времени кульминации по сравнению со средней нормой в ПЭРГ на паттерн 16° (табл. 3).

Амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b и от изолинии в ЭРГ на вспышку максимальной яркости, в обоих глазах снижена в среднем в 1,5 раза по сравнению со средними значениями нормы (OD > OS) (табл. 4). Таким образом, полученные по результатам ЭФИ данные и наличие в анамнезе у пациента ДЭП могут свидетельствовать о наличии признаков ГОН, возможно, в сочетании с сосудистым фактором.

На основании полученных результатов стандартных и специальных исследований поставлен диагноз: «подозрение на глаукому, оптическая нейропатия смешанного генеза правого глаза». Рекомендован повторный осмотр через 6 мес.

Осмотр в динамике через 6 мес. Стандартный подход к лечению. На втором визите пациенту была выполнена суточная тонометрия, КП, ОКТ. Показатели ВГД OD = 25/23 мм рт. ст. (по Маклакову), OS = 19/18 мм рт. ст. (по Маклакову).

По данным ОКТ через 6 мес выявлена отрицательная динамика. Отмечено выраженное снижение минимальной ширины НПП в верхненосовом и верхневисочном отделах, отрицательная динамика в показателях рСНВС — секторальное истончение в височном отделе (рис. 3) и истончение слоя ГК сетчатки во всех квадрантах в пара- и перифовеолярной областях.

Отрицательная динамика данных КП отмечена, наоборот, преимущественно в нижненосовом отделе. На наш взгляд, это может быть обусловлено сосудистыми нарушениями.

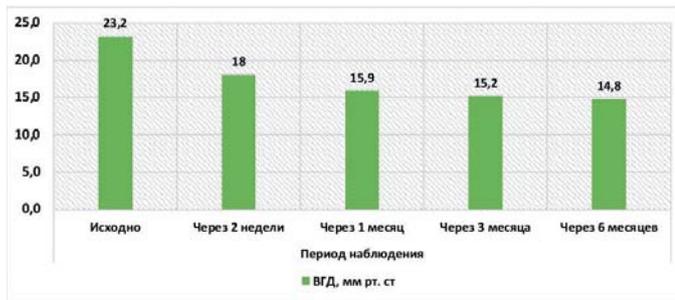


Рис. 4. Показатели ВГД на фоне лечения ФК бринзоламид + бримонидин

Fig. 4. Changes of IOP during treatment with FC brinzolamide + brimonidine

С учетом наличия отрицательной динамики по данным специальных методов исследований поставлен диагноз: «О/У I_b глаукома, оптическая нейропатия смешанного генеза правого глаза». Рекомендован повторный осмотр через 6 мес.

Из-за брадикардии в анамнезе пациенту рекомендована стартовая монотерапия аналогом простагландина, на фоне которой через 5 дней отмечена некупируемая нежелательная реакция в виде жжения и гиперемии ОД, в связи с чем проведена замена на препарат второго выбора — ингибитор карбоангидразы. На фоне лечения бринзоламидом 1 % 2 р/д давление цели не достигнуто: через одну и две недели ВГД составило 22,8 и 23,2 мм рт. ст. (ICare) и 25 и 26 мм рт. ст. (по Маклакову) соответственно.

С учетом соматического статуса (брадикардия в анамнезе) пациенту назначена фиксированная комбинация (ФК) бринзоламид + бримонидин [24].

Осмотр через 6 мес от начала терапии ФК бринзоламид + бримонидин. Третий визит. Доказательная эффективность ФК бринзоламид + бримонидин. Персонализированный подход к

лечению. При каждом плановом визите (через 2 нед, 1, 3 и 6 мес) пациенту проводились измерения ВГД в течение дня: в 10, 12, 14 и 16 ч (ICare), а также измерение АД и ЧСС. Средний уровень ВГД на начальном визите (на фоне монотерапии бринзоламид 1 % 2 р/д) составил $23,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. При смене монотерапии на ФК бринзоламид + бримонидин отмечалось снижение ВГД во все сроки от начала терапии: через 2 нед — на 22,4 %; через месяц — на 31,4 %, через 3 мес — 34,5 %, через 6 мес — на 36,2 % (рис. 4).

