

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В. П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАДРІ ВАЕЛ

УДК617.758.12:617.751:616-089.168

ДИСЕРТАЦІЯ

**Ефективність застосування нейропротектора і ноотропа в
комплексному лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у
дітей**

галузь знань 22 Охорона здоров'я
спеціальність 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело_____ **Бадрі Ваел**

Науковий керівник: Бойчук Ірина Михайлівна, доктор медичних
наук, старший науковий співробітник.

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

***Бадрі Ваєл* Ефективність застосування нейропротектора і ноотропа в комплексному лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у дітей (клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.18. – «Офтальмологія»). – Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса, 2023.

Дисертаційне дослідження присвячене визначенню ефективності комплексного лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у дітей шляхом використання нейропротекторних і ноотропних препаратів на основі вивчення морфометричних змін сітківки і функції кори головного мозку при їх застосуванні.

Однією з частих причин слабобачення у дітей є амбліопія, яка визначається як оптично некориговане зниження гостроти зору за відсутності будь-яких видимих патологічних змін оптичних середовищ ока, сітківки та зорового нерва. Амбліопія – стан зорової системи, який останнім часом привертає дедалі більшу увагу офтальмологів, психологів, фізіологів, фізиків, математиків та інших. дослідників зору у зв'язку з пошуками обґрунтованих шляхів на зорову систему з порушеними функціями. Незважаючи на численні роботи, присвячені цій проблемі, залишаються невирішеними питання щодо механізму порушення зорових функцій, структур зорової системи, відповідальних за ці порушення, лікувальних та профілактичних методів впливу та їх обґрунтування.

Частота цієї патології за даними різних авторів становить від 1,6% до 12,9% серед причин зниження зору

Інтенсивне вивчення патофізіології амбліопії ведеться із середини 50-х років минулого сторіччя. Дослідженнями фізіологів та клініцистів встановлено, що

зорова система організована в парво (Р)- імагно (М)- целюлярні клітини та канали, що обробляють і передають інформацію про форму та рух. Вони з'єднують сітківку з вище розташованими зоровими центрами та мають функціональні і морфологічні зміни при амбліопії. В останні роки з'явилися поодинокі повідомлення про особливості архітекτονіки макулярної області при амбліопії, виявлені методом оптичної когерентної томографії (Бойчук И.М., 2006; Ботабекова Т.К. с соавт., 2005). При моделюванні амбліопії в експерименті виявлені не тільки зміни у вищих відділах зорового аналізатора - у зорових колонках кори великих півкуль та у нейронах бокового колінчатого тіла, а й розбіжності в кровопостачанні активних і пригнічених ділянках латерального колінчатого тіла. Дані показують, що в амбліопічних очах макулярні області товщі, ніж у парних чи здорових очах, а лікування амбліопії сприяє зменшенню товщини макули до розмірів, що й у парному оці.

Автори за допомогою ОКТ визначили, що за всіх видів амбліопії достовірно збільшення товщини центральної зони сітківки, більш виражене при дисбінокулярній амбліопії. При обскураційній амбліопії відзначався паралелізм змін центральної зони та давності депривації. Незважаючи на численні роботи, присвячені цій проблемі, залишаються невирішеними питання щодо механізму порушення зорових функцій, структур зорової системи, відповідальних за ці порушення, лікувальних та профілактичних методів впливу та їх обґрунтування.

Для лікування амбліопії пропонується чимало методів, проте їх ефективність залишається низькою – в межах 20-62% за даними різних. Особливо малоефективним є лікування дисбінокулярної амбліопії. Найстарішими, простими та традиційними методами лікування амбліопії є пряма оклюзія та пеналізація. Комплексне лікування амбліопії, включаючи застосування плеоптики, лазерстимуляції, електростимуляції окорухових м'язів, бінокулярної фотостимуляції, фонові стимуляції, фосфен-терапії у поєднанні з медикаментозними та оптичними методами лікування, які

дозволяють активно впливати на покращення стану зорового аналізатора. Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний із зміною функції кіркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм амбліопів давно привертало увагу офтальмологів. Використання деяких фармацевтичних засобів як доповнення традиційному лікуванню можуть підвищити реакцію мозку (нейросенсибілізувати) і поліпшити відповідь до терапії амбліопії. Для покращення передачі імпульсів у сітківці при амбліопії привертає увагу нейропротектор - препарат цитиколін. Цитиколін є складною біомолекулою, що бере участь у клітинному метаболізмі. Його структура має холінергічні та нейропротекторні властивості та бере участь у метаболізмі фосфоліпідів, запобігаючи пошкодженню нервових клітин цитицолін, що є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі. Цитиколін - мононуклеотид, попередник холіну, служить донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну. Забезпечує підтримку, відновлення та синтез фосфоліпідів клітинних мембран, а також нейромедіаторів – ацетилхоліну та дофаміну. Синтез та відновлення фосфоліпідів – це основа нейропротекції. Цитиколін знижує вміст фосфоліпаз, що запобігає апоптичній і некротичній загибелі клітин є фактором росту нервових волокон зорового нерва при дегенеративних офтальмологічних патологіях (каплі, що містять цитиколін та вітамін B₁₂). Для покращення функції кори головного мозку та зорового аналізатора при амбліопії доцільні препарати ноотропної дії наприклад - пірацетам. Завдяки пірацетаму збільшується синтез АТФ, покращується утилізація кисню в головному мозку, процеси гліколізу та білкового синтезу; підвищується обмін фосфатилхоліну, фосфадилетаноламіну; покращується ГАМК-ергічна, холінергічна та глутаматергічна нейропередача. Наприклад препарат цинаризін перешкоджає надмірному перевантаженню нейроцитів Ca²⁺ він перериває швидкі реакції глутамат-кальцієвого каскаду, які лежать в основі пошкодження нейроцитів.

В останні роки з'явилися повідомлення про використання фармакологічних препаратів для посилення ефекту плеопто-ортоптичного лікування,

поліпшення трофічних процесів в зоровому аналізаторі у пацієнтів з амбліопією, використання вазоактивних та ноотропних препаратів в лікуванні таких хворих.

У зв'язку з недостатністю знань про стан сітківки амбліопічного ока та кори головного мозку при включенні цих препаратів в комплекс лікування амбліопії залишається дискутабельним та питанням вибору.

Визначення впливу ноотропа та нейропротектора не тільки на гостроту зору, але й на стан сітківки і кори головного мозку при комбінованому лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії дозволить об'єктивно оцінити ефективність їх застосування та уточнити вибір їх призначення індивідуально. Все це зумовило актуальність та необхідність проведення цього дослідження.

З метою визначення ефективності лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у дітей при використанні нейропротекторних і ноотропних препаратів на підставі вивчення морфометричних змін сітківки та спектру біопотенціалів кори головного мозку нами були обстежені діти і підлітки без соматичної патології, згідно з консультацією педіатра та невролога, – 140 дітей (280 очей), у віці від 5 до 12 років. Серед них 74 дитини з рефракційною та 66 дітей – з дисбінокулярною амбліопією (132 ока). Використовувалися загально прийняті методи дослідження – візометрія в далину та зблизька, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія; 2) методи дослідження фузії та бінокулярного зору: (кольоротест, синоптофор, стереозір – тест Ланга, Тітмус-стереофлай), 3) ЕЕГ (спектр ритмов кори головного мозку, функціональні проби), 4) STRATUS OCT3000 та STRATUS Heidelberg Engineering стандартні протоколи дослідження (диск і макула), 5) контрастна чутливість за тестом КЧ Bausch&Lomb (2013); статистичні – пакет STATISTICA 8.

Традиційне лікування включало оптимальну корекцію, пряму оклюзію -3 години на добу кращого за гостротою зору ока, плеоптичне лікування – засвіти імпульсні, засвіти з кольоровими фільтрами,

фосфенелектростимуляцію, електромагнітну стимуляцію – АТОС, лазерстимуляцію (ЛАСТ) , комп'ютерні програми (Квітка, Stereo програаа, Relax), «Амбліопарнорама» і кольоростимуляція (окуляри Панкова), окуляри «Бріз», «Струмочок», КЕМ-стимуляцію, масаж шийного відділу хребта за показаннями). Комплексне лікування проводилося в 2 групах із застосуванням нейропротектора в першій групі – інстиляції препарату, що вміщує цитіколін та вітамін В₁₂ –по 1 к. на добу 3 р. на протязі 2-3 –х місяців (згідно інструкції).

В другій групі для покращення функції кори головного мозку та функції зорового аналізатора при амбліопії застосовано препарат ноотропної дії – пірацетам, який широко використовується в дитячій неврології. Дитина на протязі 1 місяця , починаючи з початку лікування приймала по 1 капс 3 р на добу (0,6 г разова доза, 1,8 г добова доза) 2 тижні , а потім 2 р. на добу по 1 капсулі 2 тижні (згідно інструкції до препарату) .

У всіх дітей до та після лікування досліджувалися гострота зору, контрастна чутливість, стерео зір, оптична когерентна томографія та стан спектру ритмів ЕЕГ.

Наші дослідження показали, що контрастна чутливість виявилась набагато гіршою у хворих із дисбінокулярною амбліопією на відміну від рефракційної ($1,5 \pm 0,6$ проти $2,12 \pm 0,5$ балів, $p < 0,05$).

Встановлено, що проведений комплекс плеопто-ортоптичного лікування з використанням нейропротектора дозволив суттєво підвищити гостроту зору (на 0,41), контрастну чутливість (на 1,3 бал.), поліпшити стереозір у хворих з рефракційною амбліопією (на 33,8%) та дозволив отримати стереозір у 11,2%) з дисбінокулярною амбліопією. Аналіз даних показав, що застосування нейропротектора значно змінило товщину ШНВ скроневого сегмента - товщина шару нервових волокон скроневого сегмента збільшилася після лікування до $78,5 \pm 21,96$ мкм (в порівнянні з $72,5 \pm 14,59$ мкм до лікування), $< 0,05$, що може свідчити про збільшення нейрозв'язків в сітківці, нормалізувало α - ритм ЕЕГ у більшій кількості

хворих (73%) після лікування порівняно з традиційним лікуванням (51%). Відомо, що альфа- ритм відображає ступінь зрілості кіркових структур, наявність повільної активності – індексу тета та дельта – ритмів більше 10% – свідчать про незрілість структур зорового аналізатора. Після проведеного лікування спостерігається збільшення альфа- індексу, який досяг норми ($14,6 \pm 12,3$)%. у 72% пацієнтів. При цьому індекс дельта- і тета- хвиль знизилися - ($58 \pm 9,6$)% та ($7,8 \pm 6,7$) %, що свідчить про покращення роботи зорового аналізатора, що супроводжується підвищенням гостроти зору. Нами встановлено, що застосування ноотропа в більшій мірі сприяє становленню зрілості зорового аналізатора, відновлює зв'язки між двома півкулями мозку, що підтверджується відновленням стереозору у хворих навіть на дисбінокулярну амбліопію та за даними реакції засвоєння ритму у 50% хворих на рефракційну та у 40% на дисбінокулярну амбліопію, що дозволяє рекомендувати включення ноотропного препарату в комплекс лікування при дисбінокулярній амбліопії .

Отримано критерії позитивного результату комплексного лікування дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією (потовщення ШНВ скроневого сегмента сітківки, нормалізації індексів ритму ЕЕГ, відновлення стереозору) крім підвищення гостроти зору та контрастної чутливості.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження вперше підтверджують необхідність використання нейропротектора та ноотропа в комплексному лікуванні рефракційної та особливо дисбінокулярної амбліопії у дітей. Кожен препарат посилює дію плеопто-ортоптичного лікування, що проявилось в підвищенні зорових функцій (гострота зору, контрастна чутливість, стереозір) та покращує міжнейрональні зв'язки в сітківці, що підтверджується потовщенням ШНВ скроневого сегменту сітківки та функції кори головного мозку (відновлення нормальних вікових показників індексу альфа ритму, зменшення та нормалізації дельта та тета ритмів кори, реакції на функціональні проби, тобто на відкривання очей та засвоєння ритмуфотостимуляції) в групі дітей, що були проліковані комплексним

методом, тобто їх застосування підвищило ефект традиційного лікування. Однак результати лікування дисбінокулярної амбліопії з нецентральною фіксацією залишаються низькими. Отримані нами результати дослідження дозволяють рекомендувати включення нейропротектора та ноотропа в комплекс лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії, зокрема ноотропа в лікуванні дисбінокулярної амбліопії.

Ключові слова: амбліопія рефракційна, амбліопія дисбінокулярна, зорові функції, міопія, оптична когерентна томографія, спектр фонові ЕЕГ, ноотроп, нейропротектор, лікування

ANNOTATION

Badri Wael Efficacy of neuroprotector and nootrope usage in the complex treatment of refractive and dysbinocular amblyopia in children

(clinical study) – Qualifying scientific work, manuscript.

Thesis for a PhD Degree in 22 “Health Care” with a specialization of 222 “Medicine” (14.01.18 – Ophthalmology). – State Institution «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine», Odesa, 2023.

