

2.4. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Т.М. Волкова

*КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №14
им. проф. Л.Л. Гиришмана,
Харьков, Украина*

Актуальность. Диагностика нарушений зрения у детей раннего возраста является актуальной медицинской проблемой (5, 6). Известно, что 60–80% патологии центральной нервной системы (ЦНС) у взрослых людей обусловлено перинатальным поражением ЦНС. Ряд заболеваний обнаруживается в раннем детском возрасте или даже с рождения [4, 5]. Сюда можно отнести врожденные аномалии рефракции, косоглазие, амблиопию, врожденную дистрофию сетчатки и другие [1–5]. В частности, в последние годы, в связи с выхаживанием недоношенных детей, значительно возросла частота ретинопатий недоношенных (4). Нарушение зрения приводит к браку сенсорной стимуляции у детей раннего возраста и вызывает задержку их статико-кинетического и интеллектуального развития [6]. В большинстве случаев, к сожалению, отмечается поздняя диагностика нарушения остроты зрения (ОЗ) у детей раннего возраста, что вызывает несвоевременность (а значит и неэффективность) реабилитационных мероприятий. В значительной степени этому способствует отсутствие простых и доступных методик тестирования ОЗ у этого контингента больных. Следует отметить, что до настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь развития ОЗ и рефракции глаз со сроками формирования световых макулярных рефлексов у детей раннего возраста (1). Решение этой проблемы необходимо для правильной и своевременной диагностики патологии зрительной системы при офтальмологическом исследовании детей раннего возраста.

Цель. Изучение при помощи модифицированного метода преимущественной фиксации взгляда (ММ ПФВ) развития разрешающей способности зрительного анализатора здоровых детей раннего возраста и её взаимосвязи со сроками формирования макулярного и фовеолярного рефлексов.

Материалы и методы. Всего в этих исследованиях участвовало 225 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет. В каждую возрастную группу входило разное количество пациентов: 1 месяц – 15 детей; 3 месяца – 16; 6 месяцев – 16; 9 месяцев – 15; 12 месяцев – 19; 15 месяцев – 18; 18 месяцев – 19; 21 месяц – 17; 24 месяца – 18; 30 месяцев – 16; 36 месяцев – 20; 42 месяца – 17 и 48 месяцев – 19 детей.

Методы исследований: анамнез; определение положения и подвижности глазных яблок; проба с поочередным выключением глаз; опреде-

ление угла косоглазия; биомикроскопия; офтальмоскопия; скиаскопия. При проведении объективной визометрии ММ ПФВ детям раннего возраста предъявляли серию разработанных нами оценочных карт (решёток) каждую из них в паре с серым квадратом той же средней яркости. Ширина полос от одной решетки к другой постепенно уменьшается. Наименьшая ширина полос, при которой ребенок еще предпочитал решетку серому квадрату, служила показателем ОЗ. При проведении исследований использовали набор, состоящий из 18 оценочных карт. Применение предложенных элементов ММ ПФВ обеспечивало более объективную оценку ОЗ, наблюдение и регистрацию продолжительности фиксации взгляда и поведенческих реакций ребенка в ответ на предъявляемые карты с тестовыми полями.

При проведении исследований по оценке ММ ПФВ на здоровых детях кроме определения показателей (ОЗ, продолжительность фиксации взгляда и затраты времени на исследование) предусматривали осмотр глазного дна и выявление наличия макулярного и фовеолярного рефлексов у каждого ребенка. В качестве наличия макулярного рефлекса считали появление вокруг желтого пятна кольцеобразного утолщения в виде блестящей светлой полосы, а фовеолярного – наличием светящейся точки в зоне центральной ямки. Факт наличия световых рефлексов оценивали как «хорошо», а при отсутствии или нечеткой их выраженности – «плохо».

Результаты. При тестировании остроты зрения ММ ПФВ определены физиологические нормы остроты зрения детей раннего возраста: в 1 месяц – 0,02; 3 месяца – 0,04; 6 месяцев – 0,09; 9 месяцев – 0,17; 12 месяцев – 0,23; 15 месяцев – 0,28; 18 месяцев – 0,34; 21 месяц – 0,36; 24 месяца – 0,46; 30 месяцев – 0,57; 36 месяцев – 0,71; 42 месяца – 0,81; 48 месяцев – 0,94.

У детей в возрасте от 1 до 3 месяцев наблюдалась гиперметропия средней степени (не $> 4,0$ дптр), при этом бинокулярная острота зрения у детей с отсутствием макулярного и фовеолярного рефлексов соответственно составляла 0,015, 0,028 и 0,032 экв. Снеллена. Для большинства детей старше 6 месячного возраста характерной была гиперметропия слабой степени. На протяжении периода от 4 до 8 месяцев отмечалось постепенное уменьшение числа детей с «плохим» и соответственно увеличение числа детей с «хорошим» проявлением макулярного рефлекса при поддержании остроты зрения практически на одинаковом уровне – 0,080–0,110. С 7 месячного возраста макулярный рефлекс у всех детей проявлялся отчетливо. Обработка полученных данных показывает, что в среднем первое появление макулярного рефлекса у детей отмечается в возрасте $3,6 \pm 0,19$ месяца, при остроте зрения $0,037 \pm 0,004$, а завершается в возрасте $6,8 \pm 0,41$ месяца при остроте зрения $0,093 \pm 0,008$.

Результаты наших исследований по изучению этапов формирования фовеолярного рефлекса показывают, что первое хорошее его проявление отмечено у 25% детей 9 месячного возраста с постепенным увеличением их числа и, начиная с 16-месячного возраста, во все возрастные периоды у всех детей его проявление всегда было достаточно отчетливым и острота зрения в 18 месяцев составляла 0,335. Таким образом, первые проявления фовеолярного рефлекса происходят у детей в среднем в возрасте $9,3 \pm 0,64$ месяца при остроте зрения $0,169 \pm 0,007$ и заканчивается его формирование в возрасте $13,6 \pm 0,97$ месяцев при остроте зрения $0,282 \pm 0,013$.

Рефракция всех обследованных детей от 1 до 48 месяцев сферическая гиперметропическая. На протяжении всего периода наблюдения за этими детьми происходит плавное усиление рефракции до 18 месячного возраста, при ежемесячном снижении степени гиперметропии на 0,12 дптр. Величина гиперметропии уменьшается к 18 месяцам жизни в 2,2 раза по сравнению с группой детей в возрасте 1 месяца и поддерживается на этом уровне от 1,5 до 4 лет. Сопоставление средних значений гиперметропической рефракции разных возрастных групп и средних значений ОЗ показывает, что величины ОЗ во всех возрастных группах находились в пределах возрастных норм, что согласуется с известными данными (1, 2, 3). Наиболее низкая ОЗ при определении ММ ПФВ получена в 1-месячном возрасте – $0,023 \pm 0,004$ в экв. Снеллена, что соответствует наиболее высокой степени гиперметропии $3,72 \pm 0,08$ дптр. И наоборот, высокая ОЗ получена в 4 летнем возрасте – $0,944 \pm 0,040$ в экв. Снеллена, что соответствует наиболее слабой степени гиперметропии – $1,61 \pm 0,12$ дптр.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии тесной обратной взаимосвязи ОЗ от степени гиперметропической рефракции ($r = -0,475^{**}$), а также клинической рефракции от возраста детей ($r = -0,526^{**}$).

Выводы

1. С помощью модифицированного метода преимущественной фиксации взгляда для объективной визометрии определены физиологические нормы остроты зрения детей раннего возраста с интервалом в 3 месяца, начиная с рождения, и до 4 лет.

2. Величина гиперметропии уменьшается к 18 месяцам жизни в 2,2 раза по сравнению с группой детей в возрасте 1 месяца и поддерживается на этом уровне от 1,5 до 4 лет.

3. Формирование макулярного рефлекса начинается в возрасте 4 и завершается в 7 месяцев, а фовеолярного – начинается в 9 и завершается в 14 месяцев.

Список литературы

1. Дымишц Л.А. Основы офтальмологии детского возраста. – Л., 1970. – 544 с.
2. Каёткина Е.В. Состояние зрительных функций при аметропии, косоглазии у детей раннего возраста и лечебно – профилактические мероприятия при их диспансеризации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 1992. – 15 с.
3. Ковалевский Е.И. Детская офтальмология. – М.: «Медицина», 1970. – 132 с.
4. Пасечникова Н.В., Сук С.А. Ретинопатия недоношенных // Тези ІІ конф. дитячих офтальмологів України „Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей”. – Киев: КВІЦ, 2005. – С. 269–276.
5. Боброва Н.Ф., Пашегор Т.Е., Сорочинская Т.А. и др. Сочетанная врожденная патология организма и глаза у детей раннего возраста // Тези ІІ конф. дитячих офтальмологів України „Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей”. – Киев: КВІЦ, 2003. – С. 43–44.
6. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ

Т.Н. Воронцова, М.В. Михайлова, М.Е. Азарова,
Т.В. Смольянинова

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
Санкт-Петербург, Россия*

Актуальность. Комбинированные лекарственные средства, содержащие в своем составе антибактериальный препарат и кортикостероид, сегодня широко используются в офтальмологии. Антибиотик обеспечивает широкий спектр антимикробной активности, а кортикостероид – противовоспалительное и антиаллергическое действие. Такой комбинированный эффект нередко необходим, так как аллергия в клинике воспалительных заболеваний глаз может быть как следствием инфекции, так и реакцией тканей глаза на токсико-аллергическое воздействие длительно применяемых лекарственных средств (антибиотиков, противовирусных и др. препаратов). Комбинированные препараты применяют в терапии воспалительных заболеваний глаз в тех случаях, когда необходимо оказать комплексное воздействие: при иридоциклитах, конъюнктивитах, блефаритах, некоторых формах кератитов, а также с целью профилактики послеоперационных осложнений в офтальмохирургии. В клинической практике используют достаточно большой ассортимент комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и дексаметазон. Однако далеко не каждый из них разрешен к применению в детской офтальмологии [1, 7–10]. Согласно Приказу № 88 от 26.03.2001 г., единственным документом, регламентирующим особенности применения в клинической практике лекарственного препарата, в том числе и комбинированного, является Инструкция по медицинскому применению препарата [5]. Вместе с тем, как показывает практика, с инструкциями по применению современных препаратов хорошо знакомы не все практикующие врачи, назначающие консервативную терапию без учета возрастных ограничений к применению препарата.

Другой проблемой антибактериальной терапии служит ограниченность сведений о сравнительной антимикробной эффективности комбинированных лекарственных средств, притом, что проведение антибактериальной терапии как в профилактических (при оперативных вмешательствах), так и в сугубо лечебных целях должно обязательно иметь этиологическую ориентацию [2–4, 6].

Указанные обстоятельства и послужили побудительным мотивом для выполнения нами исследования.

Цель работы: исследовать микрофлору конъюнктивальной полости и ее чувствительность к комбинированным антибактериальным препаратам, использующимся в детской офтальмологии.

Материал и методы. Обследованы 42 ребенка (61 глаз) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с различными воспалительными заболеваниями век и глазной поверхности: наружный и внутренний ячмень, хронический

блефарит, хронический гнойный дакриоцистит, хронический конъюнктивит и бактериальный кератит.

У всех пациентов был взят материал из конъюнктивальной полости для посева на микрофлору. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам была определена методом диффузии антибиотиков в агар. В связи с тем, что стандартные диски к комбинированным препаратам, содержащим антибиотик и дексаметазон, не производятся промышленным способом, их изготавливали самостоятельно. Для этого из фильтровальной бумаги вырезали диски диаметром 5 мм и стерилизовали их в сухожаровом шкафу. Далее стерильный диск смачивали одной каплей исследуемого препарата, диск маркировали, высушивали в сухожаровом шкафу и передавали в бактериологическую лабораторию для оценки чувствительности микрофлоры указанным выше методом. С этой целью выделенную из конъюнктивальной полости культуру микроорганизма засекали на поверхность агара в чашке Петри. Туда же помещали тестовые диски с соответствующими комбинированными препаратами. Далее чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 37 °C в течение суток, а зону задержки роста микрофлоры вокруг дисков измеряли штангенциркулем.

Кроме того, нами был проведен анализ Инструкций по медицинскому применению различных комбинированных препаратов.

Результаты. Анализ Инструкций по медицинскому применению комбинированных препаратов показал, что к использованию в педиатрической офтальмологической практике не разрешены большинство рассматриваемых препаратов (таблица 1). В частности, детям до 18 лет исключено применение глазных капель, содержащих тобрамицин и дексаметазон: Тобрадекс (Alcon), Дексатобропт (Rompharm Company), а также препарата Дексона (Cadila Healthcare Ltd.) на основе комбинации неомицина и дексаметазона. Указанное ограничение справедливо также и в отношении комбинации фторхинолона (ципрофлоксацин) и дексаметазона – препарата Комбинил Duo (Promed Exports, Ltd.). В инструкциях же по применению препаратов Макситрол (Alcon) и Декса-Гентамицин (Ursapharm) вовсе отсутствуют сведения о возможности применения у детей.

Вместе с тем, отдельные комбинированные препараты все же могут быть назначены детям: Гаразон (Schering Plough) разрешен к использованию с 8 лет. И, наконец, единственным лекарственным средством, содержащим дексаметазон и антибиотик и разрешенным к использованию в раннем детском возрасте, оказался препарат Софрадекс (Sanofi). Он может быть использован у детей старше 1 года.

По результатам выполненных нами бактериологических исследований установлено, что у детей с воспалительными заболеваниями переднего отдела глазного яблока в посевах из конъюнктивальной полости чаще всего обнаруживался *Staphylococcus aureus* (40,5%) и *Staphylococcus epidermidis* (23,5%). У 15 детей (21 глаз, 35,7%) были высеяны стрептококки различных видов: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus haemolyticus*. В 2 случаях определялась микст-инфекция, то есть ассоциация стафилококков со стрептококками. Стерильных посевов не было (рис. 1, таблица 2).