Суточные колебания офтальмотонуса (при измерении в 10, 12, 14 и 16 ч) укладывались в физиологическую норму и во все сроки наблюдения не превышали значения $3,2 \pm 0,9$ мм рт. ст., что свидетельствует об устойчивой гипотензивной эффективности ФК бринзоламид + бримонидин. В период лечения субъективных офтальмологических симптомов и общих нежелательных явлений не выявлено. В течение всего периода наблюдения не обнаружено ухудшения центрального зрения, значимые изменения периметрических индексов и морфометрических показателей ДЗН и пСНВС подтверждают стабилизацию глаукомного процесса. На рисунке 5 показана заметная положительная динамика показателей НРП, пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле.

Спустя 12 мес от исходного исследования (через 6 мес от начала терапии бринзоламид + бримонидин) (рис. 5) отмечена положительная динамика морфометрических показателей ДЗН (увеличение минимальной ширины НРП в ранее истонченных секторах и толщины пСНВС с височной стороны) и слоя ГК сетчатки, понимание механизмов которой требует дальнейшего изучения.

Результаты электрофизиологических исследований на третьем визите. По результатам ЭФИ на третьем визите (на фоне лечения ФК бринзоламид + бримонидин) обнаружена положительная динамика на правом глазу. По данным ПЗВП, по сравнению с предыдущим исследованием амплитуда P100 на

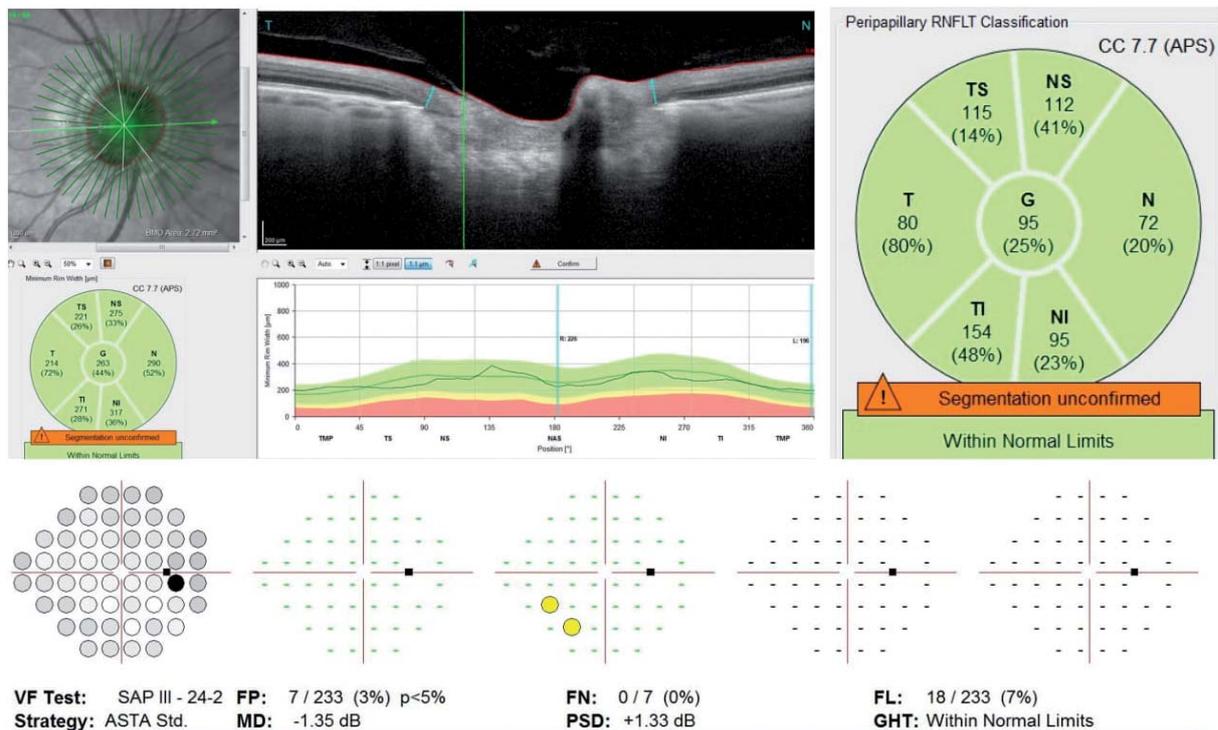


Рис. 5. Динамика показателей минимальной ширины НРП, толщины пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле по данным ОКТ и показателей КП на третьем визите

Fig. 5. The change in the indicators of the minimum rim width, the thickness of the pRNFL and the inner layers of the retina in the macula according to OCT and KP indicators at the third visit

паттерн 0,3° для правого глаза возросла на 5,5 мкВ (см. табл. 1). Отмечено также небольшое возрастание амплитуды P100 для левого глаза, но одновременно с этим в OS снизилась амплитуда ПЗВП в ответах на паттерн 1°. Улучшение пиковой латентности ПЗВП для OD наблюдалось в ответах на крупные и мелкие стимулы, а для OS — только для крупных паттернов. Однако время кульминации P100 ПЭРГ на мелкий паттерн 0,3° для OS при отсутствии гипотензивной терапии увеличилось на 8,2 мс, что может быть связано с наличием сопутствующей патологии сосудистого генеза (см. табл. 2).