The dissertation is devoted to determine the effectiveness of complex treatment of dysbinocular amblyopia in children by using neuroprotective and nootropic drugs based on the study of morphometric changes in the retina and cerebral cortex function when used. One of the common causes of bad vision in children is amblyopia, which is defined as optically uncorrected decrease in visual acuity in the absence of any visible pathological changes in the optical media of the eye, retina or optic nerve.

Amblyopia – is a state of the visual system that has recently attracted increasing attention from ophthalmologists, psychologists, physiologists, physicists, mathematicians and others. Researchers search for reasonable ways to treat the visual system with impaired functions. Despite the numerous works on this issue, the issues of the mechanism of visual impairment, the structures of the

visual system responsible for these disorders, therapeutic and preventive methods of exposure and their justification remain unresolved.

The frequency of this pathology according to various authors is from 1,6% to 12,9% among the causes of vision loss.

Intensive study of the pathophysiology of amblyopia has been conducted since the mid-50s of the last century. Studies by physiologists and clinicians have established that the visual system is organized in the parvo (P)- and magno (M)-cellular cells and channels that process and transmit information about form and movement. They connect the retina with the above visual centers and have functional and morphological changes in the amblyopia. In recent years, there have been isolated reports of the peculiarities of the macular region in amblyopia, discovered by the method of optical coherent tomography. When modeling amblyopia in the experiment, not only changes were found in the higher parts of the visual analyzer - in the visual columns of the large hemispheres and in neurons of the lateral geniculate body, and differences in the blood supply to active and depressed areas of the lateral geniculate body show, that in amblyopic eyes the macular areas are thicker than in paired or healthy eyes, and treatment of amblyopia helps to reduce the thickness of the macula to size, as in the paired eye.

Authors with the help of OCTs determined that for all types of amblyopia, a significant increase in the thickness of the central area of the retina, more pronounced in disbinocular amblyopia. In the obscuration amblyopia there was a parallelism of changes in the central zone and the statute of deprivation. Despite the numerous works on this issue, the issues of the mechanism of visual impairment, the structures of the visual system responsible for these disorders, therapeutic and preventive methods of exposure and their justification remain unresolved.

Many methods are proposed for the treatment of amblyopia, but their effectiveness remains low – in the range of 20-62% according to various authors. Treatment of amblyopia with dysbinocular amblyopia is particularly ineffective. The oldest, simple and traditional methods of treatment of amblyopia are direct

occlusion and penalization. Complex treatment of amblyopia, including the use of pleoptics, laser stimulation, oculomotor muscle electrical stimulation, binocular photostimulation, background stimulation, phosphene therapy in combination with the physician and optical treatments allow to actively influence the improvement of the visual analyzer. Because the etiopathogenesis of amblyopia is associated with a change in the function of the cortical parts of the visual analyzer, the study of electroencephalograms of amblyopes has long attracted the attention of ophthalmologists. The use of some medications as a supplement to traditional treatment may increase the brain response (neurosensitize) and improve the response to amblyopia therapy.

To improve the transmission of neuropulses in the retina at amblyopia attracts the attention to a neuroprotector - the drug cyticoline. Cyticoline is a complex biomolecule involved in cellular metabolism. Its structure has cholinergic and neuroprotective properties and is involved in the metabolism of phospholipids, preventing damage to nerve cells cyticoline, which is a natural metabolite of biochemical processes in the body. Cyticoline, a mononucleotide precursor to choline, serves as a choline donor for acetylcholine biosynthesis. Provides support, recovery and synthesis of phospholipids of cell membranes, as well as neurotransmitters – acetylcholine and dopamine. Synthesis and reduction of phospholipids – is the basis of neuroprotection. Citicoline reduces the content of phospholipases, which prevents apoptotic and necrotic cell death is a growth factor of optic nerve fibers in degenerative ophthalmic pathologies (citicoline or citicoline with vit B₁₂ in drops). To improve the function of the cerebral cortex and the visual analyzer in amblyopia, drugs of nootropic action, for example - piracetam, are appropriate. Piracetam increases ATP synthesis, improves the utilization of oxygen in the brain, glycolysis and protein synthesis processes; increased metabolism of phosphatylcholine, phosphadylethanolamine; GAMC-ergic, cholinergic and glutamatergic neurotransmission is improved. For example Cinarizin which is used in neurology prevents excessive overload of Ca²⁺

neurocytes + it interrupts the rapid reactions of glutamate-calcium cascade, which underlie the damage to neurocytes.

In recent years, there have been reports of the use of pharmacological drugs to enhance the effect of pleopto-orthoptic treatment, improvement of trophic processes in the visual analyzer in patients with amblyopia, usage of vasoactive and nootropic drugs in the treatment of such patients.

Due to the lack of knowledge about the retina reaction of the amblyopic eye and cerebral cortex when including these drugs in the treatment complex, the amblyopia remains debatable and a matter of choice.

It is suggested that determine the effect of nootrop and neuroprotector not only on visual acuity, but also on the condition of the retina and cerebral cortex in the combined treatment of refractive and disbinocular amblyopia will allow objectively assess the effectiveness of their use and clarify the choice of their purpose individually. All above mentioned defined the relevance and necessity of this study.

In order to determine the effectiveness of treatment of refractive and disbinocular amblyopia in children using neuroprotective and nootropic drugs based on the study of morphometric changes in the retina and spectrum of biopotentials of the cerebral cortex, we examined children and adolescents without somatic pathology, according to the consultation of pediatrician and neurologist, – 140 children (280 eyes), aged 5 to 12 years. Among them are 74 children with refraction and 66 children – with dysbinocular amblyopia (132 eye). Commonly accepted methods of study – vizometry in dative and near, refractometry, ophthalmoscopy, biomicroscopia were used; 2) methods of fusion and binocular vision: (color test, synoptoforesis, stereo vision – Langere test, Titmus-StereoFly, 3) EEG (rhythmic spectrum of the cerebral cortex, functional samples), 4) STRATUS OCT3000 and STRATUS Heidelberg Engineering standard test protocols (disk and macula), 5) contrast sensitivity & Lomb (2013); statistical – package STATISTICA 8.

Traditional treatment included optimal correction, direct occlusion -3 hours a day better than eye visual acuity, pleoptic treatment – pulsed light, color filter lights, phosphenelectrostimulation, electromagnetic stimulation – ATOS, laser stimulation (LAST), computer programs (Flower, Stereo program, Relax), «Amblioparnorama» and color stimulation (G1 osthesis Pankova)B. Comprehensive treatment was performed in 2 groups using a neuroprotector in the first group – instillation of a drug containing citicoline and vitamin B₁₂ –1 drop 3 times a day for 2-3 – months (according to the instructions).

In the second group, a nootropic drug – piracetam, which is widely used in pediatric neurology, was used in the improvement of brain cortex function and visual analyzer function in amblyopia. The child for 1 month, starting from the beginning of treatment took 1 caps 3 years per day (0.6 g single dose, 1.8 g daily dose) 2 weeks, and then 2 years. per day for 1 capsule for 2 weeks (according to the instructions to the drug) .

Visual acuity, contrast sensitivity, stereo vision were studied in all children before and after treatment. Optical coherent tomography of macula and disk and the state of the EEG rhythm spectrum were studied as well.

Our studies have shown that contrast sensitivity was much worse in patients with dysbinocular amblyopia as opposed to refractive (1.5 ± 0.6 versus 2.12 ± 0.5 points, $p < 0.05$). It was established that the complex of pleopto-orthoptic treatment using a neuroprotector significantly increased visual acuity (by 0.41), contrast sensitivity (by 1.3 points.), improved stereo vision in patients with refractive amblyopia (by 33.8%) and allowed stereo vision in 11.2%) with disbinocular amblyopia. Data analysis showed, that the use of the neuroprotector significantly changed the thickness of the retina temporal segment - the thickness of the layer of nerve fibers of the temporal segment increased after treatment to $78.5 \pm 21.96 \mu\text{m}$ (compared to $72.5 \pm 14.59 \mu\text{m}$ before treatment), $< 0,05$. It is suggested indicating an increase in retinal neural connections, normalized the α - rhythm of the EEG in majority of patients after treatment compared to traditional treatment. It is known that the alpha rhythm reflects the degree of maturity of the cortical structures, the

presence of slow activity – index of theta and delta – rhythms more than 10% – indicate immaturity of visual analyzer structures. After treatment, there is an increase in the alpha index, which reached the norm ($14,6 \pm 12,3$)%. in 72% of patients. At the same time, the delta and theta index of the waves decreased - ($58 \pm 9,6$) % and ($7,8 \pm 6,7$) %, indicating an improvement in the work of visual analyzer, accompanied by increased visual acuity. We have found that the use of the nootrop is more effective to the maturity of the visual analyzer, it restores the bonds between the two hemispheres of the brain, which is confirmed by the restoration of stereo in patients even with dysbinocular amblyopia and according to the reaction of rhythm mastering the rhythm in 50% of patients with refractive and 40% with dysbinocular amblyopia allows to recommend the inclusion of a nootropic drug in a treatment complex for dysbinocular amblyopia.

Criteria for positive results of complex treatment of children with refractive and dysbinocular amblyopia (thickening of the temporal segment of the retina, normalization of EEG rhythm indices, improvement of stereo vision) in addition to increased visual acuity and contrast sensitivity

Thus, the results of our research for the first time confirm the need to use neuroprotector and nootrop in complex treatment of refractive and especially dysbinocular amblyopia in children. Each drug enhances the effect of pleopto-orthoptic treatment, which has been manifested in increased visual functions (visual acuity, contrast sensitivity, stereo vision) and improves inter-neuronal relations in the retina, which is confirmed by the intensification of the RNFL thickness of the temporal segment of the retina and the function of the brain cortex (restoration of normal age indices of cortical rhythms, and cortex maturation). in the group of children who were treated with a complex method, i.e. their application increased the effect of traditional treatment. However, the results of dysbinocular amblyopia treatment especially with non-central fixation remain low. The results of our research allow us to recommend the inclusion of neuroprotector and nootrop in the complex treatment of refractive and dysbinocular amblyopia, and in particular nootrop appliance in treatment of dysbinocular amblyopia.

Keywords: amblyopia refractive, dysbinocular amblyopia , visual functions, myopia, optical cohererent tomography, background EEG spectrum, nootrop, neuroprotector, treatment

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.Бойчук И.М, Бадрі Ваел. Особенности реакции биопотенциалов мозга на функциональные пробы у детей с рефракционной амблиопией. // Офтальмологический журнал. -2020.- №4.- С. 33-37.

2.Бойчук И.М, Бадри Ваел Особенности реакций биопотенциалов мозга на функциональные пробы как индикатор нарушений моторной системы при дисбинокулярной амблиопии» Журнал Восточная Европа. 2021- Том 11, №2.- С.162-171.

3.Бойчук І., М., Бадрі Ваєл. Особливості стану спектру ритмів електроенцефалографії та морфометричних показників сітківки при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію// Офтальмол. журн. – 2021. — № 5. — С. 56-63.

4. Boichuk I.M., Badri Wael .Brain potential response to activation procedures in children with refractive amblyopia // Joint Meeting of ESA and ISA associations Virtual conference Abstract book Paris., 24-25 April. 2021. p.59.

5. Бойчук И.М., Бадри Ваел Особенности спектра биоритмов мозга больных с рефракционной амблиопией. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю М 34 «Філатовські читання-2021». 20-21 травня 2021. – Одеса, “Чорномор’я”- С.240-242.

6. I. M. Boichuk, Badri Wael EEG And Retinal Morphometric Confirmation Of Amblyopia Treatment Efficacy With Adjunctive Neuroprotective Agent //Neuro-Ophthalmology.An international Journal of Neuro-Ophthalmology.

Abstracts of the European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS) 15th Meeting . Birmingham, United Kingdom, June 20-23, 2022 Vol.46, supplement 1 June 2022. p.136.

7.Бойчук І. М., Бадрі Ваєл Зміни спектру біоритмів мозку у дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією після включення ноотропного препарата до комплексу традиційного лікування . С 7-9. 7. Сучасні проблеми медицини (Практична офтальмологія. Сучасні проблеми екологічної медицини). Збірник праць науково –практичної конференції 24-26 лютого 2022р., Київ.