На следующем этапе исследования была определена чувствительность выделенной микрофлоры к наиболее часто используемым комбиниро-

Таблица 1

Возможности применения комбинированных антибактериальных препаратов у детей различного возраста*

Название препарата	Основные компоненты		Возраст (лет)				
	Противовоспалительный	Антибактериальный	До 1	1-2	3-5	6-11	старше 11
Макситрол	дексаметазон	неомицин, полимиксин В	?	?	?	?	?
Тобрадекс	дексаметазон	тобрамицин	—	—	—	—	—
Софрадекс	дексаметазон	фрамицетин, грамицидин	—	+	+	+	+
Дексона	дексаметазон	неомицин	—	—	—	—	—
Декса-Гентамицин	дексаметазон	гентамицин	?	?	?	?	?
Декса тобропт	дексаметазон	тобрамицин	—	—	—	—	—
Гаразон	бетаметазон	гентамицин	—	—	—	С 8 лет	+
Комбинил Дуо	дексаметазон	ципрофлоксацин	—	—	—	—	—

* «+» – препарат разрешен, «–» – препарат не разрешен к применению, «?» – нет указаний на возможность использования препарата в детском возрасте.

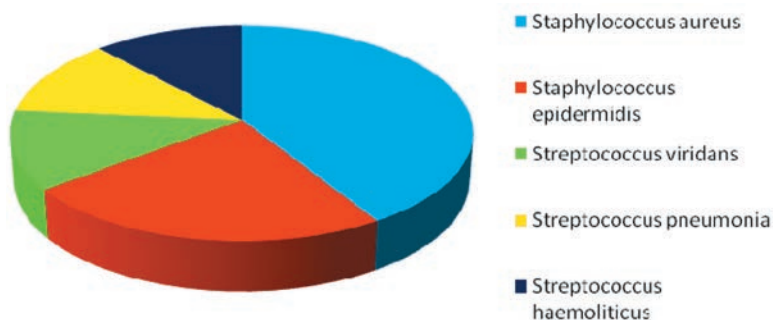


Рис. 1. Состав микрофлоры конъюнктивальной полости детей с воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза

Таблица 2

Микрофлора, высеянная у детей с воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза

Микроорганизм	Количество			
	детей		глаз	
	N	%	n	%
Staphylococcus aureus	17	40,5	24	39,3
Staphylococcus epidermidis	10	23,8	16	26,2
Streptococcus viridans	5	11,9	8	13,1
Streptococcus pneumonia	5	11,9	6	9,8
Streptococcus haemoliticus	5	11,9	7	11,5

ванным антибактериальным препаратам: Макситрол (Alcon), Софрадекс (Sanofi), Тобрадекс (Alcon) и Декса-Гентамицин (Ursapharm).

Полученные результаты представлены в таблице 3. Обнаруженный у детей Staphylococcus aureus оказался высокочувствительным ко всем апробированным комбинированным антибактериальным препаратам, притом в наибольшей степени – к препарату Тобрадекс ($22,10 \pm 0,78$ мм). Чувствительность эпидермального стафилококка ко всем комбинированным препаратам также оказалась достаточно высокой, особенно к препаратам Декса-Гентамицин ($20,60 \pm 0,92$ мм) и Софрадекс ($20,45 \pm 0,80$ мм).

Установлено, что выделенные из конъюнктивальной полости обследованных нами детей стрептококки оказались более резистентными, чем стафилококки. При этом самая высокая резистентность к комбинированным антибактериальным препаратам зафиксирована у пневмококка. Он оказался полностью резистентным к препаратам Макситрол ($10,25 \pm 0,65$ мм), Тобрадекс ($7,50 \pm 0,70$ мм) и Декса-Гентамицин ($11,20 \pm 0,64$ мм). Из всех апробированных лекарственных средств Streptococcus pneumonia был чувствителен только к препарату Софрадекс ($15,75 \pm 0,72$ мм). Выраженная резистентность к Макситролу выявлена у зеленого стрептококка – зона задержки роста микрофлоры вокруг

Таблица 3

Чувствительность микрофлоры, высеянной из конъюнктивальной полости детей с воспалительными заболеваниями глаз, к комбинированным антибактериальным препаратам

Микроорганизм	Диаметр зоны задержки роста микрофлоры вокруг тестовых дисков (мм)			
	Макситрол	Софрадекс	Тобрадекс	Декса-Гентамицин
Staphylococcus aureus	$18,62 \pm 0,80$	$18,75 \pm 0,91$	$22,10 \pm 0,78$	$19,75 \pm 0,82$
Staphylococcus epidermidis	$19,80 \pm 0,65$	$20,45 \pm 0,80$	$20,05 \pm 0,85$	$20,60 \pm 0,92$
Streptococcus viridians	$11,00 \pm 0,00$	$20,50 \pm 0,74$	$14,50 \pm 0,73$	$15,20 \pm 0,80$
Streptococcus pneumonia	$10,25 \pm 0,65$	$15,75 \pm 0,72$	$7,50 \pm 0,70$	$11,20 \pm 0,64$
Streptococcus haemoliticus	$13,05 \pm 0,82$	$19,75 \pm 0,84$	$10,50 \pm 0,94$	$11,20 \pm 0,75$

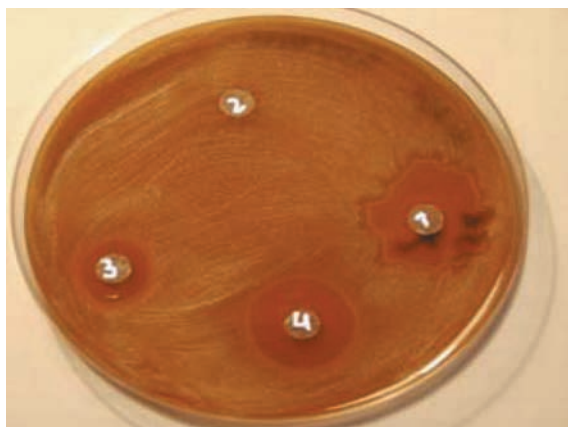


Рис. 2. Зоны задержки роста *Streptococcus pneumoniae* вокруг тестовых дисков, содержащих комбинированные антибактериальные препараты:

1 – Софрадекс, 2 – Тобрадекс, 3 – Макситрол, 4 – Декса-Гентамицин.

дисков с этим препаратом составила лишь $11,00 \pm 0,00$ мм. Чувствительность *Streptococcus viridans* к Тобрадексу и Декса-Гентамицину оказалась практически одинаковой и достаточно низкой: $14,50 \pm 0,73$ мм и $15,20 \pm 0,80$ мм, соответственно. Самая высокая чувствительность зеленого стрептококка ($20,50 \pm 0,74$ мм) отмечена к препарату Софрадекс. К этому же лекарственному средству оказался наиболее чувствительным и гемолитический стрептококк ($19,75 \pm 0,84$ мм). Слабо выраженная чувствительность *Streptococcus haemolyticus* отмечена к Макситролу ($13,05 \pm 0,82$ мм). К Тобрадексу и Декса-Гентамицину гемолитический стрептококк оказался резистентным (рис. 2). Диаметр зоны задержки роста микрофлоры вокруг дисков с этими препаратами составил $10,50 \pm 0,94$ мм и $11,20 \pm 0,75$ мм, соответственно.

Заключение. У детей с воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза в посевах из конъюнктивальной полости выделены золотистый и эпидермальный стафилококки, а также различные виды стрептококков.

Анализ полученных данных выявил высокий уровень чувствительности выделенных у детей *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* ко всем апробированным комбинированным антибактериальным препаратам. Все выделенные стрептококки (*Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*) оказались высокочувствительными к препарату Софрадекс. При этом *Streptococcus pneumoniae* ко всем остальным комбинированным препаратам был высокорезистентным. Зеленяющий стрептококк оказался резистентным к Макситролу и слабо чувствительным – к Тобрадексу и Декса-Гентамицину. В отношении гемолитического стрептококка зафиксирована выраженная резистентность к препаратам Тобрадекс и Декса-Гентамицин, а также низкая чувствительность к Макситролу. Эти обстоятельства вызывают

сомнение в целесообразности назначения указанных комбинированных антибактериальных препаратов в терапии воспалительных заболеваний глаз, вызванных стрептококками.

Кроме того, при назначении детям антибактериальной терапии следует принимать во внимание возрастные ограничения к применению препаратов. Софрадекс (Sanofi) на сегодняшний день является единственным препаратом, содержащим комбинацию дексаметазона и антибиотиков, разрешенным к использованию в педиатрической практике для лечения детей раннего возраста, уже с 1 года жизни.

Список литературы

1. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Возможности применения лекарственных препаратов в детской офтальмологической практике // *Педиатр.* – 2010. – Т. 1, № 10. – С. 31–35.
2. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // *Рус. офтальмол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 13–17.
3. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра // *Окулист.* – 2001. – № 10 (26). – С. 10.
4. Майчук Ю.Ф. Новое в эпидемиологии и фармакотерапии глазных инфекций // *Клин. Офтальмология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 48–51.
5. О введении в действие отраслевого стандарта «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения». Приказ МЗ РФ № 88 от 26.03.2001.
6. Самуйло Е.К., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Бактериальные инфекции глаза: структура возбудителей и их резистентность к антибиотикам // *Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике.* – СПб., 2009. – С. 163–165.
7. Сомов Е.Е., Воронцова Т.Н., Бржеский В.В. Лекарственная обеспеченность детской офтальмологии // *Российская педиатрическая офтальмология.* – 2011. – № 1. – С. 4–7.
8. Сомов Е.Е., Рудник А.Ю. Проблемы современной фармакотерапии в детской офтальмологии // *Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике.* – СПб., 2009. – С. 179–181.
9. Khamar B. Off-label use of medicine: medical research and medical practice // *Indian J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 55, № 6. – P. 411–412.
10. Wong V.W., Lai T.Y., Chi S.C., Lam D.S. Pediatric ocular surface infections: a 5-year review of demographics, clinical features, risk factors, microbiological results, and treatment // *Cornea.* – 2011. – Vol. 30. – P. 995–1002.

**МАКУЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ,
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ,
АУТОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ШТАРГАРДТА**

**И.В. Зольникова¹, М.Е. Иванова², О.Н. Деменкова¹, В.В. Стрельников³,
А.С. Танас³, Д.И. Рябцев¹, Е.В. Рогатина¹, И.В. Егорова¹, С.Ю. Рогова¹**

¹ *ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»
МЗ России,*

² *ООО «Офтальмик»,*
³ *ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН,
Москва, Россия*

Актуальность. Болезнь Штаргардта представляет собой наиболее часто встречающуюся в детском и юношеском возрасте наследственную дегенерацию сетчатки. Она относится к болезням пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов и в подавляющем большинстве случаев имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Корреляция показателей методов исследования структуры, функции и данных молекулярно-генетических исследований в комплексной диагностике болезни Штаргардта представляется актуальной задачей.

Цель работы – оценить взаимосвязь электроретинографических показателей и показателей методов визуализации при болезни Штаргардта и выявить мутации в гене *ABCA4*, ассоциированные с болезнью Штаргардта.

Материал и методы. Нами было обследовано 42 пациента (84 глаза) в возрасте 17±8,7 лет с болезнью Штаргардта. Выполнялись визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. Хроматическая макулярная ЭРГ (М-ЭРГ) на красный, зеленый и синий стимул и другие электроретинографические исследования выполнены на ретинографе научно-медицинской фирмы MBN (Россия). 10 человек (20 глаз) были обследованы для визуализации сетчатки и оценки ее структуры методом оптической когерентной томографии (ОКТ) со спектральным интерферометром (спектральной ОКТ), на приборе Spectralis® HRA+ OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Протоколы сканирования включали волнометрический скан макулы с центром в фовеа (73 горизонтальных В-скана, покрывающих сверху вниз зону в 4,6 мм). Проводилась качественная оценка структурных изменений сетчатки и количественная оценка толщины центральной сетчатки, тотального макулярного объема и протяженности отсутствующей гиперрефлективной линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов с использованием стандартного программного обеспечения. Макулярная карта включала центральное поле диаметром 1 мм, внутренние и наружные поля с диаметрами 2,22 мм и 3,45 мм соответственно. Количественные параметры сравнивались с нормативной базой Heidelberg и с опубликованными нормативными показателями HeidelbergSpectralis® HRA+ OCT. Аутофлюоресценция проводилась на ретинальном ангиографе HeidelbergSpectralis® HRA+ OCT в режиме стандартной аутофлюо-

ресценции. Статистический анализ производился в программе Statistica 7.0. Молекулярно-генетические исследования на наличие мутаций в гене ABCA4 проводились в ФГБУ «МГНЦ» РАМН с использованием высокопроизводительного полупроводникового секвенатора Ion Torrent PGM (Life Technologies, США).

Результаты исследования. При офтальмоскопии выявлены следующие офтальмоскопические проявления: макулярная дегенерация без желтых пятен (5 пациентов, 10 глаз), макулярная дегенерация с парафовеальными желтыми пятнами (8 пациентов, 16 глаз), макулярная дегенерация с желтыми пятнами, расположенными по всему глазному дну (28 пациентов, 56 глаз) и желтопятнистое глазное дно/ fundus flavimaculatus (1 пациент, 2 глаза).

По данным спектральной ОКТ выявлено снижение тотального макулярного объема (ТМО), который составил $5,6 \pm 0,98$ мм³ (при норме $7,7 \pm 0,25$ мм³). В фовеальной области выявлено значительное уменьшение толщины сетчатки. В центре она составила $132,8 \pm 11,2$ мкм (норма 270 ± 22 мкм). Также было выявлено уменьшение толщины сетчатки до $229 \pm 21,7$ мкм (норма 332 ± 19 мкм) и до 239 ± 22 мкм (норма 332 ± 20 мкм) от центра фовеолы. На спектральной ОКТ визуализированы изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в виде гиперрефлективных очажков, входящих до наружного ядерного слоя, и нарушение гиперрефлективной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов.

Во всех случаях регистрирующейся ЭРГ отмечалось удлинение латентности а-волны и снижение амплитуды а и b-волн М-ЭРГ на красный стимул по сравнению с возрастными нормами ($p < 0,001$), что свидетельствовало о включении в патологический процесс фоторецепторов и биполярных клеток макулярной области. В 35% случаев (30 глаз) М-ЭРГ на красный стимул не регистрировалась. М-ЭРГ на зеленый стимул была субнормальна в 19% случаев (16 глаз), 58% показателей соответствовали возрастной норме (48 глаз), а в 23% случаев не регистрировалась (20 глаз). М-ЭРГ на синий стимул соответствовала норме.