При третьем визите амплитуда стационарной ПЭРГ в OD возросла по сравнению с первым визитом в ответах на стимулы 16° и 0,3° (см. табл. 3), а в OS — на мелкие стимулы 0,8° и 0,3°.

Положительная динамика, по данным ФНО, выражалась в существенном возрастании амплитуды ФНО, измеренной от пика волны b и от изолинии, и была более значительной в правом глазу (см. табл. 4).

Таким образом, ЭФИ выявили дисфункцию ГК сетчатки уже при первичном обследовании пациента, в то время как данные морфометрических исследований ДЗН, пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле и КП не показали наличия признаков ГОН при первом визите. Результаты ПЗВП позволили заподозрить сопутствующую патологию, вероятно сосудистого генеза, что подтверждается данными анамнеза (наличие у пациента ДЭП I стадии) и показателями КП в динамике. В примере также показан положительный гипотензивный и нейропротекторный эффект от своевременно начатой местной гипотензивной терапии, который выражался в улучшении показателей ОКТ и ЭФИ.

Динамика показателей электроретинографии, отражающих различные аспекты дисфункции и гибели ГК сетчатки, говорит о суммарном повышении их функциональности при третьем визите пациента. Возрастание амплитуды ПЗВП, ПЭРГ и ФНО в правом глазу после назначения ФК бринзоламид + бримонидин связано с уменьшением дисфункции ГК сетчатки, наиболее вероятно, относящихся к субпопуляции клеток, еще не вступивших в апоптоз, а находящихся на стадии «пластических» изменений [21, 22, 25]. Этот факт может свидетельствовать о нейропротекторных свойствах данной ФК. Результаты ЭФИ указывают на большую чувствительность к лечению ГК парвоцеллюлярной системы сетчатки, что также характерно для глаукомы и подтверждает правильность постановки диагноза «подозрение на глаукому» при первом визите по данным комплекса ОКТ-исследования и ЭФИ. Что касается левого глаза, то отрицательная динамика некоторых ЭФИ-показателей, отмеченная нами при динамическом наблюдении, может быть связана с наличием сопутствующей сосудистой патологии. Однако при третьем визите для правого глаза без назначения ФК была отмечена также и положительная динамика некоторых показателей: сокращение удлиненной при первом визите латентности P100 ПЗВП на крупные паттерны и возрастание амплитуды ПЭРГ на мелкие паттерны, менее выраженные, чем для OD.

Эти положительные изменения указывают на важность тщательного изучения эффектов ФК бринзоламид + бримонидин на функциональную активность сетчатки также парного глаза для возможного расширения показаний к ее применению и уточнения механизмов терапевтического воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность глаукомы и сосудистой патологии увеличивает чувствительность ГК сетчатки к росту ВГД и, как следствие, апоптозу. Достижение успеха в лечении (стабилизация глаукомного процесса) напрямую связано со своевременным воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ГК сетчатки.

При обследовании пациентов с подозрением на глаукому для ранней и доклинической диагностики следует рекомендовать в качестве минимального комплекса инструментальных исследований проведение КП, ОКТ и регистрацию ПЗВП, ПЭРГ, ФНО. Поскольку патогенез ГОН имеет многофакторный характер, персонализированный подход к стартовой терапии глаукомы является особенно важным. Примененный нами впервые препарат бринзоламид + бримонидин обеспечивает не только эффективное снижение ВГД с минимальными суточными колебаниями, но и стабилизацию глаукомного процесса, подтвержденную данными морфофункциональных исследований, что позволяет его рекомендовать для лечения пациентов с глаукомой в сочетании с сосудистой патологией.