ЗМІСТ

Анотація.....	2
Список публікацій здобувача	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДИСБІНОКУЛЯРНУ ТА РЕФРАКЦІЙНУ АМБЛІОПІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1 Сучасні погляди на амбліопію	28
1.2 Особливості дисбінокулярної та амбліопії	28
1.3 Контрастна чутливість при амбліопії.....	36
1.4 Стан оптичної когерентної томографії при рефракційній та дисбінокулярній амбліопії.....	38
1.5 Стан ЕЕГ при рефракційній та дисбінокулярній амбліопії.....	45
1.5.1 Спектральні особливості ЕЕГ.....	49
1.6 Сучасні аспекти консервативного лікування амбліопії	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	63
2.1 Матеріал клінічних досліджень	63
2.2 Методика визначення контрастної чутливості.....	63
2.3 Методика визначення стереозору	64
2.4 Методика визначення спектра ЕЕГ	67
2.5 Дослідження стану ОКТ.....	71
2.6 Методи лікування	72
2.7. Методи статистичних досліджень	74
РОЗДІЛ 3. СТАН ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА БІОПОТЕНЦІАЛІВ ЕЕГ МОЗКУ У ДІТЕЙ З РЕФРАКЦІЙНОЮ ТА ДИСБІНОКУЛЯРНОЮ АМБЛІОПІЄЮ З ВКЛЮЧЕННЯМ ТА БЕЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРА ТА НООТРОПА В ТРАДИЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ	75
3.1 Стан зорових функцій та стереозору при традиційному методі лікування амбліопії та комплексному з включенням	

нейропротектора.....	75
3.2 Стан морфометричних показників оптичної когерентної томографії до і після лікування з і без включення нейропротектора в традиційну методику лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії.....	78
3.3 Стан спектру ритмів ЕЕГ до і після лікування з і без включення нейропротектора в традиційну методику лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії.....	80
3.4 Стан зорових функцій, спектру ритмів ЕЕГ до і після лікування з і без включення ноотропа в традиційну методику лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії.....	83
3.5 Стан реакцій біопотенціалів мозку на функціональні проби у дітей з дисбінокулярною амбліопією з центральною та нецентральною фіксацією після традиційного та комплексного лікування з ноотропом	91
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	94
ВИСНОВКИ	102
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	104
ДОДАТОК А	129
ДОДАТОК Б.....	131
ДОДАТОК В.....	132

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Дптр – діоптрія

ЕЕГ - електроенцефалографія

ЗВП – зорові викликані потенціали

кут.с. – кутові секунди

КЧ– контрастна чутливість

ЛКТ–латеральне колінчасте тіло

у.о. – умовна одиниця

РФ – ретикулярна формація

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Актуальність теми

Однією з найчастіших причин зниження зору у дітей є амбліопія, яка зустрічається у 4-6% випадків дитячої офтальмопатології. Результати досліджень патогенезу амбліопії в клініці та експерименті в останні роки дозволили зробити висновок, що амбліопія – це порушення розвитку зорових шляхів у чутливому періоді (Demer et al, 1987).

Встановлено, що при амбліопії є гістопатологічні зміни у вищих відділах зорового аналізатора – у зоровій корі та зовнішніх колінчастих тілах (НКТ), ступінь виразності яких залежить від виду амбліопії. Морфологічних змін у сітківці амбліопічних очей не виявлено (A.Hubel, T.Wiesel, 1962, Von Noorden G.K., Crawford ML)[133,205], однак, є повідомлення про зміну функції рецептивних полів сітківки амбліопічних очей (H.Ikeda, Wright, 1980 .A., 1997)[153], стан яких визначає контрастну чутливість та формений зір. Роботами з депривації було встановлено, що вона впливає не так на морфологію сітківки, як на трансмітери в сітківці - знижує рівень допаміну та тирозингідроксилази і навпаки, підвищує рівень вазоактивного кишкового пептиду. За даними Crawford M.L. та ін. (1983)[133] основним порушенням при амбліопії є втрата бінокулярних нейронів кори, які відповідають сигнали від обох очей.

Експериментальними роботами встановлено, що пластичність зорової кори залежить від NMDA (n-methyl-D-aspartate) рецепторів, які зміцнюють синапси, що формуються. Глутамат NMDA механізм безпосередньо пов'язаний із зоровими сигналами. Ацетилхолін, серотонін, норадреналін надходять у зорову кору з мосту, основи переднього мозку та несуть зорові сигнали. Виявлено зниження рівня деяких медіаторів нервової ситсеми – допаміну, норадреналіну, ацетилхоліну у сітківці та структурах головного мозку у щурів (Kraus CL, Culican SM., 2018)[]. Широко вивчені

функціональні порушення при амбліопії, встановлено зниження практично всіх зорових функцій (світлової, колірної чутливості, форменого зору, контрастної чутливості електрофізіологічні порушення роботи зорового нерва, біоелектрична активність кори тощо).

Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний із зміною функції кіркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм амбліопів давно привертало увагу офтальмологів. На роботах радянських офтальмологів 70-80гг. (Добромислов А.Н., 1978, Шибінська Н.І., 1975)[46,109] вивчено особливості α -ритму. Встановлено, що при амбліопії є гістопатологічні зміни у вищих відділах зорового аналізатора – у зоровій корі та зовнішніх колінчастих тілах (НКТ), ступінь виразності яких залежить від виду амбліопії. Морфологічних змін у сітківці амбліопічних очей не виявлено (A.Hubel, T.Wiesel, 1962, Von Noorden G.K., Crawford M.L.) [205,133], однак, є повідомлення про зміну функції рецептивних полів сітківки амбліопічних очей (H.Ikeda, Wright, 1980 .A., 1997)[153], стан яких визначає контрастну чутливість та формений зір. Роботами з депривації було встановлено, що вона впливає не так на морфологію сітківки, як на трансмітери в сітківці - знижує рівень допаміну та тирозингідроксилази і навпаки, підвищує рівень вазоактивного кишкового пептиду. За даними Crawford M.L. та ін. (1983)[133] основним порушенням при амбліопії є втрата бінокулярних нейронів кори, які відповідають сигналам від обох очей.

Експериментальними роботами встановлено, що пластичність зорової кори залежить від NMDA (n-methyl-D-aspartate) рецепторів, які зміцнюють синапси, що формуються. Глутамат NMDA механізм безпосередньо пов'язаний із зоровими сигналами. Ацетилхолін, серотонін, норадреналін надходять у зорову кору з мосту, основи переднього мозку та несуть зорові сигнали. Виявлено зниження рівня деяких медіаторів нервової системи – допаміну, норадреналіну, ацетилхоліну у сітківці та структурах головного мозку у щурів [130] Широко вивчені функціональні порушення при

амбліопії, встановлено зниження практично всіх зорових функцій (світлової, колірної чутливості, форменого зору, роботи зорового нерва, біоелектрична активність кори тощо).

Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний із зміною функції кіркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм амбліопів давно привертало увагу офтальмологів. Використання деяких фармацевтичних засобів як доповнення традиційному лікуванню можуть підвищити реакцію мозку (нейросенсибілізувати) і поліпшити відповідь до терапії амбліопії (Campos E., 1995, 1997, 1998; Campos E., Sciavi C., 20. П., Лупир А.Л., 2003, Азнаурян І.Е., 2009) [129,130,131,79,9].

Для покращення передачі імпульсів у сітківці при амбліопії привертає увагу нейропротектор - препарат цитіколін. Цитіколін є складною біомолекулою, що бере участь у клітинному метаболізмі. Його структура має холінергічні та нейропротекторні властивості та бере участь у метаболізмі фосфоліпідів, запобігаючи пошкодженню нервових клітин цитіколін, що є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі. Цитіколін - мононуклеотид, попередник холіну, служить донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну. Забезпечує підтримку, відновлення та синтез фосфоліпідів клітинних мембран, а також нейромедіаторів – ацетилхоліну та дофаміну. Синтез та відновлення фосфоліпідів – це основа нейропротекції. Цитіколін знижує вміст фосфоліпаз, що запобігає апоптичній і некротичній загибелі клітин (Фролов М.А. з співавт., 2011)[95] є фактором росту нервових волокон зорового нерва при дегенеративних офтальмологічних патологіях (в краплях, які вміщують цитіколін та вітамін В₁₂). Для покращення функції кори головного мозку та зорового аналізатора при амбліопії доцільні препарати ноотропної дії наприклад - пірацетам. Завдяки пірацетаму збільшується синтез АТФ, покращується утилізація кисню в головному мозку, процеси гліколізу та білкового синтезу; підвищується обмін фосфатилхоліну, фосфадилетаноламіну; покращується ГАМК-ергічна, холінергічна та

глютаматергічна нейропередача. Цинаризін перешкоджає надмірному перевантаженню нейроцитів Ca^{2+} він перериває швидкі реакції глутамат-кальцієвого каскаду, які лежать в основі пошкодження нейроцитів.

В останні роки з'явилися повідомлення про використання фармакологічних препаратів для посилення ефекту плеопто-ортоптичного лікування, поліпшення трофічних процесів в зоровому аналізаторі у пацієнтів з амбліопією (Петруня А.М., 2003; Pandey P. K. et al., 2002,)[79,182], використання вазоактивних та ноотропних препаратів в лікуванні таких хворих (Цибульська Т.Є.,2010р.)[50,51,52,53]. Однак у зв'язку з недостатністю даних про стан сітківки амбліопічного ока та кори головного мозку при включенні цих препаратів в комплекс лікування амбліопії залишається дискусабельним та питанням вибору.

Визначення впливу ноотропа та нейропротектора не тільки на гостроту зору, але й на стан сітківки і кори головного мозку при комбінованому лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії дозволить об'єктивно оцінити ефективність їх застосування та уточнити вибір їх призначення.

Все це зумовлює актуальність та необхідність проведення цього дослідження.

Мета роботи визначити ефективність лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у дітей при використанні нейропротекторних і ноотропних препаратів на підставі вивчення морфометричних змін сітківки та спектру біопотенціалів кори головного мозку.

Завдання

1. Визначити ефективність застосування нейропротектора та ноотропа препаратів при рефракційній амбліопії у комплексі з прямою оклюзією за даними стану зорових функцій (гострота зору, контрастна чутливість, стереозір), спектру біоелектричної активності (ЕЕГ) кори головного мозку та оптичної когерентної томографії.

2. Виявити ефективність використання нейропротектора та ноотропа при дисбінокулярній амбліопії при використанні оклюзії ведучого ока та

плеоптичного лікування за даними спектру біоелектричної активності (ЕЕГ) кори головного мозку та оптичної когерентної томографії..

3. Порівняти результати лікування у групах з та без застосування нейропротектора та ноотропа та у групах з використанням оклюзії ведучого ока та плеоптичного лікування за даними стану зорових функцій спектру біоелектричної активності (ЕЕГ) кори головного мозку та оптичної когерентної томографії.

4. Визначити патогенетичне значення порушення нейронів кори по даним спектру біоелектричної активності (ЕЕГ) кори головного мозку та нейроретинальних по даним оптичної когерентної томографії у хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію .

5. Розробити рекомендації щодо застосування нейропротекторних та ноотропних препаратів у лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії.

Об'єкт дослідження: рефракційна та дисбінокулярна амбліопія (МКХ10 H53.0)

Предмет дослідження: морфометричні показники оптичної когерентної томографії та стан спектру біоелектричної активності ЕЕГ кори головного мозку до та після застосування нейропротектора і ноотропа при рефракційній та дисбінокулярній амбліопії

Методи дослідження: 1) загально прийняті методи дослідження – візометрія в далину та зблизька, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія; 2) методи дослідження фузії та бінокулярного зору: (кольоротест, синоптофор, стереозір – тест Ланга, Тітмус-стереофлай), 3) ЕЕГ (спектр ритмів кори головного мозку, функціональні проби), 4) STRATUS OCT3000 та STRATUS Heidelberg Ingeneering стандартні протоколи дослідження (диск і макула), 5) контрастна чутливість за тестом КЧ Bausch&Lomb (2013); стан фонової ЕЕГ , її реакція на функціональні проби з відкриванням та заплющенням очей та засвоєнням ритму, оцінка спектру ритмів ЕЕГ до та після традиційної та комплексної терапії із

включенням ноотропа та нейропротектора у хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію.

б) статистичні – пакет STATISTICA 8. Для оцінки кількісних показників у групах розраховували середнє значення (М) і помилку середнього (m). Для оцінки відмінностей у групах використовувався критерій Стюдента з попередньою оцінкою нормальності розподілу за критерієм Колмогорова-Смирнова. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнту кореляції (r) за Спірменом. Показники в групах до і після лікування оцінювали за критерієм множинного порівняння Ньюмена-Кейлса, порівняння частоти різних значень показників функціонального стану зорового аналізатора проводилося із застосуванням критерію χ^2 .

Наукова новизна отриманих результатів

1. Вперше встановлено, що застосування нейропротектора в комплексному лікуванні амбліопії впливає на сітківку – збільшує товщину шару нервових волокон скроневого сегмента сітківки до $78,5 \pm 21,96 \mu\text{м}$ (в порівнянні з $72,5 \pm 14,59 \mu\text{м}$ до лікування), $<0,05$, що може свідчити про збільшення міжнейрональних зв'язків в сітківці після лікування.

2. Вперше встановлено, що включення ноотропа в комплекс лікування амбліопії дозволяє нормалізувати індекси ритмів ЕЕГ, в тому числі альфа ритму у 68% хворих на рефракційну та у 49% на дисбінокулярну амбліопію, що свідчить про сприяння розвитку зорового аналізатора при цій патології.

3. Доповнено знання про те, що функціональні проби з прикриттям очей дозволяють виявити збереженість ретино-кортикальних і таламокортикальних шляхів у дітей з рефракційною амбліопією та наявність залучення та дисфункції мезенцефальних відділов мозку у дітей з дисбінокулярною амбліопією, функціональні порушення яких можуть бути серйозною перешкодою відновлення бінокулярного зору. Використання ноотропу зменшує випадки дисфункцій у 48% проти 57% випадків у хворих на дисбінокулярну амбліопію та сприяє відновленню стереозору у 11,2% дітей. ($P < 0,05$)

Особистий внесок здобувача

Вибір теми дисертації та спрямованість дослідження належить науковому керівнику, доктору медичних наук І. М. Бойчук. Дисертантом самостійно проведено інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури за проблемою. Спільно з науковим керівником визначено методологічну побудову роботи, методику діагностики та обстеження хворих з амбліопією. Автором також самостійно проведено офтальмологічне обстеження пацієнтів.