Нами по спектральной ОКТ была произведена количественная оценка протяженности отсутствующей гиперрефлективной линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, которая существует в норме и упоминается в литературе также как «интерфейс наружных и внутренних сегментов фоторецепторов». Нарушение линии интерфейса, или «площадь поперечного дефекта», на спектральной ОКТ при болезни Штаргардта составляет 1530 ± 479 мкм и сопровождается снижением амплитуды а- и b-волн М-ЭРГ. Выявлена высокая обратная корреляционная зависимость ($r = 0,83$, $p < 0,01$) между протяженностью зоны отсутствия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов с амплитудой а-волны М-ЭРГ на красный стимул, и корреляция средней степени между этим показателем и амплитудой b-волны ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

Особенностью аутофлюоресценции при болезни Штаргардта явилось усиление флюоресценции на ранних стадиях в соответствии со спектральными характеристиками аккумулирующегося липофусцина и ослабление флюоресценции при центральной атрофии. Мы наблюдали также сочетание гипофлюоресценции в зоне фовеа с гиперфлюоресцирующими пятнами на заднем полюсе, соответствующих очажкам накопления

липофусцина и гипофлюоресцирующими очажками, соответствующими гипофункции РПЭ.

У 8 пациентов были выявлены мутации в гене *ABCA4*, список которых представлен в таблице. В остальных случаях биологический материал находится в обработке.

Таблица

Обнаруженные в исследуемой группе мутации в гене *ABCA4*, приводящие к проявлению клинической картины болезни Штаргардта

Пациент	Замена нуклеотида	Замена аминокислоты	Номенклатура SNP
№1	c.5882G>A	Gly1961Glu	rs1800553
№2	c.3278A>C c.3113C>T c.1622T>C	Asp1093Gly Ala1038Val Leu541Pro	rs61752418 rs61751374 rs61751392
№3	c.3113C>T	Ala1038Val	rs61751374
№4	c.2894A>G	Asn965Ser	rs201471607
№5	c.2828G>A	Arg943Gln	rs1801581
№6	c.2588G>C c.2894A>G	Gly863Ala Asn965Ser	rs76157638 rs201471607
№7	c.1957C>T c.203C>T	Arg653Cys Pro68Leu	rs61749420
№8	c.1622T>C	Leu541Pro	rs61751392

Выводы

Изменения М-ЭРГ на красный стимул коррелируют с показателями, полученными при ОКТ: обратная корреляционная взаимосвязь высокой степени обнаружена между протяженностью нарушенной линии интерфейса наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и амплитудой а-волны М-ЭРГ ($r=0,83$, $p<0,01$) и амплитудой b-волны ($r=0,37$, $p<0,01$), что свидетельствует о тесной взаимосвязи между электрогенезом макулярной области и биометрическими маркерами структурных изменений фоторецепторов при болезни Штаргардта.

Обнаружены мутации в гене *ABCA4*: rs1800553 (Gly1961Glu), rs61752418 (Asp1093Gly), rs61751374 (Ala1038Val), rs201471607 (Asn965Ser), rs1801581 (Arg943Gln), rs75197161 (Gly863Ala delG863), rs76157638 (Arg653Cys) и rs61751392 (Leu541Pro) *ABCA4*, ассоциированных с болезнью Штаргардта.

Список литературы

1. Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125, № 1. – С. 41–46.
2. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 29–33.
3. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. А.М. Шамшиновой. – М.: Медицина, 2001. – С. 209–218.

4. Allikmets R., Singh N., Shroyer N.F. et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 15. – P. 236–246.

5. Birch D. Stargardt disease // *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* / Ed. Heckenlively J.R., Arden G.B. – 2006. – P. 727–734.

6. Nuno L.G., Vivienne C.G. et al. A Comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease // *Invest. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 50, N 8. – P. 3953–3959.

7. Querques G., Leveziel N., Benhamou N. et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90, N 9. – P. 1157–1162.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ЦИЛИАРНОЙ МЫШЦЫ

К.А. Кечек, Р.В. Ершова

СПб ГБУЗ «Диагностический центр №7» (глазной)
для взрослого и детского населения,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Изучение аккомодационных возможностей у детей и взрослых уже многие годы традиционно вызывает большой интерес. Наиболее распространено в клинической практике исследование абсолютной и относительной аккомодации, которые во многом субъективны. Сведения об объективной аккомодометрии у детей немногочисленны и лишь с появлением автоматического аккомодографа Speedy-K ver MF-1 стало возможным провести количественную оценку основных параметров аккомодации, определить их возрастные нормы и классифицировать нарушения.

Цель работы – оценить возможности объективной аккомодометрии у детей разного возраста с различной рефракцией. С учетом отсутствия официальных программ по математическому анализу гистограммы, получаемой при проведении компьютерной аккомодографии, разработать собственный метод расчета ее математических показателей для данного прибора и определить их значения для различных вариантов аккомодационного ответа.

Материал и методы. Как известно, автоматический рефкератометр Righton Speedy-K ver. MF-1 со встроенной программой исследования микрофлюктуаций аккомодации измеряет частоту сокращений цилиарной мышцы в момент аккомодации глаза. Прибор позволяет наглядно демонстрировать качественные составляющие процесса аккомодации, регистрируя величину и характер аккомодационного ответа.

Принцип аккомодографии состоит в следующем. В процессе сокращения волокон цилиарной мышцы их тонус постоянно колеблется, фор-

мируя т.н. аккомодационные микрофлюктуации (АМФ), которые имеют определенную частоту и состоят из низко- и высокочастотных компонентов [4]. Низкочастотный (частота менее 0,5 Гц) является фоновым и не имеет клинического значения, а высокочастотный (1,0–2,3 Гц) отражает флюктуации волокон цилиарной мышцы и важен для оценки ее сократительной способности. Аккомодограф позволяет зарегистрировать изменения рефракции в ответ на предъявляемый зрительный стимул на различных расстояниях (аккомодационный ответ), что отражается на его дисплее в виде гистограммы. Кроме величины аккомодационного ответа, выраженного в диоптриях, аккомодограф осуществляет частотный анализ аккомодативных микрофлюктуаций методом трансформации Фурье. Высокочастотный компонент АМФ – High-Frequency Components (HFC) имеет диапазон от 50 до 80 микрофлюктуаций в мин [3].

Для оценки выраженности HFC, В.В. Жаровым и соавт. предложено вычислять средний уровень HFC (HFC_{cp}) всего исследования и обозначать его как КМФ (коэффициент микрофлюктуации) [1]:

$$КМФ = HFC_{cp} = (\sum HFC_i) / n,$$

где HFC_i – частота микрофлюктуаций каждого измерения.

Теми же авторами были предложены еще два коэффициента: коэффициент аккомодационного ответа (КАО), характеризующий степень напряжения цилиарной мышцы; коэффициент роста аккомодограммы (КР) – для оценки роста (убывания) аккомодограммы, а также коэффициент устойчивости, который впоследствии, по мнению авторов, не оказался столь информативным [2].

Результаты. После изучения предложенных способов сравнительного анализа, нами рекомендовано использовать четыре коэффициента для четкого численного сравнения данных каждого обследованного пациента: КАО (коэффициент аккомодационного ответа), КР (коэффициент роста), КУС (коэффициент устойчивости), КМФ (коэффициент микрофлюктуаций) и предложен свой метод расчета КАО, КР и КУС.

КАО характеризует степень напряженности цилиарной мышцы, зависит от уровня аккомодационного ответа, по сравнению со стимулом. Коэффициент рассчитывается, как среднее значение угла наклона средней кривой аккомодационного ответа:

$$КАО = \arctg(\sum ((AO_i - R) / (AC_i - R)) / n)^1$$

где AO_i – аккомодационный ответ, дптр., AC_i – аккомодационный стимул, дптр., R – рефракция глаза, n – количество столбцов измерений.

КР – интенсивность роста аккомодационного ответа. Этот коэффициент рассчитывали следующим образом:

$$КР = \sum (AC_i - AO_i)^1$$

где AC_i – значение аккомодационного стимула, AO_i – значение аккомодационного ответа.

КУС оценивает устойчивость аккомодационного ответа. Коэффициент рассчитывается как среднеквадратичное отклонение от среднего значения аккомодационного ответа (дисперсия).

¹ Способ расчета предложен К.А.Кечек

$$KUC = \sqrt{\sum (KAO_i - KAO)^2} / n$$

где KAO_i – угол наклона аккомодационного ответа для i -го измерения.

КМФ служит для оценки напряженности аккомодационного ответа. Значение КМФ в ответ на стимул прибор передает сам. Коэффициент рассчитывается как средний уровень всего исследования [2].

В целях исследования диагностической ценности рассмотренных выше коэффициентов в клинической практике, нами в период с 2009 по 2011 гг. предварительно была изучена 2321 аккомодограмма детей с различными видами рефракции, что позволило определить нормативы предложенных выше коэффициентов².

В частности, КАО в норме имеет значения $0,25 \leq KAO \leq 0,6$. Чем меньше значение коэффициента, тем более пологий характер гистограммы.

Устойчивый вид аккомодограмма имеет при $KUC \leq 0,3$. Чем больше значение коэффициента, тем более неустойчивая гистограмма.

Нарастающий ход столбцов аккомодограммы и постепенность напряжения, выраженные КР, соответствует значению $0,6 \leq КР \leq 0,9$. Чем больше КР, тем меньше уровень гистограммы.

Выраженность высокочастотного компонента аккомодативных микрофлюктуаций характеризуется КМФ и в норме он не должен превышать 54,00 мкф./мин. Чем выше коэффициент, тем больше напряжение цилиарной мышцы, на гистограмме преобладает красный цвет.

Для упрощения анализа гистограммы рассматриваемая программа выдает заключение, включающее таблицу со значениями коэффициентов, характеризующих сбалансированный аккомодационный ответ (норма) и коэффициентов, полученных при данном исследовании. На рис. 1 представлен бланк заключения исследования аккомодационного ответа на приборе авторефрактометр Speedy-K, модель MF-1 (Righton, Япония).

Нами проведен анализ коэффициентов аккомодационного ответа, где коэффициент устойчивости значительно превышает установленные нормальные значения. Установлено, что достоверно оценить величину коэффициента аккомодационного ответа и коэффициента роста в таких случаях не представляется возможным из-за ложно нормальных значений данных показателей.

Заключение. Разработанная программа³ позволяет выполнить количественный анализ аккомодограммы и определить состояния аккомодационного ответа у пациентов. Расчет коэффициентов выполняется автоматически. В программе по умолчанию установлены диапазоны для нормальных значений каждого из коэффициентов, относительно которых производится оценка аккомодационного ответа пациента, что позволяет проанализировать данные, полученные с прибора и классифицировать аккомодограммы по характеру ответа. Это существенно сокращает время обработки и упрощает сравнительный анализ результатов исследования. Программа упрощает работу врача с пациентом, путем реализации быстрого поиска и обработки необходимых данных.

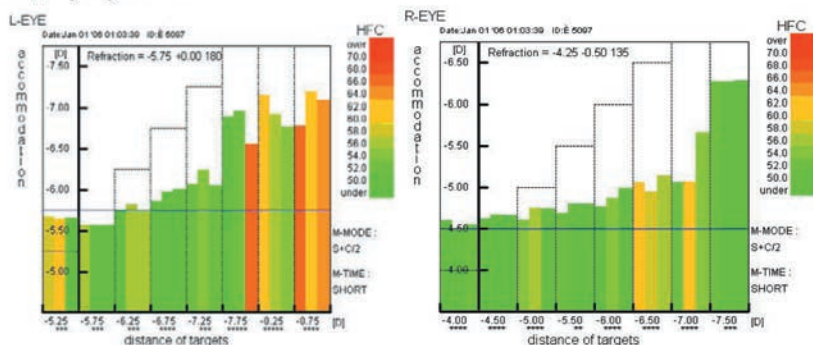
² Нормальные значения коэффициентов предложены Р.В. Ершовой, К.А. Кечек

³ Регистрационный № 2013619436 от 04.10 2013

Отчет создан 01:03 2011-01-01
 А/К: № 6578
 Пациент: Н. 13.05.2000 г.р.
 Врач: Иванов И.И.
 Исполнитель: Петрова М.И.
 Виды услуг: ОМС

Отчет создан 01:03 2011-01-01

А/К: № 6578
 Пациент: Н. 13.05.2000 г.р.
 Врач: Иванов И.И.
 Исполнитель: Петрова М.И.
 Виды услуг: ОМС



Результаты исследования:

	OD	Норма	OS
КАО	0.59	0.25–0.65	0.49
КУС	0.36	0–0.3	0.26
КР	0.89	0.6–0.9	0.92
HFC	50.57	<54	49.86

Описание результатов:

Правый глаз: Аккомодограмма имеет умеренно – неустойчивый, нарастающий ход. Величина аккомодационного ответа на уровне нормы.

Левый глаз: Аккомодограмма имеет устойчивый, нарастающий ход. Величина аккомодационного ответа на уровне нормы.

Рис. 1. Бланк заключения по результатам аккомодографии пациента Н. с миопией средней степени на приборе авторефрактометр Speedy-K, модель MF-1 (Righton, Япония).

Список литературы

1. Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др. Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии // *Ерошевские чтения*. – Самара, 2007. – С. 437–440.
2. Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др. Методические рекомендации. Компьютерная аккомодография на приборе Speedy-K ver. MF-1 (Япония). – Ижевск, 2007. – 24с.
3. Gray L.S., Winn B., Gilmartin B. Accommodative microfluctuation and pupil diameter // *Vis. Res.* – 1999. – Vol.33. – P. 2083–2090.
4. Weber H.A., Martin H. Finite elements simulation of accommodation // Guthoff R., Ludwig K. *Current Aspects of Human Accommodation*. – Heidelberg: “Kaden Verlag”, 2001. – P. 135.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ХИАЗМЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.В. Коваленко, О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Современные методы нейровизуализации и тонкие патоморфологические исследования при рассеянном склерозе (РС) показали, что повреждения центральной нервной системы (ЦНС) носят диффузный характер [1, 2, 3, 8]. Диффузное поражение приводит к повреждению большого числа аксонов, включая аксоны зрительного нерва (ЗН), даже при отсутствии оптического неврита (ОН) в анамнезе [4,5]. Именно поэтому, нарушение функций зрения различного характера проявляется в половине случаев уже в дебюте РС и достигает почти 90% в развернутой стадии заболевания [8, 10].