Литература/References

1. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100: 86–93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
2. Tham Y.C., Yih-Chung Tham, Hons BSc., Xiang Li., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Kim C.S., Seong G.J., Lee N.H., Song C. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology.* 2011; 118 (6): 1024–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.10.016
4. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian)].
5. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical Information Agency; 2008 (in Russian)].
6. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol. Rev.* 2013; 35 (1): 75–83. doi:10.1093/epirev/mxs009
7. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности коморбидности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (6): 61–6. [Makogon S.I., Makogon A.S. The features of comorbidity in primary open-angle glaucoma patients in different age groups. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016; 9 (6): 61–6 (in Russian)].
8. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (2): 78–82. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (2): 78–82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>
9. Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология.* 2020; 17 (3): 321–9. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of medicinal treatment of patients with glaucoma in combination with concurrent system pathology. Part 1: Cardiovascular Pathology. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (3): 321–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329>
10. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc. Ophthalmol.* 2013; 126: 1–7. doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y
11. Odom J.V., Bach M., Brigell M., et al. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc. Ophthalmol.* 2016; 133 (1): 1–9. doi: 10.1007/s10633-016-9553-y
12. Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc. Ophthalmol.* 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
13. Povazay B., Hofer B. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J. Biomed. Opt.* 2007; 12: 041204. doi: 10.1117/1.2773736
14. Chauchan B.C., O'Leary N., Almobank F.A. Enhanced detection of open angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120 (3): 535–43. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055
15. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence

- tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1331-1339. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.029
16. *Бранчевская С.Я., Ильичева Т.С.* О влиянии гипертонической болезни на возникновение дисциркуляторно-трофических нарушений в диске зрительного нерва. *Офтальмологический журнал*. 1980; 6: 352–3. [*Branchevskaya S.Ya., Ilyicheva T.S.* On the influence of hypertension on the occurrence of dyscirculatory and trophic disorders in the optic nerve disc. *Ophthalmological Journal*. 1980; 6: 352–3 (in Russian)].
 17. *Trobe J.D., Glaser G.S., Cassady J.* Nonglaucomatous excavation of optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98 (6): 1046–50. <http://doi.org/10.1001/archophth.1980.01020031036004>
 18. *O'Neil E.C., Danesh-Mayer H.V., Kong G.X.* Optic disc evaluation in optic neuropathies: the optic disc assessment project. *Ophthalmology*. 2011; 118 (5): 964–70. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.002>
 19. *Levin M.D., Haven N.* When glaucomatous damage isn't glaucoma. Review of ophthalmology. 2013. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/when-glaucomatous-damage-isnt-glaucoma>
 20. *Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В.* Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 14–22. [*Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V.* Structural and functional correlations in preperimetric and initial stages of glaucoma optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 14–22 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>
 21. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol*. 2012; 32 (4): 354–8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
 22. *Зуева М.В.* Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (1): 70–85. [*Zueva M.V.* Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
 23. *Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н.* Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 35–41. [*Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N.* Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucoma optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 35–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>
 24. *Клинические рекомендации. Первичная открытоугольная глаукома*. 2020. Clinical guidance. Primary open angle glaucoma. Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya> (In Russian)
 25. *Luo X., Frishman L.J.* Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (12): 8571–84. doi:doi.org/10.1167/iovs.11-8376

Вклад авторов в работу: А.Н. Журавлева — концепция, анализ литературы и результатов, написание статьи, редактирование; М.В. Зуева — анализ литературы и результатов, редактирование; С.Ю. Петров, С.М. Косакян — анализ результатов, редактирование; М.О. Кириллова — написание статьи, анализ литературы и результатов; редактирование; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов. **Author's contribution:** A.N. Zhuravleva — concept, writing and editing of the article, analysis of the literature and research results; M.V. Zueva — analysis of research results, editing of the article; S.Yu. Petrov, S.M. Kosakyan — analysis of research results, editing of the article; M.O. Kirillova — writing of the article, analysis of the literature and research results; editing; I.V. Tsapenko — conducting electrophysiological studies, analysis of the research results.

Поступила: 01.10.2021. Переработана: 20.10.2021. Принята к печати: 25.10.2021
Originally received: 01.10.2021. Final revision: 20.10.2021. Accepted: 25.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0161-5010

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-6922-0464

Мария Олеговна Кириллова — аспирант отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-1813-4408

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-6180-960X

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

Для контактов: Анастасия Николаевна Журавлева, zh.eye@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Anastasiya N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Sergey Y. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department

Maria O. Kirillova — PhD student, glaucoma department

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of glaucoma

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Contact information: Anastasiya N. Zhuravleva, zh.eye@mail.ru