Статистична обробка результатів досліджень, підготовка матеріалів для публікації та написання дисертаційної роботи проведено дисертантом сумісно зі ст.наук.співроб. Драгомирецькою О. О. Аналіз результатів дослідження, наукові положення дисертації і висновки сформульовано спільно з науковим керівником, д.мед.н. Бойчук І. М.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації повідомлені, розглянуті і обговорені на науково-практичній конференції сумісного засідання Європейської та всесвітньої Асоціації страбологів , віртуальна конференція, Париж, квітень 24-25, 2021р ; на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2021». 20-21 травня 2021. – Одеса.; на засіданні Спілки Європейських офтальмологів 15 з'їзд , Бірмінгем, 20-23 червня 2022р; на науково – практичній конференції Сучасні проблеми екологічної медицини 24-26 лютого 2022р., Київ.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, в тому числі 3 статті у наукових журналах і збірниках, рекомендованих ДАК України (з них 1 у міжнародному виданні), 4 – в матеріалах і тезах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів.

Структура та обсяг дисертації

Робота викладена українською мовою на 132 сторінках комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, чотирьох розділів власних досліджень,

висновків, списку використаних літературних джерел та 3 додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 9 таблицями та 14 рисунками, що розміщені по тексту. Список використаних джерел містить 225 найменувань і представлений на 25 сторінках.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» і була фрагментами науково-дослідної роботи: «Дослідити і визначити особливості порушень сенсомоторних механізмів бінокулярного зору у дітей, яким була проведена лазерна коагуляція з приводу прогресуючої ретинопатії новонароджених», 2020-2022рр., (№ держреєстрації 0119U101013), де автор був співвиконавцем.

Практичне значення отриманих результатів

1.Обґрунтовано застосування нейропротектора та ноотропа в комплексному лікуванні амбліопії. На підставі отримання об'єктивних даних стану спектру ритмів ЕЕГ після комплексного лікування про зменшення дисфункцій у 48% проти 57% випадків хворих на дисбінокулярну амбліопію та відновлення стереозору у 11,2% запропоновано включати ноотроп (пірацетам) в комплекс лікування дисбінокулярної амбліопії.

2.Отримані дані які свідчать, що проведений комплекс плеопто-ортоптичного лікування з використанням нейропротектора дозволив суттєво підвищити гостроту зору (на 0,4 у.о.), контрастну чутливість (на 1,3 бал.), поліпшити стереозір у хворих з рефракційною амбліопією (на 33,8%) та з дисбінокулярною амбліопією, також нормалізувати альфа-ритм у 68% хворих на рефракційну та у 49% хворих на дисбінокулярну амбліопію вказують на доцільність використання цих препаратів в комплексному лікуванні амбліопії.

3.Встановлено підвищення гостроти зору на 0,15 у.о. та покращення контрастної чутливості до $(2,8 \pm 0,4)$ балів після лікування порівняно з $(1,5 \pm$

0,7) балів до лікування в групі з використанням нейропротектора в комплексному лікуванні амбліопії в порівнянні з традиційним лікуванням.

4.Встановлено достовірне покращення зорових функцій (гостроти зору на 0,2 у.о. та контрастної чутливості на 0,37 бал) при використанні ноотропного препарату у комплексному лікуванні амбліопії у дітей в порівнянні з традиційним лікуванням.

5.Вперше виявлено позитивний вплив нейропротектора в комплексному лікуванні дітей з амбліопією, що виразився в нормалізації індексів ритмів спектра біоелектричної активності кори головного мозку в групі з використанням препарату - збільшення альфа індексу і його нормалізація у 73% дітей з рефракційною амбліопією і у 55% з дисбінокулярною амбліопією, зниження індексу дельта і тета хвиль - $58 \pm 9,6\%$ і $7,8 \pm 6,7\%$ у порівнянні з дітьми, які отримували традиційне лікування - 54% і 60 % випадках відповідно при дисбінокулярній та рефракційній амбліопії збільшення альфа індексу і його нормалізація у 41,6% дітей, зниження індексу дельта і тета хвиль - у 41,7% і 50% відповідно.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РЕФРАКЦІЙНУ ТА ДИСБІОКУЛЯРНУ АМБЛІОПІЮ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на амбліопію

Однією з частих причин слабобачення у дітей є амбліопія (Аветісов Е.С., 1968), яка визначається як оптично некориговане зниження гостроти зору за відсутності будь-яких видимих патологічних змін оптичних середовищ ока, сітківки та зорового нерва (Аветісов Е.С., 1968; Von Noorden G.K., 1967) [3,5,6,7,174].

Амбліопія – стан зорової системи, який останнім часом привертає дедалі більшу увагу офтальмологів, психологів, фізіологів, фізиків, математиків та інших. дослідників зору у зв'язку з пошуками обґрунтованих шляхів впливу на зорову систему з порушеними функціями. Незважаючи на численні роботи, присвячені цій проблемі, залишаються невирішеними питання щодо механізму порушення зорових функцій, структур зорової системи, відповідальних за ці порушення, лікувальних та профілактичних методів впливу та їх обґрунтування. [6,98].

Частота цієї патології за даними різних авторів становить від 1,6% до 12,9% серед причин зниження зору [1-5,35,187,141].

Амбліопією називають зниження зору (з оптимальною оптичною корекцією), яке пов'язані з органічними змінами очного яблука чи зорового шляху. [98,145]. Виникнення амбліопії пов'язують з недостатнім зоровим досвідом в ранньому дитячому віці внаслідок некоригованих аномалій рефракції [197], косоокості, порушення прозорості заломлюючих середовищ або інших станів, що порушують нормальне формування образів зовнішнього світу (Абрамов В.Г., 1993; 1968,1977). [1,2,6,98]. Амбліопічне око – око, яке не функціонує без будь-яких ознак структурних аномалій або очних

захворювань (Аветисов Е.С., 1968; Ciuffreda K.J., Levi D., Selenov A., 1991) [3,98]. Деякі автори в даний час відносять цей дефект швидше до синдрому, що включає підвищений поріг сприйняття контурів предметів, просторові спотворення, нестійку та неточну монокулярну фіксацію, слабку здатність очей до стеження, знижену контрастну чутливість, ослаблену акомодацию [76].

Частота цієї патології за даними різних авторів становить від 1,6% до 12,9% серед причин зниження зору [1-5,187,141].

Класичними причинами амбліопії є косоокість, анізетропія та депривація форменого зору. Кожен з них, як вважають, призводить до амбліопії за допомогою функціональних та морфологічних впливів на зорову кору та ядро латерального колінчастого тіла [174,118].

Крім ознаки стійкості фіксації, доцільно також враховувати топографічну ознаку і відповідно до цього підрозділяти нецентральну фіксацію на парафовеоларну, макулярну, парамаккулярну та периферичну. [3,5]

Залежно від рівня зниження гостроти зору розрізняють амбліопію слабкої (гострота зору 0,8 – 0,4), середньої (0,3 – 0,2), високої (0,1 – 0,05) і дуже високого ступеня (0,04 і нижче) [3,5,37,41,98].

Бойчук І.М. запропонувала класифікацію, засновану на функціональних особливостях роботи центральних (Р) та периферичних (М) відділів ретинокортикальних зв'язків (каналів) при різних видах амбліопії, що дозволяє більш точно діагностувати ступінь та переважання порушень просторового чи формового зору, сенсорних чи моторних механізмів порушень. Враховуючи патогенетичні ланки форм амбліопії, виділяють сенсорну (тип І), моторну (тип ІІІ) та змішану (тип ІІ) форми. [18,24,27].

Причина амбліопії, з погляду патогенезу, знаходиться в корі та зовнішніх колінчастих тілах. [6,98,118]. Проте питання залучення інших структур у патологічний процес, особливо сітківки, залишається дискусійним. Встановити відсутність чи наявність сітківки в

амблиопическом процесі дуже важливим, т.к. це впливає на лікування та прогноз [22]. Електрофізіологічні ранні дослідження остаточно не встановили факт залучення структур ока до амбліопічного процесу. [50,52]. Ці дослідження об'єднують останні дані ОКТ, що вивчало залучення сітківки до патологічного процесу [25,26,29,143,161].

Представляє науковий інтерес дослідження D.Hubel (1990), які багато в чому пояснюють етіопатогенез амбліопії. Автор здійснив численні експерименти з зорової депривації, дослівно «позбавлення зорового досвіду» у кішок та мавп. Його дослідження показали, що функціональні порушення у вигляді амбліопії відбуваються внаслідок неможливості отримувати сітківкою світло, що несе формену інформацію, а не внаслідок нестачі світла як кількісної характеристики. При цьому сітківка і всі зорові шляхи до кори потенційно готові сприймати форми, але форми і не надсилаються у вигляді інформації. Тому невиправданим слід вважати призначення повної оклюзії, що здійснюється світлонепроникною заслінкою. Якщо амбліопія викликається відсутністю форменого зору, немає потреби у цьому. Цілком достатнім буде використання у всіх випадках проводити оклюзію світлопроникними заслінками, що представляють нейтральні світлофільтри різної щільності, що знижують зір очей, що бачить, в потрібній мірі. Роботи Д.Хьюбела підтвердили оборотність зорової функції, порушеної при оклюзії ока, пов'язавши тривалість процесу з віковим періодом, що сформувало єдині підходи у процесі передапаратної підготовки пацієнта перед плеоптичним лікуванням [92].

Cuppers (1956 – 1961) [123]. вважає амбліопію з центральною та амбліопію з нецентральною фіксацією принципово різними за механізмом. Патогенетична основа амбліопії з правильною фіксацією – кіркове гальмування макулярного зору з різко вираженою скотою затримки. При розвитку амбліопії з ексцентричною фіксацією першому плані виступає зміна головного зорового напрямку та локалізації, а скотою затримки грає другорядну роль [2,5].

В основі амбліопії Abraham (1964) бачить пригнічення зорових вражень. При «пасивній» амбліопії (аметропічний тип) вихідний момент пригнічення – неможливість розвитку повної функції зорового апарату через відсутність корекції, надто пізнього коригування чи значних аномалій рефракції. При амбліопії з косоокістю вся суть у незгоді амбліопії через посередництво порушених бінокулярних зв'язків.[118]

Chavasse 1939 р розрізняє амбліопію затримки та амбліопію згасання. Перша зустрічається при косоокості і є результатом придушення зорових сприйняття відхиленого ока. Вона виникає в період формування макулярного зору – від народження до 6 років, і тому розвиток жовтої плями у відхиленому оці припиняється. При амбліопії згасання - від невживання втрачається гострота зору, що вже розвинулася[126]

Зниження гостроти зору при амбліопії більшою мірою пов'язане з центральною зоною сітківки, де знайшли малі (parvo) гангліозні клітини. Ikeda виявив їх також у парацентральної зоні, тоді як великі (magno) гангліозні клітини частіше зустрічаються у периферичній сітківці. Властивості клітин визначаються будовою їх рецептивних полів. Існує припущення, що фовеальні Р-нейрони не отримують адекватної стимуляції при амбліопії в сенситивний період розвитку, що призводить до функціональної дегенерації в шляхах, починаються ці порушення в гангліозних клітинах сітківки. Дослідження нейрофізіологів повідомляють, що Р-канал виробляє первинну обробку форми та кольору; М-відповідає за процеси руху та визначення глибини [19]. Роботами Н. Ikeda (1978, 1979) [141].показано, що при амбліопії має місце як патологічний функціональний стан сітківки, так і порушення зворотнього зв'язку між корою і зовнішніми колінчастими тілами. Передбачається участь різних ретинальних процесів у походженні амбліопії. При цьому не виключається наявність локальних патологічних процесів за участю гангліозних, амакринових клітин та біполярів. Р.А.Ібатуліним (1998), який виявив у межах нормальних значень асиметрію показників загальної та локальної ЕРГ між амбліопічним та

здоровим оком, висловлено припущення про те, що первинний дефект при амбліопії локалізується у сітківці [50]. Більшість авторів припускають, що рання локалізація нейрональної дисфункції при амбліопії знаходиться в області зорової кори VI, є вказівка в літературі на область IVc, де закінчуються аферентні волокна зовнішнього колінчастого тіла, а порушення в областях V4 і V8 призводять до погіршення сприйняття форми та кольору. Колірні та світлові шляхи розділені (Bradley A. et al., 1986). Корепанова О.А. із співавторами, Barnes, Li, Thompson повідомляють про морфологічні особливості нейротрофічного забезпечення латерального колінчастого тіла при розвитку амбліопії [98,113]. Lv, Zhang, Huang повідомляють про взаємозв'язок функціональних та структурних змін у потиличній часті кори та виникнення амбліопії [163]. Dumoulin, Li, Mansouri виявили незначні функціональні відмінності в кіркових центрах амбліопічного та парного ока [158].

Результати численних анатомічних та фізіологічних досліджень зорових шляхів, проведених у експериментальних тварин і людей, свідчать про виражені порушення кортикальної функції.