Цель работы. Изучить морфологические особенности повреждения зрительного тракта при РС на аутопсийном материале.

Материалы и методы. Патоморфологическое изучение головного мозга было проведено на секционном материале 6 умерших больных в возрасте 50–64 лет, страдавших РС в течение 17–44 лет (4 женщины и 2 мужчин) на базе научно-исследовательской лаборатории электронной микроскопии и гистохимии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После фиксации головного мозга в формалине была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) и параллельно с ней макро- и микроскопическое исследование. Для гистологического исследования материал заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином по методам Шпильмеера, Ниссля и Маллори. Кусочки зрительного нерва (ЗН) после формалина промывали 0,1М фосфатным буфером с сахарозой, дофиксировали смесью

растворов OsO_4 и $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, разведенных тем же фосфатным буфером до концентрации 0,5%, обезвоживали в этаноле восходящей концентрации и ацетоне, после чего заливали в смесь эпоксидных смол. Полутонкие эпон-араддитовые срезы ЗН толщиной 1 мкм окрашивали по методу Ниссля толуидиновым синим и исследовали при помощи светового микроскопе «Leica DM 2000». Ультратонкие срезы ЗН изучали и фотографировали с помощью электронного микроскопа «Hitachi».

Результаты и их обсуждение. Для уточнения патоморфологии зрительного анализатора при РС проведено сопоставление МРТ фиксированного головного мозга с макро- и микроскопическими препаратами, а также с результатами электронной микроскопии. Во всех исследованных случаях выявлена наиболее типичная для РС перивентрикулярная локализация бляшек, которые имели размеры до 15–20 мм. Макроскопически очаги демиелинизации были представлены серыми или серовато-розовыми участками белого вещества размерами от микроскопических до нескольких сантиметров, округлой, овальной или неправильной формы. Микроскопически аксоны в них были сохранены, миелиновая оболочка в большей или меньшей степени утрачена, в части случаев обнаружена массивная периваскулярная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

У одного из исследуемых микроскопически в хиазме была обнаружена бляшка, в зоне которой нейропил значительно разрежен, а количество миелиновых волокон уменьшено (рис. 1А). В периваскулярной зоне встречались небольшие лимфоцитарные инфильтраты. Количество астроцитов и олигодендроцитов в зоне бляшки было снижено, а тела и отростки гипертрофированы, часто обнаруживались многоядерные астроциты (рис. 1Б).

В участках зрительных путей вне бляшек макроскопических изменений не выявлено, однако при микроскопическом исследовании практически во всех отделах зрительных трактов, хиазмы и ЗН нейропил был неодинаковой плотности и на некоторых участках разрежен. В умеренном количестве встречались амилоидные тельца (рис. 2А). Даже вне бляшек встречались гипертрофированные гигантские, но, как правило, одноклеточные астроциты (рис. 2Б).

Миелиновые волокна вне бляшек имели неодинаковую плотность и интенсивность окрашивания (рис. 3).

При электронно-микроскопическом исследовании на поперечных срезах ЗН деструкция миелина различной степени выраженности сочеталась с дегенеративными изменениями осевых цилиндров (рис. 4А). Регистрировали везикулярный и гранулярный, или зернистый распад миелина. Участки его «расплавления» иногда чередовались с разволокнением ламелл, которое порой распространялось на весь поперечник оболочки. Спектр изменений включал как глубокую демиелинизацию аксонов, так и полную «облитерацию» осевых цилиндров гипертрофированными пучками ламелл, образованными участками периаksonальных витков миелина (рис. 4Б).

Таким образом, проведенное морфологическое исследование зрительных путей у умерших с РС показало наличие в них очагов демиелинизации (бляшек). В участках зрительных путей вне очагов демиелинизации макроскопические изменения выявлены не были, однако при микроскопическом исследовании практически во всех отделах зритель-

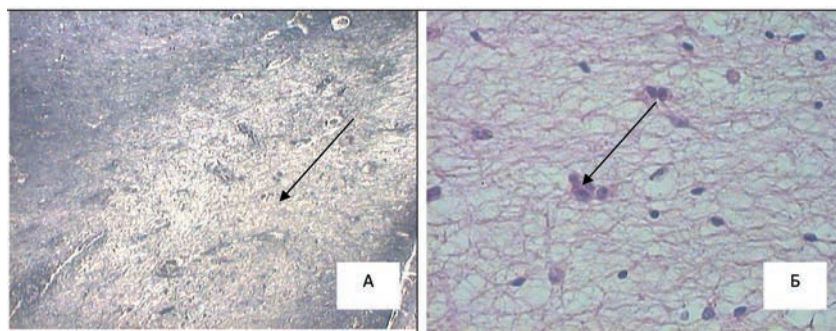


Рис. 1. Бляшка в области хиазмы: А – значительное разрежение нейропиля и уменьшение количества миелинизированных аксонов. Окраска по методу Шпильмеера. Ув. $\times 100$; Б – количество клеток глии уменьшено, астроциты и их отростки гипертрофированы, встречаются многоядерные астроциты ($\uparrow$). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 620$

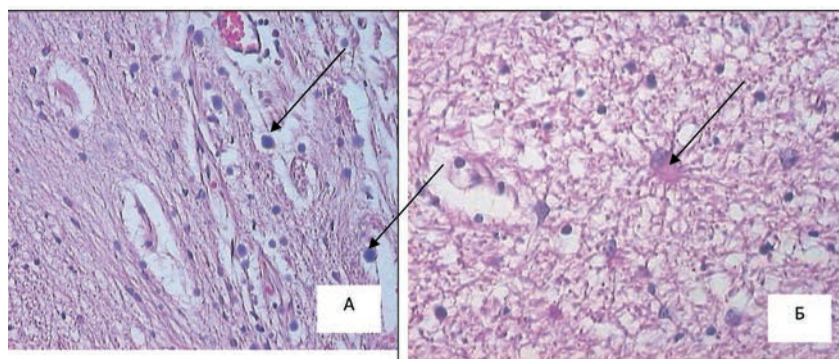


Рис. 2. Зрительный нерв: А – нейропиль неравномерно разрежен, периваскулярные пространства расширены. Амилоидные тельца ($\uparrow$); Б – нейропиль разрежен, и в нем находятся крупные и гигантские астроциты ($\uparrow$). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 620$

ных трактов, хиазмы и ЗН нейропиль был неодинаковой плотности и на некоторых участках разрежен, отмечено расширение периваскулярных пространств. При электронно-микроскопическом исследовании миелинопатия различной степени выраженности сопровождалась аксонопатией. Регистрировали везикулярный, гранулярный, а также зернистый распад миелина. Участки его «расплавления» чередовались с разволокнением, которое порой распространялось на весь поперечник миелиновой оболочки. При этом деструкция миелина ЗН носила тотальный характер и число аксонов ЗН, потенциально неспособных адекватно проводить нервные импульсы, было достаточно велико. Подсчет повреждений миелиновых оболочек на электронограммах показал, что в бляшке было сохранено около 12% оболочек, а вне их – около половины.

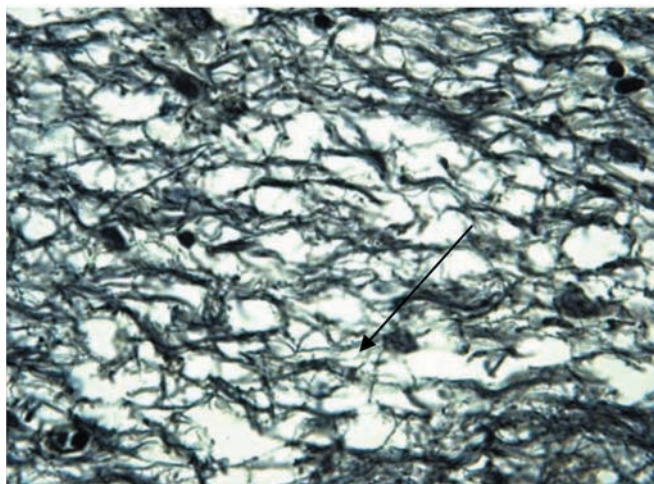


Рис. 3. Уменьшенное количество миелиновых волокон вне бляшки. В некоторых из них миелин серого цвета («теновый миелин»). Окраска по методу Шпильмеера. Ув. $\times 400$

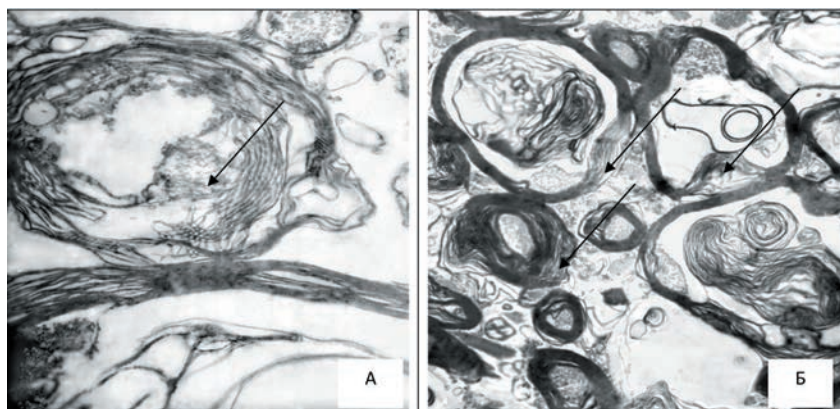


Рис. 4. А – гранулярный распад и разволокнение миелиновой оболочки. Аксон (↑) представлен небольшими скоплениями нейрофиламентов. Электронограмма. Ув. $\times 30000$. Б – миелиновые оболочки разволокнены (↓), некоторые аксоны замещены гипертрофированными пучками ламелл. Электронограмма. Ув. $\times 10000$

Традиционно нейродегенерацию считали вторичной по отношению к воспалению и демиелинизации, однако в настоящее время очевидно, что утрата нейронов и их отростков опосредуется многими механизмами и продолжается даже при отсутствии активного воспаления. В развитии нейродегенерации, помимо утраты защитной функции миелина, играют роль иммуноопосредованные нейротоксичность, нарушение трофической поддержки, повреждение митохондрий, метаболические сдвиги, внутриклеточные изменения и другие факторы [7].

Заключение. Уточнение патоморфологических особенностей вовлечения зрительного анализатора в патологический процесс при РС путем сопоставления очагов демиелинизации, выявленных при посмертной МРТ, макро- и микроскопическом изучении позволило выявить в нем повреждения миелина и аксонов, а при электронной микроскопии – ультраструктурную миелино- и аксонопатию, апоптоз олигодендроцитов. Вышеуказанные повреждения ЗН и хиазмы наблюдались не только в «бляшке», но также носили диффузный характер (вне очагов поражения). Обнаруженные морфологические изменения позволяют обосновать необходимость тщательного исследования зрительного анализатора у пациентов с подозрением на РС и расширяют наши представления о патогенезе заболевания.

Список литературы

1. Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. Морфологические особенности очагов демиелинизации в коре головного мозга при рассеянном склерозе // *Неврол. вестн.* – 2010. – Т. 42. Вып. 1. – С. 127–128.
2. Гайкова О.Н., Бисага Г.Н., Онищенко Л.С. Морфология рассеянного склероза // *Библиотека патологоанатома.* – 2006. – № 71. – С. 3–25.
3. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Пронин И.Н. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможные пути его коррекции // *Неврол. вестн.* – 2010. – Т. 42., Вып. 1. – С. 161–162.
4. Коваленко А.В. Бойко Э.В., Одинак М.М. и др. Диагностические возможности оптической когерентной томографии у больных рассеянным склерозом // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* – 2009. – № 4 (28). – С. 16–21.
5. Коваленко А.В., Бисага Г.Н., Гаврилюк Б.Л. и др. Диагностическая информативность зрительных вызванных потенциалов у пациентов с рассеянным склерозом без оптического неврита в анамнезе // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* – 2013. – № 2(42). – С. 49–54.
6. Хайбуллин Т.И., Хабиров Ф.А., Девликамова Ф.И. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии // *Неврол. вестн.* – 2010. – Т. 42., Вып. 1. – С. 54–65.
7. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз – М.: МЕД пресс-информ, 2010. – 272 с.
8. Filippi M., Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis // *Prog. Brain. Res.* – 2009. – Vol. 175. – P. 465–482.
9. Law S.W., Law S.W., Lee A.W., Chen C.S. Multiple sclerosis presenting with homonymous hemianopia // *Aust. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 38, № 10. – P. 795–796.
10. Sobaci, G. et al. Stereoacuity testing discloses abnormalities in multiple sclerosis without optic neuritis // *J. Neuroophthalmol.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 197–202.

АЙТРЕКИНГ В ИССЛЕДОВАНИИ ОБЪЕКТИВНОЙ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

А.А. Ковальская, С.А. Коскин

*ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
МО РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Актуальность. Исследование объективной остроты зрения во врачебной практике является одним из наиболее важных функциональных исследований. Применяемые в клинической практике стандартные методы визометрии с использованием оптометрических тестовых таблиц основаны на ответах испытуемого, то есть являются субъективными и не могут полностью удовлетворить исследователя, особенно в случаях аггравации, симуляции и диссимуляции. Для определения объективной остроты зрения с начала XX века возрос интерес к нистагмографии, но из-за трудоемкости проведения исследования и оригинальных рационализаторских конструкций, которыми не могли располагать большинство клиник, метод потерял свою актуальность. На сегодняшний день, в связи с развитием и доступностью компьютерной и видеотехники, стало возможным внедрить метод в клиническую и экспертную практику.

Цель исследования: разработать методы объективной визометрии на основе индукции и супрессии оптокинетического нистагма с использованием инфракрасного айттрекинга.