Зорові шляхи розвиваються від народження до 6-8 років. Протягом цього часу зорова система дуже чутлива до таких порушень, як форма депривації, оптичне дефокусування, неправильна позиція очей. До факторів ризику виникнення амбліопії відносять косоокість, ністагм, значні порушення рефракції, різні умови, що призводять до депривації. Іншими факторами ризику є недоношеність, низька вага дитини при народженні, ретинопатія недоношених, церебральний параліч, анізотропія, страбізм, уроджена катаракта. Дисбінокулярна амбліопія пов'язана з постійною односторонньою косоокістю [131,136,137]. Зорова система пригнічує або гальмує зображення ока, що косить, для позбавлення від диплопії. Це ненормальне бінокулярне гальмування є первинним механізмом, що визначає зниження зору. Можуть розвиватися сенсомоторні аномалії, такі як ексцентрична фіксація. [5,6,32,92,98]

Таким чином, виникнення амбліопії сприяють фактори: 1) депривація: двостороння депривація (наприклад, катаракта); виражена двостороння аметропія; ністагм; 2) депривація та порушення бінокулярних взаємодій (супресія): анізетропія; монокулярна депривація (наприклад, катаракта, птоз) [37]. Порушення зорових функцій в амбліопічних очах можуть мати нейроретинальне пояснення. Лемперт створив нове числове опис нейронних зв'язків клітин сітківки до площі обідка ДЗН, і показав, що в амбліопічних очах порівняно з їхніми парними очима зменшилася кількість нейронних зв'язків, що у свою чергу було нижчим, ніж у здорових очах. Lempert оцінив співвідношення площ сітківки та ДЗН в амбліопічних очах, виявив, що воно більше в амбліопічних очах порівняно з парними та здоровими очима [150-156].

Гострота зору залежить від нервових зв'язків ретинальних клітин. Сумація сигналів від відносно великих областей означає, що часткова їх втрата і отже гострота зору та ін функції будуть страждати. Гіпоплазія зорового нерва – непрогресуюча аномалія, що розвивається внаслідок пренатальних проблем [155]. Лемперт описує помітне зменшення площі диска зорового нерва на очах з дисбінокулярною амбліопією та гіперметропічною рефракцією порівняно з гіперметропічними очима без амбліопії та косоокості [152]. При цьому має місце ураження певної кількості спочатку сформованих аксонів, у той час як пізніші фактори вагітності можуть посилювати апоптоз і внаслідок цього зменшувати аксони зорового нерва. В результаті дослідження доведено, що амбліопічні та їхні парні очі мають зменшену площу країв зорового нерва, що веде до розширення ретинального рецепторного поля. Зменшення ретинальної відповіді на обох очах обумовлено відповідями поля зору [151] та ін дефіцитами в амбліопічних і парних здорових очах. Продемонстроване зменшення площі ДЗН та збільшення поля нейроретинальних рецепторів в амбліопічних та парних сусідніх очах у порівнянні з нормальною популяцією, підтверджує, що периферичні причини зорових дефектів зазвичай притаманні амбліопії

[156]. Амбліопічні та їхні парні очі порівняно з нормальними очима мають зменшену іннервацію у порівнянних областях сітківки. Ці зміни може бути наслідком переривання нервових волокон [63]. Huynh, Wang та ін. не виявили достовірних відмінностей диска зорового нерва на амбліопічному та парному очах [140], що спрямовує на необхідність вивчення ОКТ при амбліопії.

Провідна теорія представлена Yen та ін [194] передбачає, що нормальна постнатальна редукція (апоптоз) гангліозних клітин сітківки при амбліопії пригнічується, що призведе до збільшення вимірюваної товщини шару нервових волокон сітківки в очах амбліопічних. Однак, хоча деякі дослідження виявили збільшення товщини шару нервових волокон сітківки в амбліопічних очах [194, 107], інші не знайшли жодних суттєвих відмінностей [105]. Шар нервових волокон виникає з аксонів гангліонарних клітин. Певна кількість аксонів у сітківці зменшується протягом гестації. Встановлено, що ретинальні гангліонарні клітини можуть бути залучені до амбліопічного процесу. Внаслідок неадекватної стимуляції відбувається їх скорочення, і як наслідок зміна товщини шару нервових волокон. Також існують потенційно суперечливі теорії. В амбліопічних очах нейронні зв'язки знижені (менша кількість гангліозних клітин), тоді як амбліопія, здається, пов'язана з порушенням нормального постнатального апоптозу гангліозних клітин (більша кількість гангліозних клітин).

Цілком ймовірно, що амбліопія має кілька патогенетичних механізмів. Одна з гіпотез, що пояснює ці відмінності це та, що в амбліопічних очах збільшено кількість нефункціонуючих гангліозних клітин (що проявляється в потовщенні макулярної області), а зменшення функціональних нейронних зв'язків (зменшення площі нейроретинального обідка та збільшення площі сітківки щодо площі обідка диска), що призводить до зниження некоригованого зору.

1.2. Особливості дисбінокулярної амбліопії

Дисбінокулярна амбліопія – це амбліопія, яка з'являється внаслідок порушення бінокулярного зору і поділяється на амбліопію з правильною та

на амбліопію з неправильною фіксацією. Приналежність амбліопії до тієї чи іншої групи багато в чому визначає тактику лікування.

При амбліопії з правильною фіксацією око, що косить, при вимиканні другого ока здатне фіксувати об'єкт, що аналізується центральною ямкою жовтої плями. При амбліопії з неправильною фіксацією фіксування предмета відбувається так званою хибною макулою. Помилковою макулою може виявитися будь-яка точка сітківки, яка бере на себе функцію фіксації, так як при відхиленні ока роздратуванню постійно піддається одна й та ж ділянка сітківки. У результаті макула втрачає здатність до фіксації об'єктів, і в сітківці утворюється хибна точка фіксації. Цей вид амбліопії гірше і довше лікується і досить часто лікування неефективне.

За даними літератури автори виявили ексцентричну фіксацію в 44% з 433 пацієнти з амбліопією та косоокістю.[223] У анізотропів з амбліопією ексцентрична фіксація зустрічалася рідко, лише за винятком пацієнтів з мікротропією. Відповідно класифікації Бенгертера [28] фіксації при амбліопії виглядає наступним чином:

- I. Центральна фіксація
- II. Ексцентрична фіксація (не фовеолярна)
- III. Без фіксації

Нефовеолярну фіксацію можна розділити в залежності від зони сітківки на якому око ніби фіксує. Фіксація може бути парафовеолярною (прилегла до фовеолярного рефлексу), парафовеальний (зовні, але близько до фовеального рефлекса), або периферично ексцентрична (десь між краєм ямки і диском іноді навіть за межами диска). У пацієнтів з езотропією можна очікувати а назальний ексцентриситет, а у пацієнтів з екзотропією, тимчасовий ексцентриситет фіксації. Це насправді у більшості пацієнтів. Фіксація може бути стійка, або нестійка. Діапазон порушення зорової функції при дисбінокулярній амбліопії надзвичайно широкий і включає велику різноманітність сенсорних і рухових функцій і потребує різних методів лікування.

1.3. Стан контрастної чутливості при амбліопії

Контрастна чутливість (КЧ) – основна функція, яка порушена у пацієнтів із амбліопією і тому досить широко вивчається. Відомо, що зорова система у відповідності з концепцією частотної фільтрації, представлена у вигляді безлічі «вузьких» фільтрів (каналів), налаштованих на сприйняття різних просторових частот [109, 103, 119]. Фільтри (або канали) являють собою функціональні нейронні комплекси, які обробляють різні просторово-часові характеристики зорових стимулів. Контрастна чутливість пов'язана з просторовою сумациєю, тоді як гострота зору представляє тільки один рівень зорових функцій – розрізняючої здатності тестованого ока. У 1979 р. Hess R., Levi D. M. і Harwerth R. S. [120, 135, 136] за допомогою контрастних решіток різної просторової частоти виявили зниження контрастної чутливості амбліопічного ока при дисбінокулярній амбліопії.

Автори зазначили, що у хворих на амбліопію і косоокість може бути порушене сприйняття тільки високочастотних просторових контрастів, але є хворі і з одночасним порушенням сприйняття як високочастотних, так і низькочастотних контрастів. У амбліопії з косоокістю можлива нормалізація порогу контрастної чутливості в умовах зниженої освітленості, а при анізотропічній амбліопії цього не спостерігається. Leguire L. E. et al. (1991) [134] знайшли, що контрастна чутливість знижена не тільки на амбліопічному, але і на парному здоровому оці. При амбліопії з косоокістю функціональний дефект обмежується 20-30 градусами зорового поля. Причому контрастна чутливість більше знижена в назальній частині сітківки порівняно зі скроневою, а при анізотропічній амбліопії вона однаково знижена в обох частинах сітківки [135,136,137].

Ми вже раніше згадували, що в ході морфологічних і нейрофізіологічних досліджень були отримані дані про існування двох основних клітинних систем – магноцеллюлярної і парвоцеллюлярної систем латеральних колінчатих тіл [108, 128, 172, 133]. Зорова система містить різні

канали, кожен з яких має свою середню просторову частоту. Виходами цих каналів служать рецептивні поля нейронів зорової кори [109]. Чим вище частотне налаштування каналів, тим на меншій площі поля зору відбувається об'єднання просторово розподіленої інформації і тим менший розмір зображення, на який налаштовані механізми групування. Крупноклітинні (магноцеллюлярні) і дрібноклітинні (парвоцеллюлярні) канали, що беруть початок у сітківці з проекціями через латеральне колінчасте тіло таламуса до різних шарів зорової кори, є основними каналами, що забезпечують первинну фільтрацію зорової інформації, яку далі різним чином використовують нейрони дорзального і вентрального шляху [163]. З первинної зорової кори інформація надходить у двох основних напрямках: до тім'яної долі і потім до лобної долі, як дорсальний потік («де?»-функції) і до скроневої долі, як вентральний потік («що?»-функції). На всіх рівнях цих шляхів існують петлі зворотного зв'язку, тому зорові шляхи є «вулицею з двостороннім рухом». Взаємодія магно- і парвоклітинної систем на рівні лобної кори забезпечує впізнання об'єктів та прийняття рішення [107, 128, 161, 165].

Проміжні просторові частоти обробляються двома системами. Таким чином, просторові та часові характеристики парво- і магносистем доповнюють одна одну, охоплюючи більш широкий діапазон частот, ніж кожна окремо [50]. Парвоцеллюлярна система, чутлива до високих просторових частот, відповідає за центральне поле зору, магноцеллюлярна система, чутлива до низьких просторових частот, – за периферичний зір [144, 162, 169]. Нейрони магноцеллюлярної і парвоцеллюлярної систем володіють різною контрастною чутливістю [153, 127]. На низьких рівнях контрасту (до 16%) високу чутливість демонструють магноцеллюлярні нейрони. Парвоцеллюлярні нейрони активуються при досягненні контрасту близько 10% і продовжують відповідати аж до повного насичення [127]. Контрастна чутливість є одним із найважливіших параметрів зорової системи, що відображають її функціональний стан.

Контрастна чутливість визначає здатність людини сприймати деталі зображення з різними кутовими розмірами при різній відносній освітленості. Функція контрастної чутливості тісно пов'язана з поняттям гостроти зору. Візометрія вимірює величину переважно дрібних збудливих і гальмівних зон рецептивних полів нейронів, які хоч якоюсь мірою беруть участь у зоровому сприйнятті, а візоконтрастометрія досліджує чутливість безлічі нейронних структур із різними розмірами збудливих і гальмівних зон рецептивних полів [8]. Тому візоконтрастометрія дозволяє виявити патологію там, де візометрія не знаходить відхилень від норми. Результати візоконтрастометрії у багатьох випадках відображають різницю у стані зорової системи при одній і тій самій гостроті зору [8]. Було встановлено відсутність істотних відмінностей у контрастній чутливості до ахроматичних решіток різної частоти, при дисбінокулярній зокрема на решітки низької та середньої частоти, а іноді і на всі частоти.[118]

1.4. Стан оптичної когерентної томографії при амбліопії

З появою оптичної когерентної томографії були отримані перші відомості про морфоструктурні особливості сітківки та зорового нерва у пацієнтів з амбліопією [3,4,5]. Порушення зорових функцій в амбліопічних очах можуть мати нейроретинальне пояснення, тому можлива гострота зору залежить від особливостей нервових зв'язків ретинальних клітин. Фактичні дані щодо безпосереднього залучення сітківки до патологічного процесу при амбліопії суперечливі [11-19].

Більшість ОКТ-досліджень макули при амбліопії не встановили значних відмінностей між амбліопічним та ведучим здоровим оком. [25,26,153,154,161].

Існують останні дані про зв'язок ШНВ (вимірювань) з гостротою зору при амбліопії. Yen, Kowal, Wrong [148] показали зв'язок між ШНВ та гостротою зору у амбліопів. Yen et al виявили, що товщина ШНВ в

амбліопічних очах не пов'язана з гостротою зору. Kowal і Wornig порівняли макулярну товщину успішно- і неуспішно пролікованих амбліопічних очах, і повідомили про значно більш потовщену макулу тільки у тих пацієнтів, де лікування пацієнтів з амбліопією не призвело до підвищення гостроти зору. Це підтверджує, що ефективність лікування та знижена гострота зору при амбліопії може мати зв'язок із товщиною макули. Автори стверджують, що ОКТ може визначити тонкі зміни в макулі амбліопічних очей і внаслідок цього бути методом контролю і прогнозу під час лікування [161,195]. Однак цінність макулярної товщини може бути помилково знижена внаслідок парафовеолярної ексцентричної точки фіксації [19].

Відомо, що багато амбліопів мають парафовеолярну точку фіксації. Це означає, що амбліопічне око демонструє парафовеолярну фіксацію як при моно-, так і бінокулярному зорі. Коли вимірюється макулярна товщина за допомогою ОКТ, пацієнт фіксує погляд на фіксуючій точці, що світиться, яка проектується на фіксуючій ретинальній структурі. Проте ОКТ неспроможна визначити точку фіксації. І таким чином можна помилково оцінити товщину макули, вимірюючи парафовеолярну область сітківки при ексцентричній фіксації [147,150]. Ці обмеження ОКТ були вперше описані Wilkinson у критичному аналізі останніх робіт, які повідомляли про збільшення товщини макули в амбліопічних очах, щодо парних здорових очей. [189,194]. Таким чином, дослідження макулярної товщини, де присутність ексцентричної фіксації не було оцінено, мають істотний недолік. Тому неможливо визначити, чи існують анатомічні аномалії в макулі у цих пацієнтів.

Оптична когерентна томографія є відносно новою технологією, яка все частіше використовується в природних умовах, з високою роздільною здатністю, поперечного перерізу зображень сітківки та зорового нерва [51,63,173]. Її застосування було продемонстровано в дітей віком раннього віку [40,102,123,138,139,165]. Це дослідження вивчило зв'язок між товщиною макули та товщиною перипапільного шару нервових волокон сітківки при амбліопії у дітей віком від 6-12 років [183]. Виявлено, що у амбліопічних

очах стійке збільшення товщини фовеолярного мінімуму, ніж у парних очах [104]. Ці відмінності найбільше виражені у дітей 6-річного віку, ніж у 12-річних [140]. Внутрішнє кільце макулярне значно тонше у дітей з амбліопією. [105,110,117,122,188] Жодних істотних відмінностей у товщині зовнішніх макулярних кілець не було виявлено. Liu, Zhong, Zhou виявили потовщення фовеоли ($201,5 \pm 17,9$ нм) та макулярного кільця в діаметрі 1 мм ($226,9 \pm 11,4$ нм) на амбліопічних очах у дітей з анізотропічною амбліопією [162]. Також не було жодних суттєвих відмінностей між очима у товщині шару нервових волокон сітківки чи розміру загальної площі поперечного перерізу нервових волокон серед усіх дітей із односторонньою амбліопією.

Park KA, Park DY, Oh SY показали результати досліджень, що в амбліопічних очах макулярна область тонша у всіх секторах (назальному, темпоральному, верхньому та нижньому) порівняно з парними очима при анізотропічній амбліопії. Використовуючи спектральну тривимірну оптичну когерентну томографію, автори вказують на відмінності у товщині макулярної області у різних шарах сітківки [175].

Mehmet Ersin Oba, Gokhan Gulkilik показали, що центральна макулярна товщина тонша у дітей з дисбіокулярною амбліопією порівняно з парним оком [166].

Порівнюючи товщину фовеолярного мінімуму в уражених амбліопією очах зі здоровими очима у дітей без амбліопії, також виявлено значне потовщення. Нарешті, різниця між амбліопічним та неамбліопічним очима дітей з нелікованою амбліопією (товщина центру макули значно більша на амбліопічних очах, ніж у неамбліопічних парних очах) була більшою, ніж ця різниця у дітей з лікованою амбліопією. [188]. Зведені разом дані показують, що в амбліопічних очах сітківка макулярної області товща, ніж у парних чи здорових очах, а лікування амбліопії сприяє зменшенню товщини макули до розмірів, що й у парному оці.

Ботабекова Т.К., Куркамбекова Н.С. [28,29]. за допомогою ОСТ визначили, що за всіх видів амбліопії достовірно збільшення товщини

центральної зони сітківки, більш виражене при дисбінокулярній амбліопії. При обскураційній амбліопії відзначався паралелізм змін центральної зони та давності депривації. При рефракційної амбліопії, починаючи із середнього ступеня, спостерігається достовірне збільшення товщини центральної зони сітківки. При дисбінокулярній амбліопії середнього ступеня цей показник також зростає, але статистично недостовірно. При обскураційній амбліопії товщина центральної зони збільшується лише за високого ступеня. При всіх видах амбліопії з гіперметропічною рефракцією збільшення товщини центральної зони спостерігається зі зростанням ступеня гіперметропії. Виявлені особливості центральної зони мають певне, ще мало вивчене значення у розвитку та протягом амбліопії [29,30].

Середня товщина шару нервових волокон сітківки була більшою в амбліопічних, ніж у неамбліопічних очах у дітей зі слабким і високим ступенем амбліопії [188]. Altintas, Kее та ін [105,106,147,179] порівнювали товщини шару нервових волокон (з використанням ОСТ3000) між амбліопічними і нормальними парними очима про односторонню амбліопію при косоокості і не виявили суттєвих відмінностей. [117,169] вивчаючи дітей з переважно анізотропічною амбліопією, не виявили відмінностей по всіх параметрах (товщина шару нервових волокон на амбліопічних очах становила $105,5 \pm 14,0$ нм; на парних - 100 нм). Дане дослідження також не виявило суттєвих відмінностей у товщині шару нервових волокон між амбліопічними та нормальними парними очима, і між очима у дітей з і без амбліопії. На противагу вимірюванням макулярної товщини, вимірювання шару нервових волокон, не схильні до ефекту ексцентричної фіксації. Тому фіксує пацієнт фовеолярно або парафовеолярно, особливої ролі в оцінці товщини шару нервових волокон не зіграє [156]. Як і у випадках макули, результати ОКТ-досліджень товщини ШНВ при амбліопії залишаються неясними.

Так, Yen et al [194] виявили, що рефракційна (< 2 Д різниці між 2-ма очима) і анізотропічна (≥ 2 Д) амбліопії мають значно більш потовщений

перипапілярний шар ШНВ порівняно з парними здоровими очима. Ці відмінності, однак, не були виявлені у дослідженнях із страбологічною амбліопією. Автори цих досліджень стверджують, що процес постнатального зменшення гангліонарних клітин залежить від фокусування об'єктів. Ці знахідки підтверджуються ОКТ-дослідженнями, які повідомляють про відсутність значних відмінностей у товщині перипапілярного ШНВ між амбліопічними і парними здоровими очима зі страбологічною амбліопією, в дослідженнях Yoon et al [195], який повідомив про значне потовщення ШНВ у пацієнтів.

Однак слід зазначити, що Yen et al [194] виявили значне потовщення ШНВ у пацієнтів з рефракційною та анізотропічною амбліопіями щодо парних здорових очей. Результати досліджень показали, що товщина ШНВ може корелюватись (бути пов'язаною) з аксіальною довжиною або аномаліями рефракції [161,189]. На їх думку будь-які відмінності, які були визначені між страбологічними та анізотропічними амбліопіями можуть лише мати відношення до аномалій рефракції, а не до етіології та патофізіології амбліопії.

Salchow et al виявили, що рефракція очей пов'язана з товщиною ШНВ, так що міопи мають більш тонкий ШНВ та гіперметропи більш товстий ШНВ порівняно з еметропами. Схожі висновки були зроблені в дослідженнях Huynh et al [139], що вивчали товщину ШНВ у нормальних дітей віком від 6 років. Salchow et al виявили, що для кожної діоптрії при гіперметропії товщина ШНВ збільшується приблизно на 1,7 мкм. Подальші дослідження показали, що міопи не мали більш тонкого ШНВ порівняно з еметропами. Є й інші повідомлення, які вказали, що збільшення аксіальної довжини пов'язане з витонченням ШНВ [174,184,139,140].

Yen, Cheng та ін [194] досліджуючи дисбіокулярну та рефракційну амбліопію, виявили, що у дітей з рефракційною амбліопією середня товщина шару нервових волокон сітківки була значно більша в амбліопічних очах, ніж

у нормальних парних очах, але такої різниці у дітей з односторонньою амбліопією виявлено не було.

Quoc, Delepine відзначили потовщення макули та шару нервових волокон на амбліопічних очах у дітей з анізотропічною амбліопією і не виявили суттєвих відмінностей у дітей з дисбіокулярною амбліопією [178]. Atsushi Miki, Motohiro Shirakashi, досліджую параметри оптичної когерентної томографії у дітей з амбліопією та гіперметропічною рефракцією, виявили, що товщина шару нервових волокон амбліопічних очей трохи тонша порівняно з парними [170]. Al-Haddad, Mollayess, Cherfan відзначили незначне потовщення шару нервових волокон на амбліопічних очах з анізотропічною та дисбіокулярною амбліопією переважно за рахунок верхнього квадранта [26,107,140].

Рерка, Kraker та ін [179, 180] виявили, що у дітей з анізотропічною амбліопією середня товщина шару нервових волокон сітківки була більше в амбліопічних очах, ніж у нормальних парних очах.

Відмінності у товщині шару нервових волокон сітківки були значними після врахування різниці в ПЗО і тяжкості амбліопії [140]. У розрахунках, що враховують вік, стать, зростання, ПЗО, також не було ніяких істотних відмінностей у товщині шару нервових волокон сітківки та розмірах загальної площі поперечного перерізу нервових волокон між дітьми з і без амбліопії [188].

Вплив аномалій рефракції на товщину ШНВ також вивчено Atilla et al [109] з використанням ОКТ. Було встановлено, що патологія ШНВ, знайдена за допомогою ОКТ, у анізотропічних пацієнтах може бути артефактом аномалій рефракції. Yvette Besselink, Pauline Kok відзначають відсутність відмінностей між товщиною макули та шару нервових волокон амбліопічних та парних очей після вивчення взаємозв'язку з оптометричними показниками [196]. Таким чином, дані про стан ШНВ сітківки при амбліопії досить суперечливі.

Відповідно до електрофізіологічних досліджень і даних ОКТ у дослідженнях про залучення сітківки в амбліопічний процес також отримані конфліктні суперечливі дані.[124,111, 182]

Доступні дані за функціональними змінами сітківки, у тому числі про змінені рецептивні поля сітківки [112], електроретинографічні [108,191] та електроокулографічні аномалії [192], і збільшеність тривалості світлового рефлексу зіниці [146] вказують на функціональні зміни при амбліопії. Betul Sakmak Tugcu, Murat Kilic відзначають взаємозв'язок функціональних та структурних показників при амбліопії [116].

Клініцистами-офтальмологами встановлено при амбліопії зниження ряду функцій зорового аналізатора, таких як: зниження колбочкової чутливості, темної адаптації, мезопічної гостроти зору, критичної частоти злиття миготінь, кольорового зору амбліопічного ока, а також зміна ЕРГ на червоний колір; порушення рухів очей співдружних та/або мікрорухів [79,96,118,168,190]. За допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) та магнітно-ядерного резонансу підтверджено функціональні зміни в зорових шляхах осіб з амбліопією та доведено, що первинна зорова кора є місцем знаходження порушень при амбліопії [190,174, 118]. Зростання ПЗО, також не виявило істотних відмінностей у товщині шару нервових волокон сітківки та в розмірах загальної площі поперечного перерізу нервових волокон між дітьми з і без амбліопії [188]. Проте, досвід змушує продовжувати дослідження взаємозв'язку між ретинальною товщиною та амбліопією, т.к. цей зв'язок повинен мати вплив на лікування та прогноз зорових функцій при амбліопії [143]. Даних про зміну стану показників ОКТ після лікування амбліопії нами не знайдено.

1.5 Біоелектрична активність мозгу в нормі та при амбліопії

Нові відкриття в галузі електроенцефалографії (ЕЕГ), зроблені протягом кількох минулих десятиліть, суттєво змінили класичні уявлення, на

яких базувалося навчання психіатрів та неврологів у медичних школах. Згідно з класичними уявленнями, обробка інформації в людському мозку реалізується за рахунок імпульсної (спайкової) активності окремих нейронів. Осциляторна електрична активність (наприклад, ритми ЕЕГ) у гіршому випадку відкидалася та ігнорувалась, у кращому — вважалася фоновою активністю. Протягом останніх кількох років ситуація повільно змінюється.

1.5.1. Стан реакцій біопотенціалів мозку на функціональні проби в нормі і при амбліопії

Зорові викликані потенціали - це сумарна відповідь великих популяцій нейронів кори на синхронний потік імпульсів, що надходить до них і виникає під впливом аферентного подразника. ЗВП відображає активність сенсорних зорових шляхів, що починаються в сітківці і закінчуються в зоровій корі. Таким чином, патологія в будь-якому місці зорового шляху викликає зміну ЗВП.