Материал и методы. В исследованиях приняли участие 75 испытуемых (150 глаз) с остротой зрения от 0,01 до 1,0. Для проведения экспериментов использовали инфракрасный видеоокулограф и специальные компьютерные программы, позволяющие использовать зрительные стимулы, предъявляемые на экране монитора, в виде вертикальных черно-белых синусоидальных решеток, а также производить дополнительный анализ полученных данных. Испытуемым с субъективными показателями остроты зрения от 0,01 до 0,1 предъявляли стимулы с пространственной частотой от 0,3 до 3,0 цикл/град., движущиеся со скоростью 8,0 град./с, при остроте зрения от 0,2 до 1,0 – с пространственной частотой от 6,0 до 30,0 цикл/град., которые перемещались со скоростью 7,0 град./с. Перед испытуемым ставили задачу фиксировать взгляд в центре экрана. При соответствующей остроте зрения движущиеся полосы, которые способен был видеть пациент, вызывали у него оптокинетический нистагм. По окончании исследования программа рассчитывала показатели средней амплитуды и частоты саккад. За объективную остроту зрения принимали максимальную пространственную частоту стимула, индуцирующего оптокинетический нистагм, после чего производили пересчет углового размера стимула в условные единицы. Результаты сравнивали с показателями остроты зрения, определенными субъективно.

Результаты исследования. В результате сравнения субъективных показателей остроты зрения в диапазоне от 0,01 до 0,1 с объективными данными было получено 75% совпадений ($r=0,98$), $Ч=87\%$, $С=62\%$. В группе испытуемых с остротой зрения от 0,2 до 1,0 – 21% совпадений ($r=0,78$), при этом $Ч=48\%$, $С=9\%$, такую низкую информативность мы

связываем с техническими особенностями экрана монитора, на котором подвижные высокочастотные полосы сопровождались некоторым искажением, поэтому неправильно распознавались испытуемыми.

Выводы: контрольная визометрия на основе метода инфракрасной нистагмографии более информативна в диапазоне остроты зрения от 0,01 до 0,1.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

**С.А. Коскин, С.В. Меньшикова, В.А. Фокин,
Ю.Е. Шелепин, А.К. Хараузов**

*ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия*

Актуальность. Острота зрения и состояние поля зрения являются одними из основных показателей зрительных функций при вынесении экспертных решений. Для решения задач, возникающих в ходе проведения врачебной экспертизы, целесообразно применение объективных методов контрольного определения зрительных функций.

Цель. Разработать метод оценки остроты зрения и поля зрения с помощью функциональной МРТ (фМРТ).

Материал и методы. На основе фМРТ нами разработана методика определения остроты зрения и оценки поля зрения. В основе применяющегося для проведения фМРТ метода BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) лежит определение уровня оксигенации гемоглобина при кровоснабжении головного мозга человека и предполагается, что этот уровень пропорционален величине активации нейронов данного участка серого вещества.

В результате проведения фМРТ получали статистические карты повышения уровня оксигенации затылочных долей головного мозга при зрительной стимуляции. Было обнаружено, что видимая испытуемыми смена ориентации паттернов вызывает активацию зрительной коры в зависимости от пространственной частоты стимулов и остроты зрения. Таким образом, по граничной пространственной частоте стимулов, вызвавших активацию головного мозга, можно определить остроту зрения испытуемого.

Для оценки полей зрения в качестве зрительного стимула использовали матрицу из шахматных паттернов, а также решетчатые стимулы различных пространственных частот. Методика была проведена в группе испытуемых без изменений в полях зрения, а также в группе пациентов с гемиянопсиями различной этиологии. Предъявление стимулов в интактных участках полей зрения вызывало активацию соответствующую

щих участков головного мозга. При предъявлении стимулов в участках выпадений полей зрения активации участков головного мозга не наблюдали. Использование фМРТ позволило объективизировать результаты периметрии. Предложено использовать эти методы, прежде всего, для определения случаев симуляции.

Вывод. Использование фМРТ позволяет объективно оценить остроту и поле зрения и может быть рекомендовано к применению при проведении врачебной экспертизы с целью достоверной оценки зрительных функций.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ОБЪЕМОМ АККОМОДАЦИИ И УЗ-ТВЕРДОСТЬЮ ХРУСТАЛИКА

Ю.В. Кудрявцева, А.Д. Чупров, Л.В. Демакова

*КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница»,
ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава РФ,
Киров, Россия*

Актуальность. Аккомодация глаза может осуществляться в определенных пределах, зависящих, главным образом, от эластических свойств хрусталика. Изменение функции хрусталика большинство пациентов начинает замечать уже около 40 лет. Это связано с уменьшением объема аккомодации и снижением остроты зрения вблизи. Пресбиопия – самая частая на сегодняшний день рефракционная патология после 40 лет. Симптомы пресбиопии являются препятствием не только для осуществления интеллектуальной деятельности, но и затрудняют выполнение профессиональных и ежедневных бытовых действий. В развитии пресбиопии существенную роль играет изменение вязкоупругих свойств капсулы хрусталика, нарушение их взаимоотношения с веществом хрусталика, наряду со снижением эластичности цинновой связки. Причем вначале отсутствуют помутнения в веществе хрусталика.

Цель. Оценить взаимосвязь между объемом аккомодации и УЗ-плотностью хрусталика.

Материал и методы. Клинические исследования проведены на базе Кировской клинической офтальмологической больницы. Для выявления зависимости ультразвуковой твердости и аккомодации определена группа пациентов с эметропией с прозрачными хрусталиками (132 хрусталика) с эметропией в возрасте от 20 до 57 лет, без сопутствующих глазных заболеваний. Пациентам проводилось определение объема аккомодации и акустической твердости. Объем аккомодации определяли у пациентов по формуле: $A = P - (\pm R)$, где A – объем аккомодации, P и R – клиническая рефракция при фиксации глаза соответственно в ближайшей и дальнейшей точках ясного зрения [1]. Клиническую рефракцию определяли путем авторефрактометрии. Ближайшую точку ясного зрения по формуле: $D = 1/F$, где D – ближайшая точка ясного зрения

выраженная в диоптриях, F – фокусное расстояние, выраженное в метрах до текста при максимальном напряжении аккомодации. Также выполняли определение относительной акустической твердости хрусталика по оригинальной методике. Метод заключается в интерпретации информации, получаемой при А-сканировании глаза. Оценка ультразвуковой твердости δ (дельта) выражается отношением высоты ультразвукового пика от задней поверхности хрусталика к высоте пика от передней поверхности хрусталика, выраженного в относительных единицах. Путем сравнения ультразвуковой и механической твердости ядра хрусталика предложена классификация ультразвуковой твердости хрусталика. В ней выделено 3 градации: I – низкая твердости ($\delta = 0,7 - 1,0$); II – средняя твердости ($\delta = 0,4 - 0,7$); III – высокая твердость ($\delta < 0,4$) [3].

Для исследования использовали ультразвуковой биопаксиметр AL-2000 фирмы Tomey. Выполняли местную эпibuльбарную анестезию. Далее на поверхности роговицы по анатомической оси глаза ориентировали датчик для А-сканирования.

Во время исследования, после фиксации на экране монитора графика прохождения ультразвукового импульса, производили распечатку результатов и измерение в единицах длины (в миллиметрах) ультразвукового импульса от задней и от передней поверхности хрусталика и вычисляли отношение величины пика от задней поверхности к передней поверхности. Полученный показатель выражали в относительных единицах (рис. 1).

Результаты исследования. Объем аккомодации варьировал в широких пределах от 1 до 8 диоптрий. Среднее значение объема аккомодации составило $5,0 \pm 2,8$ D.

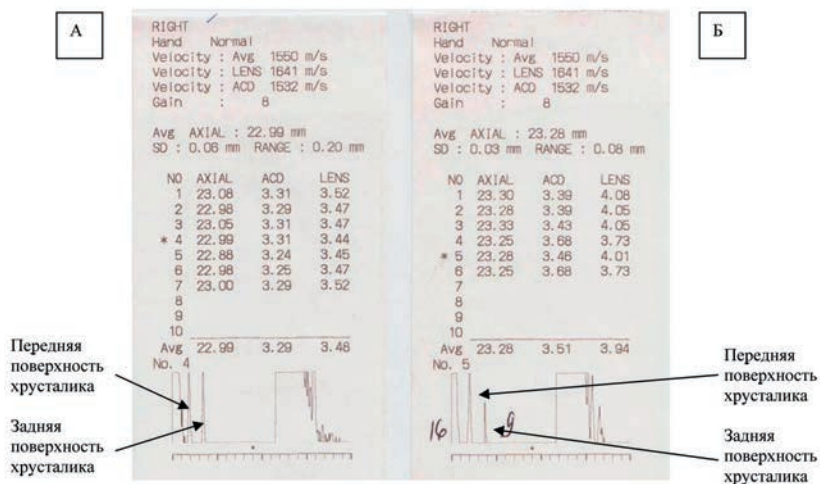


Рис 1. Результаты биометрии глазного яблока: А – пики от передней и задней поверхности хрусталика одинаковы ($\sigma=1,0$); Б – пик от задней поверхности хрусталика – 9мм, от передней 16мм ($\sigma=0,56$).

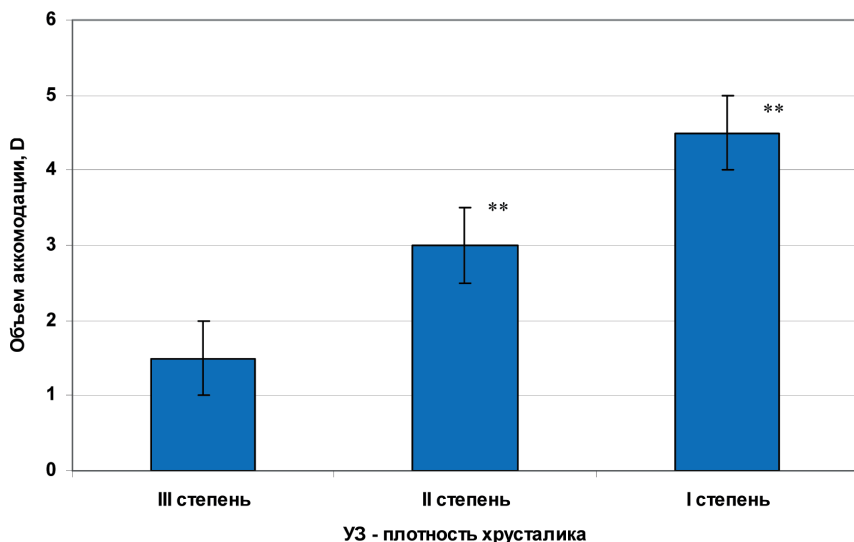


Рис. 2. Зависимость объема аккомодации от твердости хрусталика, где I – низкая твердость ($d = 0,7 - 1,0$); II – средняя твердость ($d = 0,4 - 0,7$); III – высокая твердость ($d < 0,4$). ** – различия статистически значимы по сравнению с предыдущей группой ($P < 0,01$).

Считается, что аккомодация хрусталика связана с его упругостью. Упругость – это свойство тел изменять форму и размеры под действием нагрузок и самопроизвольно восстанавливать исходную конфигурацию при прекращении внешнего воздействия [2]. Упругость тел обусловлена силами взаимодействия атомов, из которых они построены.

Уравнение (1) показывает связь упругих свойств среды (модуля Юнга – E) и плотности (ρ) со скоростью (β) распространения в ней механической (ультразвуковой) волны.

$$c = \sqrt{E/\rho}. \quad (1)$$

Следовательно, метод определения ультразвуковой твердости хрусталика, основанный на изменении скорости ультразвуковой волны при прохождении сред, различающихся механическими свойствами, может отразить изменение упругих свойств хрусталика.

Существуют специальные приборы для определения объема аккомодации – аккомодометры. В тоже время эти приборы не отражают механических свойств ядра хрусталика. По нашему мнению, оценка аккомодации в рамках исследовании твердости ядра позволяет более полно оценить возрастные изменения в хрусталике.

Выявлена зависимость между объемом аккомодации и УЗ-твердостью хрусталика. Коэффициент корреляции равен $-0,63$ ($p < 0,01$) (рис. 2).

Выводы.

1. Объем аккомодации зависит от механических характеристик хрусталика.
2. УЗ-метод определения механических свойств хрусталика позволяет объективно оценить хрусталиковый компонент аккомодации.

Список литературы

1. Веселовская З.Ф. Катаракта. – Киев: Книга плюс, 2002. – 208с.
2. Прохоров А.М. Физический энциклопедический словарь. – М.: Советская энциклопедия, 1984. – 944с.
3. Чупров А.Д., Кудрявцева Ю.В., Кудрявцев В.А. Характеристика неинвазивного ультразвукового метода определения механической твердости хрусталика // Вестн. офтальмологии. – 2006. – № 3. – С. 23–25.

ПОИСК ПУТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ РЕПАРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ РОГОВИЦЫ ПРИ НАРУШЕНИИ ЕЕ РЕГЕНЕРАЦИИ

А.К. Наханов, А.Б. Дошаканова, Г.А. Жаппарова

*НИИ проблем биологической безопасности,
Казахский НИИ глазных болезней,
Алматы, Казахстан*

Актуальность. Наблюдающийся в настоящее время прогресс в офтальмологии, обусловленный появлением новых технологий, оборудования и лекарственных средств, обеспечил значительное повышение эффективности диагностики и лечения различных глазных заболеваний. Однако помощь пациентам с патологией роговой оболочки сегодня пока остается на низком уровне и требует особого внимания к себе по ряду причин.

По данным W. Stevenson et al. (2013), в настоящее время одно из лидирующих мест по причине слепоты и слабовидения во всем мире продолжают занимать заболевания роговицы. Только язвы и травмы роговицы являются причиной монокулярной слепоты у 1,5–2 млн человек ежегодно [Майчук Ю.Ф., 2005]. Если в развитых странах Европы и Америки показаниями к кератопластике являются чаще всего кератоконус и буллезная кератопатия, то в развивающихся странах – бельма и язвы роговицы [Кобцева В.Ю., 2009].

Воспалительные заболевания роговицы и их исходы остаются серьезной проблемой практической офтальмологии и в Казахстане. Неадекватное, с широким использованием кортикостероидов, лечение кератитов, язвы роговицы на фоне ношения контактных линз, ассоциированные с бактериальной инфекцией, неоправданное назначение мощных антибиотиков в качестве базовой терапии при вирусных кератитах, грибковые кератиты на фоне длительной антибактериальной либо гормональной терапии, рост числа торпидных язв и рецидивирующих эрозий роговицы, участвовавшие случаи самолечения, без согласования с офталь-

мологом, являются серьезной проблемой региональных офтальмологов [Ботабекова Т.К. и др., 2013].