Аналіз візуально-викликаних потенціалів електроенцефалограм (ЗВП) важливий для оцінки цілісності зорового шляху в цілому. Клінічно методика ЕЕГ із реєстрацією ЗВП використовується при обстеженні новонароджених дітей будь-якого віку, які не здатні контактувати з оператором, а також при наукових дослідженнях у тварин. Як основний критерій оцінки стану зорового аналізатора береться до уваги стан різних ритмічних компонентів, рівень придушення альфа-ритму (Зінченко В.П. та ін, 1975) [49]. Зорові викликані потенціали - це сумарна відповідь великих популяцій нейронів кори на синхронний потік імпульсів, що приходить до них, що виникає під впливом аферентного подразника. Ритмічна активність на електроенцефалограмі формується протягом перших трьох місяців життя. З сьомого місяця життя до 1 року на електроенцефалограмах формується альфа-ритм, поступово зменшується кількість δ -хвиль та θ -хвиль. До 12 міс. на електроенцефалограмі домінує повільний δ ритм (7-8,5 Гц), у невеликій кількості ще присутні α - та θ -хвилі. У віці 1 року до 7-8 років триває процес поступового витіснення повільних ритмів більш швидкими коливаннями

типу β і навіть формування - α - ритму. Після 8-ми років домінуючим на електроенцефалограмі стає α -ритм (Зенков Л.Р.) [55]. Але поява на ній груп θ - і δ коливань, що не перевищують по амплітуді фонові α -активності і не мають регулярного чи локального характеру, не слід розглядати як патологію (Галкіна Н.С., 1973) [40]. Остаточне формування нормального виду електроенцефалограм відбувається до 16-18 років. Після цього віку вона залишається стабільною протягом життя, якщо мозок не піддається будь-яким ушкодженням.

Встановлено, що α -ритм відбиває ступінь зрілості кіркових структур, (Nombela G.), [172]. Ступінь депресованості α -ритму при відкриванні та закриванні очей пов'язана зі станом налаштування окорухового апарату очей [40, 49,42]. θ - ритм пов'язаний із соматичними, сенсорними та руховими кірковими механізмами і дає реакцію на рухову активацію або тактильну стимуляцію, не змінюється при відкриванні та заплющуванні очей [8].

Поява патологічних θ - та δ хвиль обумовлена ураженням серединних структур мозку, такими як довгастий мозок, міст, середній мозок, таламус і гіпоталамус, а також у ряді випадків ураження деяких відділів медіобазальних утворень, що входять до так званої лімбічної системи (гіпокамп, мигдалина, орбітальна кора, передні відділи цингулярної звивини) і поперечної спайки мозку, що поєднує ці утворення, розташовані у двох півкулях [49,42].

Рівень синхронізації та когерентності ритмів правої та лівої півкуль на електроенцефалограмі визначає стан мозолистого тіла [42,49] та ретикулярної формації стовбура мозку [42]. При цьому неспецифічні ядра таламуса беруть участь у синхронізації активності електроенцефалограм, а ретикулярна формація мозкового стовбура – у механізмі десинхронізації. Функціональні взаємини між цими системами полягають у тому, що імпульси ретикулярної формації пригнічують діяльність синхронізуючого механізму неспецифічних ядер таламуса.

Традиційно для діагностики рівня та характеру ураження ЦНС використовують дані ЕГГ із функціональними навантаженнями [8, 42,49]. До функціональним навантаженням відносяться: проба із закриванням та відкриванням очей; фотостимуляція поодиноким стимулом; ритмічна фотостимуляція (РФС) уривчастим світлом різної частоти світлових миготінь за допомогою газорозрядної імпульсної лампи, при яких тривалість світлового спалаху не більше 50 мс; проба з гіпервентиляцією; реєстрація зорових викликаних потенціалів (ЗВП) у відповідь на структурований (шаховий) патерн.

Проба із закриванням та відкриванням обох очей одночасно або правого та лівого ока по чергово, фотостимуляція одиночним світловим імпульсом обох очей або кожного по черзі дозволяють виявити вплив світлової аферентації на біоелектричну активність мозку. У нормі при світловій стимуляції ока виникає блокада або депресія ритму на електроенцефалограмі в потиличних областях. Слід зазначити, що при блокаді α -ритму спонтанні ритми мозку повністю не зникають: відбувається лише заміна активності з частотою (8-13) Гц вищими або нижчими частотами. Встановлено, що ступінь блокади α -ритму при попаданні світла на око чи очі залежить, перш за все, від стану підкіркових окорухових структур та незначною мірою від стану сенсорної системи зорового аналізатора. При цьому депресія альфа-ритму може спостерігатися протягом усього періоду відкривання або стимуляції ока або тільки в короткий відрізок часу зі швидким відновленням залежно від переважання активуючого або синхронізуючого тону підкорково-стволових структур [33]. Отже, за ступенем пригнічення альфа-ритму при світловій стимуляції ока чи очей можна будувати висновки про стан підкіркових відділів окорухового апарату. Роздратування очей чи ока серією спалахів світла заданої частоти при ритмічній фотостимуляції (РФС) застосовується з метою оцінки здатності кори мозку відтворювати ритм зовнішніх подразнень. За цією реакцією судять про зрілість таламо-кортикальних зв'язків. У нормі реакція на

ритмічну фотостимуляцію, залежно від стану таламічних структур та мезенцефальної ретикулярної формації стовбура, може бути різною: депресія ритму, короточасна депресія фонового альфа-ритму з подальшим його відновленням (пов'язана з перебудовою активності нейронів кори), реакція засвоєння ритму в тому чи іншому діапазоні частот (пов'язана) ретикулярної формації стовбура), подразнення вищезгаданих структур призводить до чіткого посилення активності, що нав'язується (Новікова Л.А. з співавт., 1976) [66]. В нормі зазвичай засвоєння ритму фотостимуляції відзначається в діапазоні частот, близьких до власних ритмів електроенцефалограми і пояснюється резонансними явищами ЦНС (Basar M., 1976), [114]. Засвоєння ритму в широкому діапазоні частот говорить про дисфункцію РФ і часто зустрічається при черепно-мозковій травмі, нейроінфекції, вертебро - базиллярної недостатності, вегето-судинних дисфункціях. Встановлено, що частота засвоєння ритму при світловій стимуляції збільшується з віком.

О.М. Добромислов (1978)[43].встановив, що у дітей з дисбінокулярною амбліопією та косоокістю є амплітудна асиметрія альфа – ритму між півкулями. У хворих при гостроті зору менше 0,1 альфа – ритм відсутній. Автор не знайшов відмінностей в електроенцефалограмах хворих на альтерную та паралітичну косоокість. Е.С.Аветісов із співавт. (1976, 1977) [3,5,7] встановив, що з неакомодаційному косоокості патологічні електроенцефалограми зустрічаються у 82,2% випадків. Автори відзначили зміни конфігурації альфа-ритму та поява патологічних хвиль дельта- та тета-ритмів у 91 пацієнта зі 110, що свідчило про ураження стовбурових та базально-мостових структур. Однак автори не вказали: чи були серед обстежуваних діти з амбліопією.

Л.А.Дубовська (1997) [44] у 50% дітей з односторонньою амбліопією, у яких лікування було неефективним, виявила порушення конфігурації ПЗВП, зниження амплітуди, збільшення позитивного компонента Р100 у 5 разів, латентність понад 9мс. Автор вважає, що вищезгадані зміни параметрів ПЗВП свідчать про органічне порушення зорового аналізатора.

Вказані вище автори більше цікавилися станом потиличних коркових центрів при амбліопії. Електроенцефалографічні ознаки порушення підкіркових структур мозку, пов'язаних із моторним апаратом зорового аналізатора, при амбліопії не вивчалися. Тим часом для зорового сприйняття моторні компоненти зору мають таке ж велике значення, як і сенсорні. [118]. Проба послідовного відкривання очей у монокулярному режимі може слугувати як показник стану прехиазмального рівня проведення імпульсів (рекомендації ISCEV, 1996); а реакція на ритмічну фотостимуляцію в частотному режимі 10Гц (реакція засвоєння ритму, РУР) – як показник зрілості кіркових нейронів. Робота таламо-кортикального реле може бути оцінено за РУР у монокулярному та бінокулярному режимі із заплющеними очима для виключення впливу ретикулярної формації. При цьому оцінка когерентності (синхронія) в симетричних відведеннях ЕЕГ (Fp2 - F4 - Fp1 - F3; F4 - C4 - F3 - C3; C4-P4 - C3-P3; P4-O2-P3-O1) може бути проведена з метою виявлення порушення зв'язку через мозолисте тіло [8,42,49,].

1.5.1.Спектральні особливості ЕЕГ.

Важливо, що різні ритми ЕЕГ відбивають різні механізми біоелектричної активності мозку. Альфа-ритми відбивають стан таламочоркових шляхів. Середньо-лобовий тета-ритм відбиває функціонування лімбічної системи. Бета-ритми більш локальні та відображають стан локальних кіркових областей. Спектр потужності ЕЕГ, де за потужність прийнято вважати квадрат амплітуди хвилі, прив'язаний до тимчасового відрізка, в якому виконано вимір, відповідає епосі аналізу.Значення потужності виражаються як показники мкВ^2 чи $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$. Перший показник відбиває «сумарну потужність» якогось діапазону, другий — прив'язаний до конкретних частот.

За вибрану епоху аналізу проводиться розрахунок загальної потужності спектра з усього обраного діапазону (наприклад, від 0,5 до 35 Гц). Для кожного частотного діапазону (дельта, тета, альфа, бета) розраховується потужність діапазону, яка може бути виражена в абсолютних величинах

потужності (μV^2) або відносних - як частка (в %) від загальної потужності спектру.

Що стосується ролі спектрального аналізу в оцінці активності хвиль дельта-і тета-діапазонів, то вона нижча, ніж альфа-активності, хоча значущість її не менша. Для цих видів біоелектричної активності суттєвими характеристиками візуальної оцінки є їх локалізація, поширеність, стійкість від епохи до епохи. Особливо це стосується тета-діапазону, враховуючи високу участь цих хвиль у формуванні спалахів амплітудно-частотні характеристики ЕЕГ є найбільш інформативними для дослідження поточного функціонального стану ЦНС.

Спектральні характеристики ЕЕГ піддаються математичній та статистичній обробці та потенційно можуть дати ефективні методи аналізу ЕЕГ, які неможливо отримати за традиційними методиками.

Частотний аналіз передбачає вивчення розподілу будь-якого параметра ЕЕГ залежно від частоти. Насамперед інтерес становить потужність для частотних складових ЕЕГ. Для вимірювання потужності в заданій частотній смузі у часовій області необхідно відфільтрувати досить велику ділянку ЕЕГ та обчислити середній квадрат значень амплітуди ЕЕГ. Таким чином, отримуємо потужність ЕЕГ (мікрівольти у квадраті) на заданому діапазоні частот, середня амплітуда обчислюється через квадратний корінь від потужності. Сукупність значень обчислених таким чином амплітуди та потужності для всього частотного діапазону утворює амплітудний спектр та спектр потужності відповідно. Для безперервного (аналогового) сигналу можна отримати безперервний спектр значень амплітуди, у цьому випадку обчислюється спектральна густина потужності з розмірністю мікрівольт у квадраті/Герц, а потужність на заданому діапазоні обчислюється через інтегрування спектральної густини потужності в заданих частотних межах. До широкого впровадження комп'ютерів використовують аналогове обладнання[42,49].

Ритми ЕЕГ у діапазоні частот від 0 до 70 Гц охоплюють кілька категорій електричних явищ, що реєструються від скальпу. Ці біоелектричні явища традиційно поділені на такі типи: зрушення DC-потенціалів, декасекундні коливання та повільні хвилі, дельта-, тета-, альфа- та бета-ритми ЕЕГ (приклади конфігурації ритмів наведені на рис. 1. Тут необхідно підкреслити, що поняття ритму передбачає, що ритм є регулярними змінами електричного потенціалу, вимірюного електродами від скальпу. Якщо до запису ЕЕГ, що містить ритми, застосовується перетворення Фур'є або хвильове (wavelet) перетворення, ці ритми виявляються у відповідних спектрах, рис2.

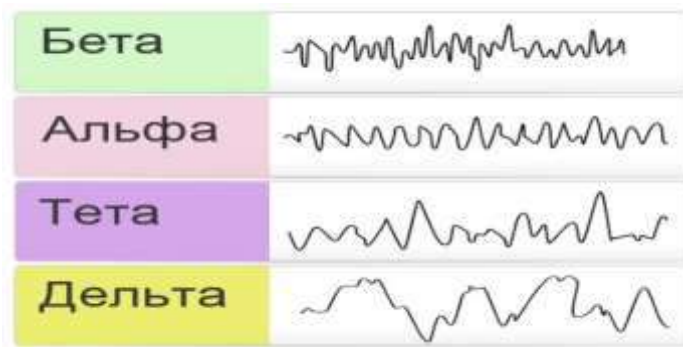


Рис.1.1 Ритми ЕЕГ

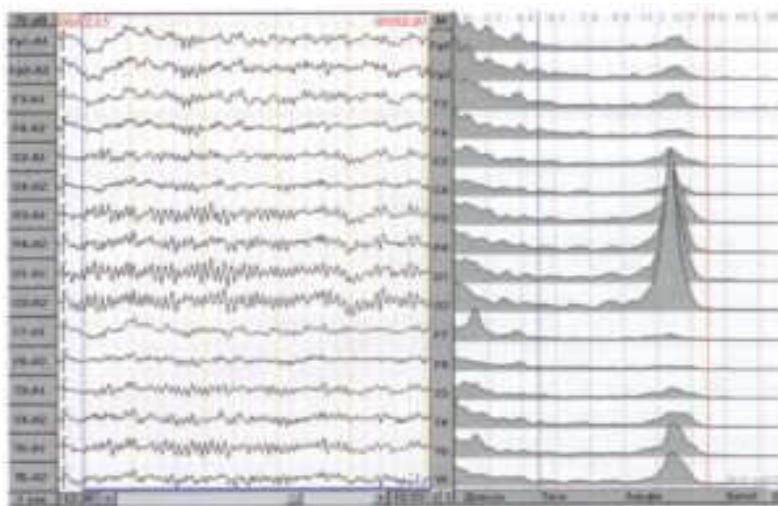


Рис. 1.2. Спектр ЕЕГ у формі піків в кожному відведенні у формі піків.