Все вышеназванные факторы могут явиться причиной значительного снижения зрения, ослабления репаративных свойств роговицы, и, как правило, прямым показанием к сквозной кератопластике. Однако, как и во всем мире, получение качественного донорского материала для сквозной кератопластики было и остается одной из кардинальных проблем пересадки роговицы в Казахстане, поэтому продолжается поиск путей замены кератопластики.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности культивирования в альгинатном геле лимбальных стволовых клеток для трансплантации на поверхность поврежденной роговицы.

Трансплантация культивированных стволовых клеток является наиболее перспективным методом восстановления структуры тканевых дефектов. Известны способы культивирования роговичных эпителиальных клеток на базальной мембране, полученной из роговиц кроликов, на амниотической мембране и др. В качестве основы для роста клеток роговицы ранее были использованы коллагеновый гель, эпителий слизистой оболочки ротовой полости, хитозан и другие материалы.

Материалы и методы. В нашем исследовании были использованы: лимбальный участок роговицы кроликов, альгинат натрия (Sigma, W20150-2), 0,25% трипсин, смесь антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, неомицин Sigma, P4083), митомицин C (Sigma, M0503), питательная среда DMEM и раствор Хенкса.

Роговицу кролика обрабатывали раствором Хенкса, содержащим 500 Ед/мл пенициллина, 500 мкг/мл стрептомицина и 1000 мкг/мл неомицина. Срезав лимбальную часть роговицы, обрабатывали ее ферментом диспаза II в концентрации 2 мг/мл при 37 °С. После этого эпителиальный слой снимали шпателем и обрабатывали его 0,25% раствором трипсина в течение 10–15 мин. Суспензию клеток центрифугировали при 200g в течение 7 минут. Полученный осадок ресуспендировали в питательной среде DMEM содержащей 10% FBS.

Полученные клетки распределили на 2 группы. Экспериментальная группа содержала 24-х луночные плашки с альгинатными пленками, на которые высевали лимбальные стволовые клетки с концентрацией 2×10^3 , 2×10^4 , 2×10^5 , 2×10^6 кл/см².

Культивирование проводилось при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. Через 24 часа после посева наблюдали адгезию и рост клеток на альгинатной пленке в течение 12 дней.

Результаты и обсуждение. Дезагрегация диспазой в течение 45 минут приводила к отслоению эпителиального пласта, при этом не отмечалось полного разделения клеток друг от друга. Поэтому была проведена обработка эпителиального пласта 0,25% раствором трипсина в течение 15 минут, в результате чего была получена популяция отдельных эпителиальных клеток. Выход клеток составлял $6,3 \pm 0,6$ млн. клеток на роговицу с жизнеспособностью не менее 94–96%.

Была исследована также качественная характеристика пленок: определение концентрации уроновых кислот в составе альгината. В результате было установлено, что используемый альгинат натрия состоит на 74,4% из остатков гулуриновых и 25,6% маннуриновых кислот, что позволяет применять ее в качестве субстрата для культивирования.

Альгинатные пленки стерилизовали в 70% спирте с последующим промыванием в буферном растворе, затем помещали на дно плашки и наносили на них клетки. Плашки помещали в CO_2 инкубатор с поддержанием стабильного температурного режима, и влажности. В процессе культивирования производился периодический контроль состояния растущих клеток, а также смена питательной среды. Длительность культивирования составила 14 дней, клетки высевали в различных концентрациях (от 2×10^3 до 2×10^6 кл/см²).

При микроскопии на первые сутки было отмечено прикрепление единичных клеток на пленки, которые на 6-е сутки образовывали клеточные колонии. По морфологии популяция в основном состояла из эпителиальных клеток, и редко встречались фибробластные клетки. Покрытие всей поверхности клетками отмечалось на 12 сутки.

При этом установлена наиболее оптимальная посевная доза лимбальных стволовых клеток – 2×10^5 кл/см². Данная концентрация показала наиболее приемлемую адгезию к альгинатным пленкам, с последующим увеличением числа клеток с течением времени. Однако в последующие дни культивирования было установлено снижение пролиферации клеток и открепление их от субстрата. Поэтому для трансплантации на поврежденную роговицу альгинатных пленок со стволовыми клетками необходимо проводить не позднее 12 суток от посева клеток, т.е. после формирования на пленке монослоя клеток.

Заключение. Материал не животного происхождения – альгинат натрия, полученный из морских водорослей, обеспечивающий рост и размножение лимбальных стволовых клеток, может быть использован в следующем этапе данного проекта – для стимуляции регенерации эпителия при трансплантации на поврежденную в эксперименте роговицу кроликов.

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МИТОХОНДРИАЛЬНО-АДРЕСОВАННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ – СТРАТЕГИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

В. Остапенко^{1,2}, И.И. Сенин³, А.Ю. Савченко⁴,
Е.М. Каргер¹, М.В. Скулачев⁵

¹НИИ Митоинженерии МГУ,

²ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

³НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ
им. М.В. Ломоносова,

⁴Первый Московский государственный университет
им. И.М. Сеченова,

⁵Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе основных офтальмологических заболеваний, таких как синдром сухого глаза (ССГ), глаукома, возрастная дегенерация сетчатки [1]. Это связано с несколькими особенностями строения и функционирования глаза, который (а) является, наряду с легкими, самым насыщенным кислородом органом в организме, (б) экспонирован к квантам света, которые могут превращать молекулы O_2 в свободные радикалы, запускающие цепные окислительные реакции, (в) включает в себя ткани, относящиеся к нервной системе, особенно уязвимой для окислительного повреждения.

Метод борьбы с окислительным повреждением был предложен ещё в 60-е годы, когда началось использование антиоксидантов. Это привело к появлению большого количества офтальмологических препаратов на основе антиоксидантов, однако их терапевтическая эффективность оказалась, в большинстве случаев, невысокой.

В отличие от представлений 50–60х годов о природе происхождения свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), исследования последних 10–15 лет показали, что основная их часть вовсе не поступает извне, а генерируется, в определенных условиях, собственными клетками организма. Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках в условиях стресса являются митохондрии [4]. Такие АФК повреждают митохондрии, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК этими органеллами. Таким образом, митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке [9]. При этом традиционно используемые в клинической практике антиоксиданты неспособны проникать в митохондрии, таким образом, нейтрализовать эндогенные АФК, что объясняет их низкую эффективность.

Способ адресной доставки веществ в митохондрии был предложен еще в 70-х годах группой академика В.П. Скулачева. Этот способ основан на использовании липофильных катионов, которые могут проходить через биологические мембраны и специфически накапливаться в митохондриях живых клеток за счет электрического заряда на внутренней мембране этих органелл [5].

В 2000-х годах было предложено соединить такой липофильный катион с мощным антиоксидантом, сконструировав, таким образом, эффек-

тивный препарат, адресно доставляемый в митохондрии. Действительно, полученное вещество, названное SkQ1, оказалось способно специфически накапливаться в митохондриях и проявлять там высокую антиоксидантную активность. Доклинические исследования показали эффективность применения этого вещества на моделях целого ряда возраст-зависимых заболеваний, в первую очередь – офтальмологических [8].

Дальнейшие исследования на животных показали, что SkQ1 эффективен в профилактике и терапии нескольких офтальмологических заболеваний не только при системном применении, но при инстилляциях в глаз животных [6]. На следующем этапе была разработана рецептура лекарственного препарата – глазных капель «Визомитин», содержащих митохондриальный антиоксидант SkQ1, и проведены доклинические испытания по нескольким показателям.

Механизм действия SkQ1 предсказывает спектр потенциальных показаний к применению препарата на его основе – глазных капель Визомитин. Это предположение было подтверждено результатами доклинических испытаний [6, 7].

Переход к внедрению в клиническую практику препарата, обладающего такой широтой потенциального применения, требует разработки специальной стратегии клинических исследований. Следует учитывать, что крайне ценным источником информации об эффективности и безопасности препарата являются неинтервенционные, наблюдательные исследования, проводимые по инициативе врачей. Такие исследования возможны только после регистрации препарата в качестве лекарственного средства и вывода его на фармацевтический рынок.

В результате разработчиками препарата была выбрана клиническая программа, подразумевающая скорейший вывод препарата на рынок. Для этого были использованы доклинические данные об эффективности SkQ1 и Визомитина на модели ССГ. В эксперименте на животных Визомитин предотвратил возраст-зависимую дегенерацию слезной железы, что оставило развитие ССГ. Более того, митохондриальный антиоксидант улучшал морфологические параметры слезной железы и, соответственно, слезопродукцию животных с уже развившимися признаками ССГ. Также препарат достоверно стимулировал заживление роговицы животных, поврежденной в результате ССГ. Последние данные хорошо согласуются с обнаруженной ранее способностью SkQ1 защищать фибробласты человека от окислительного повреждения и ускорять заживление кожных ран [3].

Целью первого клинического исследования являлась оценка безопасности и клинической эффективности глазных капель «Визомитин» у пациентов с ССГ. В этом исследовании было проведено сравнение «Визомитина» и препарата «Слезанатуральная». Курс лечения составил 21 день. Было обнаружено, что использование «Визомитина» в лечении ССГ дает более выраженный и стабильный терапевтический эффект, чем применение препарата сравнения. Переносимость препарата была оценена как «Очень хорошая» в группе Визомитина у 100% больных, а в группе Слезы натуральной переносимость отмечена «Хорошая» у 40% больных и «Очень хорошая» у 60% больных. Также в группе Визомитина 60% пациентов перестали жаловаться на симптомы ССГ по завершении исследования, в то время, как в контрольной группе таких пациентов было только 20%. Преимущество Визомитина было зафиксировано по таким показателям, как увеличение остроты зрения, заживление повреждений

роговицы и др. [2]. По результатам этого исследования, в 2012 году препарат Визомитин был зарегистрирован как кератопротекторное лекарственное средство и появился в аптеках России. Это позволило начать пострегистрационные наблюдательные исследования его эффективности и безопасности. На данный момент в таких наблюдательных исследованиях были зарегистрированы успешные клинические случаи применения Визомитина в терапии дистрофии роговицы [Е.В. Яни, неопубликованные данные] а также при некоторых сопутствующих возрастных офтальмологических заболеваниях.

Согласно разработанной клинической программе, были начаты или планируются к началу в ближайшее время клинические исследования по таким показаниям как возрастная катаракта, открытоугольная глаукома, возрастная макулодистрофия. Также продолжается изучение особенностей работы препарата в терапии ССГ в рамках международного мультицентрового исследования (в России и Украине) и специальной исследовательской программы в США.

Помимо непосредственных результатов доклинических и клинических исследований, клиническая программа изучения препарата «Визомитин» представляет интерес, как пример последовательного внедрения в медицинскую практику препарата, обладающего крайне широким диапазоном применения. Широта применения диктуется механизмом работы действующего вещества препарата – митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQ1.

Список литературы

1. Аверина О.А., Иомдина Е.Н. и др. *Возрастная потеря зрения и окислительный стресс: перспективы терапии* // 2013.
2. Яни Е.В. и др. *Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза»* // *Практическая медицина*. – 2012. – Т. 59, № 4. – С. 134–136.
3. Demianenko I.A., et al. // *Biochemistry (Mosc.)* – 2010. – Vol. 75, N 3. – P. 274–280.
4. Korshunov S.S., Skulachev V.P. et al. *High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria* // *Federation of the European Biochemical Societies*. – 1997. – P. 15–18.
5. Liberman E.A., Topaly V.P., Tsofina L.M. et al. *Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria* // *Nature*. – 1969. – Vol. 222, N 5198. – P. 1076–1078.
6. Neroev V.V., et al. *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.)*. – 2008. – Vol. 73. – P. 1317–1328.
7. Saprunova V.B. et al. *SkQ1 slows development of age-dependent destructive processes in retina and vascular layer of eyes of wistar and OXYS rats* // *Biochemistry (Mosc.)*. – 2012. – Vol. 77, N 6. – P. 648–658.
8. Skulachev et al. *An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach* // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2009. – Vol. 1787. – P. 437–461.
9. Zorov D.B. et al. *Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review* // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – P. 509–517.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДОСТАВКИ МОКСИФЛОКСАЦИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА В ПЕРЕДНЮЮ КАМЕРУ ГЛАЗА

В.А. Рейтузов, С.И. Алекперов, С.В. Чурашов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В настоящее время широко обсуждаются различные способы введения антибактериальных и противовоспалительных лекарственных препаратов для профилактики развития внутриглазной инфекции [Малюгин Б.Э. и др., 2010; Морозова Т.А. и др., 2012]. Однако, последние работы по исследованию проникновения широко применяемых в офтальмологии методов введения лекарственных препаратов проводились в начале 90-х годов XX века [Е.Е. Сомов, Т.Н. Воронцова, 1991; Т.Н. Воронцова, 1994]. В связи с этим, представляется важным провести сравнение проникновения современных лекарственных средств при введении их в структуры глаза – инстилляций глазных капель, субконъюнктивальных инъекции, а также лечебных мягких контактных линз (ЛМКЛ).

Цель исследования: сравнить эффективность методов введения (инстилляционный, субконъюнктивальный, с помощью ЛМКЛ) смеси растворов моксифлоксацина с дексаметазоном во влагу передней камеры глаза.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациенты, оперируемые по поводу катаракты в клинике глазных болезней ВМедА методом факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы. Для насыщения применяли мягкие контактные линзы (МКЛ) отечественного производства – гидрогелевая неионная с влагосодержанием 38% (МКЛ-38), ионная с влагосодержанием 56% (МКЛ-56). Они насыщались смесью 0,16% раствора моксифлоксацина (МФ) и раствором дексаметазона 0,4% (ДМ) в сочетании 1:1. Такой же раствор применяли для субконъюнктивальных инъекций (0,6 мл) и инстилляций (пятикратно в течение одного часа). Введение лекарства осуществляли в различные промежутки времени до операции (от 1 до 12 ч.). Непосредственно в начале операции забирали 0,1мл влаги передней камеры глаза (ВПКГ). Анализ концентрации растворов препаратов проводили методом высокоэффективной хроматографии на аппарате «Agilent 1100 Series» («Agilent Technologies», США) с флуориметрическим детектором.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования фармакокинетики смеси растворов МФ с ДМ во ВПКГ при введении ее с помощью ЛМКЛ, субконъюнктивальных инъекций и инстилляций представлены на рис. 1, 2.

Представленные графики показывают, что наиболее высокие и длительные показатели концентрации препаратов достигаются при использовании ЛМКЛ. Максимальное количество, как МФ, так и ДМ во ВПКГ поддерживается в интервале от 1 до 10 ч, сохраняя во ВПКГ минимально подавляющую концентрацию (МПК) антибактериального препарата и присутствие ДМ не менее 13 ч. Достоверных различий между про-

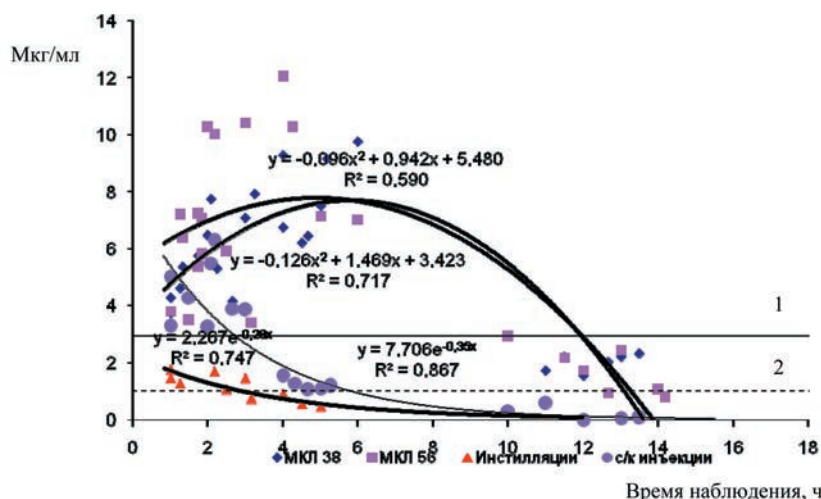


Рис. 1. Фармакокинетика раствора МФ, введенного во ВПКГ человека в виде смеси с раствором дексаметазона с помощью МКЛ-38, МКЛ-56, субконъюнктивных инъекций и инстилляций. 1 – терапевтическая концентрация МФ; 2 – минимальная подавляющая концентрация МФ.

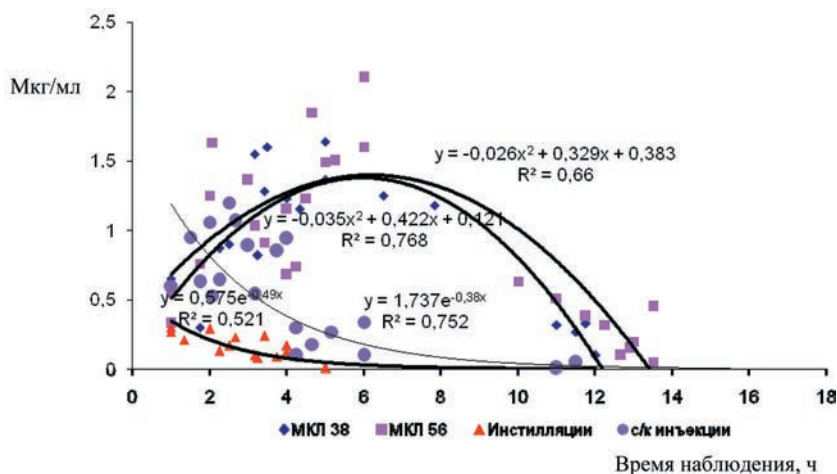


Рис. 2. Фармакокинетика раствора дексаметазона введенного во ВПКГ человека в виде смеси с раствором МФ с помощью МКЛ-38, МКЛ-56, субконъюнктивных инъекций и инстилляций.

никновением лекарственной смеси во ВПКГ из МКЛ-38 и МКЛ-56 нет ($p > 0,05$).

Второе место по содержанию лекарственных препаратов во ВПКГ из исследуемых методов интраокулярной доставки МФ и ДМ занимает метод субконъюнктивальных инъекций, сохраняя терапевтическую и МПК МФ не менее 2,5 и 5,5 ч соответственно. ДМ удерживается во ВПКГ не менее 7 ч.

Самые низкие показатели фармакокинетики представленных лекарственных препаратов фиксируются при использовании инстилляций, когда терапевтическая концентрация МФ не достигается вовсе, а МПК присутствует лишь в течение 2,5 ч. Содержание ДМ во ВПКГ поддерживается не более 5 ч.

Прототипом нашего исследования были работы Е.Е.Сомова и Т.Н. Воронцовой (1991), которые изучали введение аминогликозидов при различных способах их введения. Однако они не проводили сравнения субконъюнктивальных инъекций и введения антибиотика с помощью надетой на глаз линзы.

Исследование аминогликозидов нам представлялось малоперспективным, так как было показано, что гентамицин и тобрамицин проникают в ВПКГ в незначительном количестве [Александрова Ж.Л., 2006; Рейтузов В.А., 2009]. Мы остановили свое внимание на фторхинолоне IV поколения – моксифлоксацине, так как он обладает широким спектром антибактериального действия, хорошо переносится эпителием роговицы и отлично зарекомендовал себя в зарубежной офтальмологической практике [Yoshida J. et al., 2010; Chawla B., D'Arienzo P.A., 2010].

Применение неионных МКЛ-38, насыщенных фторхинолонами, мы использовали для обоснования эффективности ионных МКЛ-58 в качестве своеобразной «контрольной группы». Ионная линза, по сравнению с МКЛ-38, имеет массу на 30% меньше, кислородопроницаемость в 3 раза больше, чем МКЛ-38, и отличается улучшенным дизайном, обеспечивающим комфортность при ношении. Кроме того, содержание ионного компонента более 0,2% позволяет увеличить сорбцию антибиотика линзой. Временные параметры выделения антибиотика из линз статистически достоверно не различаются ($p > 0,05$). Поэтому целесообразно использовать более современную линзу с улучшенным дизайном.

Сравнение представленных в нашей работе методов позволяет рекомендовать применение ЛМКЛ в случаях, когда необходимо интенсивное и пролонгированное действие МФ и ДМ, в частности при факоэмульсификации катаракты в послеоперационном периоде.

Важное значение имеет пролонгированное действие лекарственных препаратов при эвакуации офтальмологических раненых на этапах оказания медицинской помощи в локальных конфликтах. По опыту использования ЛМКЛ в военном конфликте на Северном Кавказе было установлено, что в комплексном противовоспалительном лечении ЛМКЛ позволяли в некоторых случаях отказаться от первичной хирургической обработки при открытой травме глаза в многопрофильном военном госпитале и уменьшить явления воспаления и раздражения. Установлено, что ЛМКЛ при открытой травме глаза с локализацией в зонах 1, 2 (роговичные и роговично-склеральные ранения) возможно применять в 58%. Остальным 42%, которым из-за хемоза либо конъюнктивального покрытия применение ЛМКЛ было невозможным, необходимо проводить субконъюнктивальные инъекции МФ с ДМ.

Вывод. Насыщенная смесью растворов моксифлоксацина и дексаметазона МКЛ является наиболее эффективным методом ведения данных препаратов в структуры глаза.

Список литературы

1. Александрова Ж.Л. Использование мягких контактных линз с лечебной целью у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 17 с.
2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмол. ведомости. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 35–45.
3. Вохмяков, А.В. Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 37–40.
4. Рейтузов В.А. Обоснование применения мягких контактных линз, насыщенных антибиотиками, в периоперационной профилактике внутриглазных инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 24 с.
5. Arbisser, L.B. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery // J. Cataract Refractive Surg. – 2008. – Vol. 34, № 7. – P. 1114–1120.
6. D'Arienzo P.A. et al. Comparison of fluoroquinolone kinetics of kill in susceptible and resistant gram-positive conjunctival pathogens // Adv. Ther. 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 39–47.
7. Halachimi-Eyal O. et al. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone–iodine 5.0% versus povidone–iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac // J. Cataract Refractive Surg. – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 2109–2114.
8. García-Sáenz M.C. et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten-year comparative study. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 203–207.
9. Lindstrom R. et al. Conjunctival concentrations of a new ophthalmic solution formulation of moxifloxacin 0.5% in cataract surgery patients // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 591–596.
10. McCulley J.P. et al. Forth – generation fluoroquinolone penetration into aqueous humor in humans // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 955–959.
11. Schultz C.L., Morck D.W. Contact lenses as a drug delivery device for epidermal growth factor in the treatment of ocular wounds // Clin. Exp. Optom. – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 5–61.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕСТОВЫХ ЗНАКОВ И ТАБЛИЦ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

Г.И. Рожкова, М.А. Грачева, Д.С. Лебедев

*ФГБУН Институт проблем передачи информации
им. А.А. Харкевича РАН
Москва, Россия*

Актуальность. Успешное решение проблем охраны зрения невозможно без хорошо налаженной системы мониторинга во всех возрастных группах. Одним из важнейших показателей, подлежащих обязательному контролю, является острота зрения. К сожалению, большинство существующих на сегодняшний день отечественных таблиц для проверки остроты зрения ориентированы на скрининговое обследование – выявление сниженных значений этого показателя по отношению к принятой условной норме – 1.0 дес. ед. ($0 \log \text{MAR}$). Для перехода от грубых скрининговых обследований к эффективному мониторингу состояния зрительной системы, предполагающему выявление первых признаков негативных процессов, необходимо обеспечить возможность регулярного проведения точных измерений остроты зрения у пациентов разного возраста во всем диапазоне встречающихся значений [1, 4]. Для достижения этого необходимо оптимизировать как используемые оптоотипы, так и структуру офтальмологических таблиц.

Оптимизация оптоотипов. Мониторинг предусматривает проведение регулярных повторных измерений на протяжении длительного времени – в идеале, от младенческого возраста до старости – поэтому важно, чтобы для детей младшего возраста, которые часто не знают букв и путают такие понятия как «право» и «лево», используемые оптоотипы были понятными и не вызывали трудностей с ответом. Необходимости обеспечения достаточной для мониторинга точности измерений накладывает на оптоотипы дополнительные требования. В частности, оптоотипы должны быть неразличимы по косвенным признакам, например, – по характеру асимметрии или общей форме размытых пятен при околопороговых размерах, т. е. нужно, чтобы результат измерения соответствовал размеру наименьших деталей оптоотипа. Учитывая результаты проведенного теоретического анализа и предварительных экспериментов, мы считаем целесообразным использовать в качестве тестовых знаков модифицированные трехполосные стимулы [2, 3], отличающиеся от известных стандартных стимулов небольшим удлинением полос. Такая модификация исключает возможность опознания стимулов на пороге разрешения по ориентации вытянутого пятна (рис. 1).

Детям младшего возраста предлагается воспринимать трехполосные стимулы как столбики, которые либо стоят, либо лежат; при этом отвечать можно как словами, так и жестами.

Материал и методы. Оценка перспективности новых оптоотипов была проведена на взрослых испытуемых. Было обследовано 60 человек, измерения проводили в монокулярных условиях наблюдения для левого и правого глаза. Стандартные и модифицированные трехполосные стимулы («СЗП» и «МЗП») и широко используемые знаки Е в 4-х ориентациях («Е») были включены в интерактивную компьютерную программу для

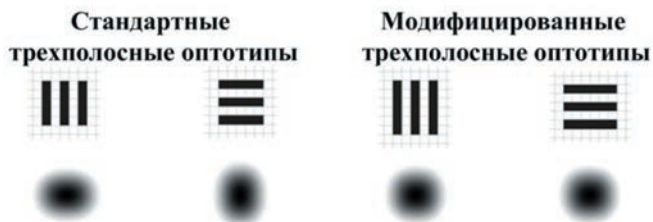


Рис. 1. Вид стимулов и вид размытых пятен за пределами разрешения полос.

оценки остроты зрения (написанную программистом А.П. Терёхиным), которая позволяла регистрировать не только результат измерения, но и затраченное время. Гистограммы результатов, полученных для опто-типов МЗП, СЗП, и Е приведены на рис. 2, а гистограммы разностей между оценками по МЗП и двум другим оптотипам – на рис. 3. На рис. 2 видно, что опто типы МЗП, исключающие возможность использования косвенных признаков, дают наименьший разброс результатов, а на рис. 3 – что СЗП чаще дают более низкие, чем МЗП, результаты, тогда как знаки Е – более высокие.

Поскольку есть основание считать оценки, полученные с использо-ванием МЗП, наиболее адекватными, будем называть их правильными. Соответственно, более низкие оценки будем называть заниженными, а более высокие – завышенными. Как показывают приведенные на рис. 4 диаграммы, в случае Е количество заниженных и завышенных оценок составило 18 и 46%, а в случае СЗП – 35 и 25%.

Преобладание заниженных оценок в случае СЗП, по всей видимости, связано с обманчивой ориентацией околопороговых стимулов, а преобла-дание завышенных оценок в случае Е – с эффективностью косвенных признаков для определения ориентации. Действительно, при горизон-тальной ориентации стимула за пределами разрешения полос СЗП вы-глядит как пятно, вытянутое вертикально а при вертикальной ориен-тации полос – как горизонтально вытянутое пятно (см. рис. 1), что может приводить к путанице. Что же касается опто типа Е, то различению ори-

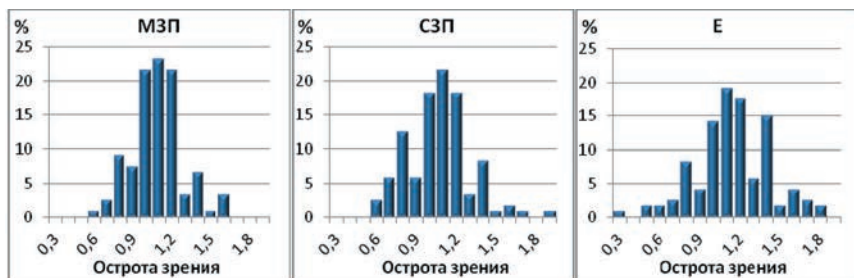


Рис. 2. Гистограммы значений остроты зрения, полученных для опто-типов МЗП, СЗП и Е.

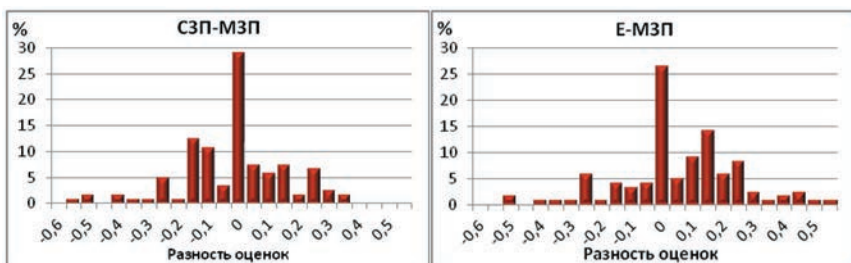


Рис. 3. Гистограммы разностей между оценками остроты зрения по разным оптотипам.



Рис. 4. Соотношения правильных, завышенных и заниженных оценок в случаях СЗП и Е.

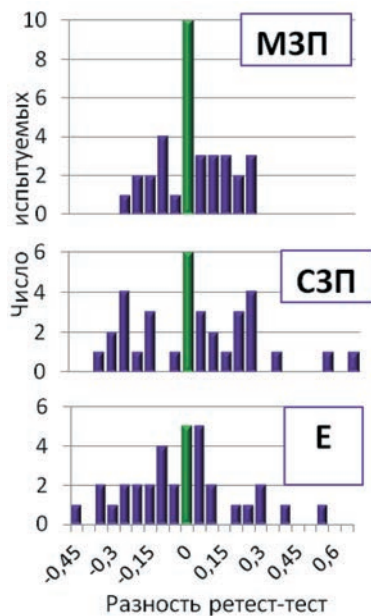


Рис. 5. Гистограммы разностей между оценками остроты зрения в тесте и ретесте

Таблица
Средние значения измеренной остроты зрения и их стандартные отклонения в тесте и ретесте

Вид опто типа	Среднее значение, тест	Среднее значение, ретест	Средняя разность показател	Стандартное отклонение величины разности
МЗП	1,11±0,23	1,12±0,25	0,017	0,14
СЗП	1,08±0,32	1,10±0,27	0,024	0,24
Е	1,21±0,39	1,19±0,32	-0,021	0,22

ентации мелких стимулов тут помогает асимметрия пятен – потемнение в области поперечной полосы.

Преимущества МЗП были подтверждены и при оценке воспроизводимости результатов измерения остроты зрения путем сравнения данных, полученных в двух последовательных измерениях (тест-ретест). Анализ этих данных представлен на рис. 5 и в таблице, содержание которых свидетельствует, что использование модифицированных стимулов дает наиболее стабильные результаты.

Оптимизация структуры таблиц. Для проведения массовых измерений остроты зрения в группах испытуемых разного возраста нами был разработан набор таблиц, важной особенностью которых является специальный дизайн, который можно назвать инклюзивным: опто типы включены в структуру более крупных изображений или размещены рядом с ними, причем подбор изображений делается по принципу привлекательности для испытуемых с учетом их возраста и интересов (рис. 6). Инклюзивный дизайн выполняет две функции. Во-первых, он помогает достаточно долго удерживать внимание пациента на рассматриваемых изображениях, что является необходимым условием для проведения точных измерений.

Во-вторых, такой дизайн облегчает фокусировку тестовых знаков околоторгового размера: окружающие опто тип крупные элементы изображения обеспечивают оптимальные условия для функционирования аккомодационной системы и стабильность фиксации взора на плоскости таблицы. Как известно, при рассматривании мелких опто типов моменты четкого восприятия изображений чередуются с моментами неразличимости деталей, в связи с чем раньше даже было принято измерять «временясного видения». По нашему мнению, это обусловлено трудностями работы аккомодационной системы в условиях слабых сигналов, создаваемых изображениями малой величины.

Для исключения краудинг-эффекта (влияния соседних изображений) опто типы в таблицах окружены белым полем и отстоят друг от друга не менее чем на полтора размера. Наборы таблиц имеют достаточное количество уровней для проведения точной оценки остроты зрения во всем диапазоне значений, характерных для данного возраста [1, 4]. Во всех таблицах шаг измерительной шкалы (различие размеров в соседних строках) составляет около 10%, что при регулярных обследованиях позволяет уже на ранних этапах выявлять признаки негативных изменений.



Рис. 6. Примеры разработанных таблиц для оценки остроты зрения у людей разного возраста.

Предварительные испытания новых таблиц на дошкольниках показали, что эти таблицы, действительно, вызывают интерес у детей, надолго привлекают их внимание и обеспечивают возможность измерения остроты зрения с точностью порядка 10%.

Список литературы

1. Базарный В. Ф. Зрение у детей. Проблемы развития. – Новосибирск: Наука, 1991. – 138 с.
2. Лебедев Д.С., Белозеров А.Е., Рожкова Г.И. Оптиотипы для точной оценки остроты зрения: Патент на изобретение № 2447826. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20.04.2012г.
3. Рожкова Г.И., Белозеров А.Е., Лебедев Д.С. Измерение остроты зрения: неоднозначность влияния низкочастотных составляющих спектра Фурье оптиотипов // Сенсорные системы. – 2012. – Т. 26, № 2. – С. 160–171.
4. Rozhkova G.I., Podugolnikova T.A., Vasiljeva N.N. Visual acuity in 5–7-year-old children: individual variability and dependence on observation distance// Ophthal. Physiol. Opt. – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 1–15.

ПОКАЗАТЕЛИ ВИЗОКОНТРАСТОМЕТРИИ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ И ПАЦИЕНТОВ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ

А.Ф. Соболев, С.А. Коскин

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Исследование контрастной чувствительности зрительного анализатора используется для диагностики заболеваний, в том числе сопровождающихся изменениями в полях зрения. В нашей стране основоположниками данного метода являются Волков В.В., Колесникова Л.Н., Шелепин Ю.Е., которые в 1983 создали визоконтрастометрию (ВКМ). В настоящее время ВКМ выполняется в двух вариантах: табличном, с помощью «Атласа по визоконтрастопериметрии», или с помощью компьютерных программ. Благодаря работам Волкова В.В. и др. (1983), Шелепина Ю.Е. и др. (1985), Коскина С.А. (1994), Симаковой И.Л. (1997) установлена достоверная связь между локализацией изменений в поле зрения и контрастной чувствительностью. Так, например, при глаукоме наблюдается снижение контрастной чувствительности в диапазоне средних и высоких пространственных частот. Результаты проведенных исследований показывают высокую чувствительность и диагностическую значимость визоконтрастометрии при поражении проводящих путей зрительного анализатора, в том числе при использовании полушарной.

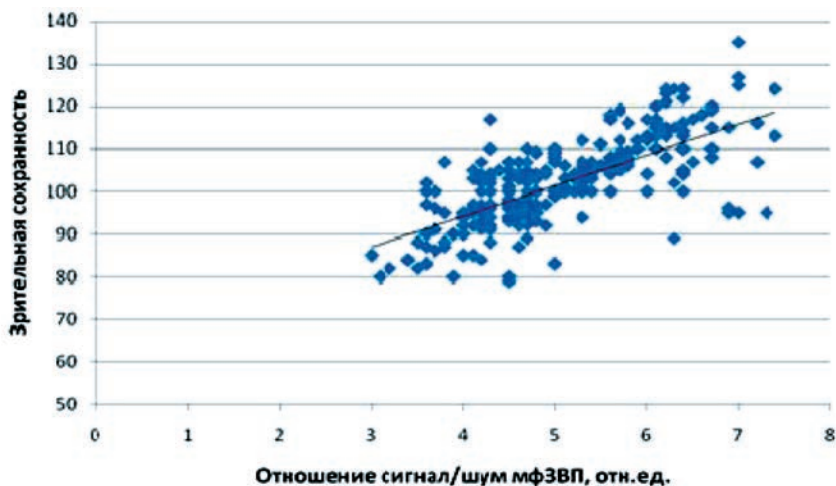


Рис. 1. Соотношение среднего значения суммы зрительной сохранности низких и средних пространственных частот по данным визоконтрастометрии и отношения сигнал/шум мфЗВП у здоровых испытуемых.

Исследование полей зрения с помощью мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП) используется как объективный метод, который позволяет получать данные, не зависящие от ответов испытуемого. Данный метод применяется для объективной оценки полей зрения в клинической практике, а также при проведении контрольного исследования при решении вопросов врачебной экспертизы.

Цель исследования: сравнить показатели визоконтрастометрии и мультифокальных зрительных вызванных потенциалов у здоровых испытуемых и пациентов с изменениями полей зрения.

Материал и методы. Исследования поля зрения с помощью ВКМ имфЗВП были проведены на 210 испытуемых (414 глаз) в возрасте от 17 до 80 лет, из которых 150 были офтальмологически здоровы (300 глаз), в том числе 100 мужчин (200 глаз) и 50 женщин (100 глаз), и служили группой контроля, а 60 человек (114 глаз), в том числе 35 мужчин (72 глаза) и 25 женщин (42 глаза), имели заболевания, приводящие к изменениям в полях зрения.

Исследование пространственно-частотных характеристик зрения человека проводили с помощью программы для проведения визоконтрастометрииис использованием компьютеров IBM. Исследование проводили в стандартных условиях, стимуляцию осуществляли посредством электронно-лучевого монитора «Sony Trinitron Multiscan 200Ps» диагональю 17 дюймов, расстояние до монитора составляло 1,5 м. Настройку монитора проводили с помощью традиционной фотометрии с использованием программы для формирования оптического клина, генерируемого на мониторе.

На мониторе стандартного персонального компьютера генерировали полноценное изображение синусоидальных решетчатых мир с одновременным изменением контраста по всей площади изображения за определенный промежуток времени. При этом пациент самостоятельно нажимал кнопку на пульте в тот момент, когда он способен на экране монитора различить появление тестовых полос вертикальной или горизонтальной ориентации. Диапазон исследуемых пространственных частот составлял от 0,4 до 30 цикл/град. Для установленных параметров существует норма показателей контрастной чувствительности в этом диапазоне, а также для более удобной оценки результатов исследования определена ее нижняя граница, которая обозначена как 100-процентная зрительная сохранность. Результаты исследования отображали в виде частотно-контрастной характеристики или видеограммы с последующей возможностью распечатки с цифровыми значениями полученных результатов на принтере, а также заносили в базу данных.

Для объективной оценки поля зрения на основе мультифокальной технологии на базе стандартного отечественного энцефалографического оборудования нами разработана методика стимуляции, регистрации и обработки данных для исследования поля зрения при помощи МФЗВП. В качестве стимула была использована система из шахматных паттернов 4*4 ячейки, расположенных по концентрическим окружностям вокруг точки фиксации. Размер ячеек изменяется от центра к периферии пропорционально кортикальному фактору магнификации. Стимуляцию осуществляли путем реверсирования (обращения контраста) шахматных паттернов. Область исследуемого поля зрения составляла 60 градусов.

Результаты исследования. При исследовании связи ответов МФЗВП с уровнем зрительной сохранности по результатам визоконтрастометрии

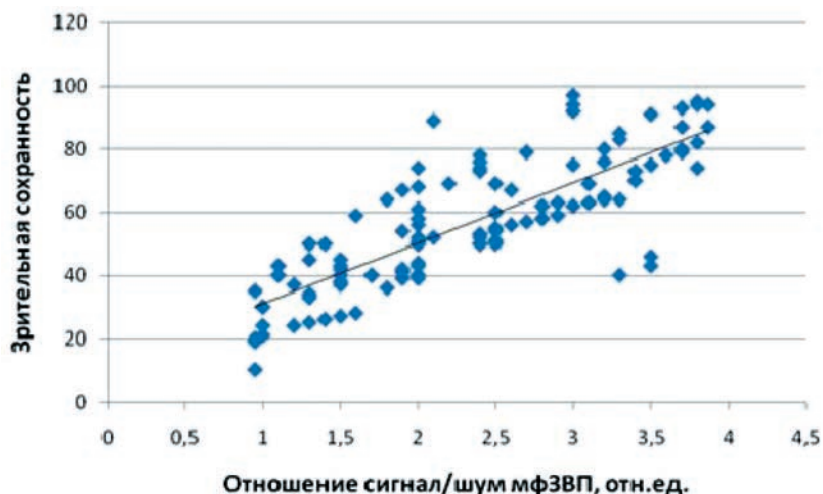


Рис. 2. Соотношение среднего значения суммы зрительной сохранности низких и средних пространственных частот по данным визоконтрастометрии и отношения сигнал/шум мфЗВП у пациентов, имеющих изменения в поле зрения (n=114).

мы использовали показатели низких (0,4 и 0,6 цикл/град) и средних (2,4, 3,5 и 4,7 цикл/град) пространственных частот, значения которых отражают функциональное состояние средних отделов и периферии сетчатки, соответственно.

Показатели ВКМ суммировали и вычисляли среднее значение зрительной сохранности по интересующим частотам. Далее полученные данные сравнивали с отношением сигнал/шум мфЗВП.

Среднее значение отношения сигнал/шум мфЗВП по всему полю зрения у здоровых испытуемых составляет $5,09 \pm 1,21$ отн. ед., а среднее значение зрительной сохранности $102,06 \pm 9,19$ %.

При анализе ответов у здоровых испытуемых из числа контрольной группы, наблюдается статистически значимая корреляционная связь ($K=0,7$) (рис. 1).

Величина среднего отношения сигнал/шум у пациентов, имеющих изменения в полях зрения, составила $2,41 \pm 1,46$ отн. ед., а среднее значение зрительной сохранности $56,23 \pm 20,09$ %.

У пациентов, имеющих изменения в поле зрения, также наблюдается статистически значимая корреляционная связь ($K=0,79$) (рис. 2).

Выводы. Показатели мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (отношение сигнал/шум) имеют статистически значимую корреляционную связь с показателями низких и средних пространственных частот при визоконтрастометрии.