Дельта-ритми охоплюють діапазон частот від 1 до 4 Гц, тета-ритми – 4-8 Гц, альфа-ритми – 8-13 Гц та бета-ритми мають частоту вище 13 Гц. Тета-, альфа- і бета-ритми присутні в нормальній ЕЕГ, реєструються в стані спокою (з заплющеними або відкритими очима) та в умовах вирішення різних

завдань. Дельта-ритми у нормальному мозку виражені на спектрограмах у формі піків лише під час стану глибокого сну. У нормі частота ритму в обох півкулях має бути ідентичною в один і той самий момент часу. Допустима різниця в амплітуді не перевищує 30%.

Хоча основні ритми ЕЕГ відомі з часу Бергера (кінець 1920-х), їх нейрофізіологічні основи починають з'ясовуватися лише нещодавно, починаючи з 1980-х років.

Треба підкреслити, що ЕЕГ – це чутливий маркер стану людини: ритми ЕЕГ суттєво змінюються, коли людина засинає та переходить від однієї стадії сну до іншої. Під час неспання ритми можуть визначати міру реакції мозку різні психологічні завдання. Нормативні бази даних можуть допомогти електроенцефалографістові виявити аномальні патерни та оцінити рівень статистичної значущості відхилення від норми для кожної людини, що досліджується. Просторова локалізація генераторів ритмів ЕЕГ може бути оцінена різними методами, такими як дипольна апроксимація або електромагнітна томографія низької роздільної здатності (LORETA) [49].

Під час оцінки показників ритмів електроенцефалограм необхідно враховувати вік обстежуваного. Електроенцефалограма новонароджених у зв'язку з незрілістю різних відділів зорового аналізатора (недорозвинення сітківки, низька мієлінізація аксонів нейронів зорових шляхів, незрілість медіаторних систем, недосконалість міжядерних і кірково-підкіркових функціональних зв'язків, незрілість клітин НКТ і кори головного мозку) значно відрізняється від такої у дорослого [40,66]. Ритмічна активність на електроенцефалограмах формується протягом перших трьох місяців життя. Із сьомого місяця життя до 1 року на електроенцефалограмах формується альфа-ритм, поступово зменшується кількість α -хвиль і θ -хвиль. До 12 міс. на електроенцефалограмі домінує повільний δ -ритм (7-8,5 Гц), у невеликій кількості ще присутні - і θ -хвилі. У віці 1 року до 7-8 років триває процес поступового витіснення повільних ритмів швидшими коливаннями типу α , а також формування - α - ритму. Після 8-ми років домінуючим на

електроенцефалограмі стає α -ритм (Зенков Л.Р.) [49]. Але появу на ній груп θ і δ -коливань, які не перевищують за амплітудою фонові -активності та не мають регулярного або локального характеру, не слід розглядати як патологію (Галкіна Н.С., 1973) [40]. Остаточне формування нормального вигляду електроенцефалограми відбувається до 16-18 років. Після цього віку вона залишається стабільною протягом життя, якщо мозок не зазнає якихось пошкоджень.

Встановлено, що альфа – ритм, як вже згадувалось вище, відображає ступінь зрілості кіркових структур, (Nombela G.), [172]. Ступінь депресованості альфа – ритму(α) під час відкривання і закривання очей пов'язаний зі станом налаштування окорухового апарату очей [8,49,42,66]. Бета – ритм (β) пов'язаний із соматичними, сенсорними та руховими корковими механізмами і дає реакцію на рухову активацію або тактильну стимуляцію, не змінюється під час відкривання та закривання очей [8].

Поява патологічних - δ -хвиль зумовлена ураженням серединних структур мозку, такими як довгастий мозок, міст, середній мозок, таламус і гіпоталамус, а також у низці випадків ураження деяких відділів медіобазальних утворень, що входять до так званої лімбічної системи (гіпокамп, мигдалина, орбітальна кора, передні відділи цингулярної звивини) і поперечної спайки мозку, що об'єднує ці утворення, розташовані у двох півкулях [42,49].

Рівень синхронізації та когерентності ритмів правої та лівої півкуль на електроенцефалограмі визначає стан мозолистого тіла [42,49] і ретикулярної формації стовбура мозку [49]. При цьому неспецифічні ядра таламуса беруть участь у синхронізації активності електроенцефалограм, а ретикулярна формація мозкового стовбура - у механізмі десинхронізації. Функціональні взаємовідносини між цими системами полягають у тому, що імпульси ретикулярної формації пригнічують діяльність синхронізуючого механізму неспецифічних ядер таламуса.

Традиційно для діагностики рівня та характеру ураження ЦНС використовують дані ЕЕГ з функціональними навантаженнями [8, 4,2,66]. До функціональних навантажень належать: проба із закриванням і відкриванням очей; фотостимуляція одиночним стимулом; ритмічна фотостимуляція (РФС) переривчастим світлом різної частоти світлових миготливостей за допомогою газорозрядної імпульсної лампи, за якої тривалість світлового спалаху не більша за 50 мс; проба з гіпервентиляцією; реєстрація зорових викликаних потенціалів (ЗВП) у відповідь на структурований (шаховий) патерн.

Проба із закриванням і відкриванням обох очей одночасно або правого і лівого ока по черзі, фотостимуляція одиночним світловим імпульсом обох очей або кожного по черзі дають змогу виявити вплив світлової аферентації на біоелектричну активність мозку. У нормі при світловій стимуляції ока виникає блокада або депресія - ритму на електроенцефалограмі в потиличних ділянках. Слід зазначити, що в разі блокади - ритму спонтанні ритми мозку повністю не зникають: відбувається лише заміна активності з частотою (8-13) Гц вищими або нижчими частотами. Встановлено, що ступінь блокади - ритму під час потрапляння світла на око або очі залежить насамперед від стану підкіркових окорухових структур і незначною мірою від стану сенсорної системи зорового аналізатора. При цьому депресія альфа-ритму може спостерігатися впродовж усього періоду відкривання або стимуляції ока або тільки в короткий відрізок часу зі швидким відновленням залежно від переважання або активувального, або синхронізувального тону підкіркових стовбурових структур [49]. Отже, за ступенем придушення альфа-ритму під час світлової стимуляції ока або очей можна судити про стан підкіркових відділів окорухового апарату.

Подразнення очей або ока серією спалахів світла заданої частоти під час ритмічної фотостимуляції (РФС) застосовується для оцінки здатності кори головного мозку відтворювати ритм зовнішніх подразнень. За цією реакцією судять про зрілість таламо-кортикальних зв'язків. У нормі реакція

на ритмічну фотостимуляцію, залежно від стану таламічних структур і мезенцефальної ретикулярної формації стовбура, може бути різною: депресія ритму, короткочасна депресія фонового альфа-ритму з подальшим його відновленням (пов'язана з перебудовою активності нейронів кори), реакція засвоєння ритму в тому чи іншому діапазоні частот (пов'язана з активацією ретикулярної формації стовбура), подразнення фотостимуляції відзначається в діапазоні частот, близьких до власних ритмів електроенцефалограми, і пояснюється резонансними явищами в ЦНС (Basar M., 1976), [114]. Засвоєння ритму в широкому діапазоні частот свідчить про дисфункцію РФ і часто трапляється за черепно-мозкової травми, нейроінфекції, вертебро-базиллярної недостатності, вегето-судинних дисфункцій. Встановлено, що частота засвоєння ритму при світловій стимуляції зростає з віком.

Аналіз зорово-викликаних потенціалів електроенцефалограм (ЗВП) важливий для оцінки цілісності зорового шляху в цілому. Клінічно методику ЕЕГ з реєстрацією ЗВП використовують під час обстеження новонароджених дітей будь-якого віку, які не здатні контактувати з дослідником, а також під час наукових досліджень у тварин. Як основний критерій оцінки стану зорового аналізатора беруть до уваги стан різних ритмічних компонентів, рівень придушення альфа-ритму [42,49]. Усе вищезазначене свідчить про те, що, зіставляючи дані електроенцефалограм під час функціональних проб, можна не тільки оцінити стан центрального відділу зорового аналізатора загалом, а й з достатньою точністю встановити характер (функціональний або структурний) ураження ЦНС, локалізувати його місце перебування (кіркові ділянки, підкіркові або зв'язувальні їхні структури).

Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний зі зміною функції коркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм амбліопів давно привертало до себе увагу офтальмологів. У роботах радянських офтальмологів 70-80 рр.[43,100] вивчено особливості α -ритму за косоокості, виявлено міжпівкульну асиметрію. Н.І.Шибінська (1975) [100], вивчаючи дітей з косоокістю, виявила

в 75% випадків ознаки стовбурових порушень на електроенцефалограмах, а також у мезодіенцефальній зоні в 17 із 23 хворих. О.М. Добромислов (1978) [43]. встановив, що в дітей із дисбінокулярною амбліопією та косоокістю є амплітудна асиметрія альфа - ритму між півкулями. У хворих за гостроти зору менше 0,1 альфа-ритм відсутній. Автор не знайшов відмінностей в електроенцефалограмах хворих на альтерную та паралітичну косоокість. Е.С.Аветисов зі співавт. (1976, 1977) [3,5] встановив, що за неакомодаційної косоокості патологічні електроенцефалограми трапляються у 82,2% випадків. Автори відзначили зміни конфігурації альфа-ритму і появу патологічних хвиль дельта- і тета-ритмів у 91 пацієнта зі 110, що свідчило про ураження стовбурових і базально-мостових структур. Однак автори не вказали: чи були серед обстежуваних діти з амбліопією.

У наступних роботах (Шамшинова А.М. зі співавт., 1995, 2000; Зісліна Н.Н., 1986; Дубовська Л.А., 1997 та ін.) [96,97,98,99,50, 44] увага була зосереджена на відмінностях у реакції біопотенціалів мозку, зокрема первинної зорової кори (поле Бродмана 17), на спалах і зоровий реверсивний патерн у пацієнтів з амбліопією та захворюваннями сітківки і зорового нерва. Були встановлені параметри конфігурації, латентності, виявлені відмінності амплітуди викликаних потенціалів і їхня прогностична цінність у процесі лікування. Так, за амбліопії залежно від ступеня авторами встановлено спрощення конфігурації патерн-викликаних потенціалів (ПВВП), зниження амплітуди і збільшення латентності їхніх основних піків. Л.А.Дубовська (1997) [44]. у 50% дітей з односторонньою амбліопією, у яких лікування було неефективним, виявила порушення конфігурації ПЗВП, зниження амплітуди, збільшення позитивного компонента P100 у 5 разів, латентність понад 9мс. Авторка вважає, що вищеназвані зміни параметрів ПЗВП свідчать про органічне ураження зорового аналізатора.

А.М.Шамшинова зі співавт. (1995,1999) [109,110]., Зісліна М.М. (1986) [60], застосували метод ПЗВП (паттерн зоровий викликаний потенціал) і топографічного картування ЗВП, та аналізуючи ВП електроенцефалограми у

потиличних відведеннях, показали, що за рефракційної та дисбінокулярної амбліопії спостерігається нормальний компонентний склад ЗВП і чітка відмінність конфігурації ЗВП на світловий і структурований стимули. На думку авторів, це свідчить про збережену реактивність системи, що забезпечує аналіз форми. Автори вважають, що виявлені особливості ЗВП за обскураційної амбліопії, мабуть, відображають недорозвинення системи внутрішньокортикальних зв'язків, що забезпечують аналіз форми зображення. Відзначено також знижену збудливість коркових нейронів і уповільнення проведення зорової інформації в зорові шляхи. Різниця в амплітудних показниках демонструє зменшення кількості нейронів у корі, які відреагували.

У доступній нам зарубіжній літературі ми знайшли тільки поодинокі повідомлення, присвячені електроенцефалографічним дослідженням при амбліопії, в яких констатовано факти недорозвинення зорового аналізатора: збільшення латентності ЗВП та амплітудні відмінності в потиличних відведеннях з боку амбліопічного ока - підвищення амплітуди ЗВП, зокрема, компонента P100 [108]. У роботі Orel-Bixler D.A. [174] показано зниження амплітуди ЗВП у дітей на пред'явлення контрастних решіток високої просторової частоти з боку амбліопічного ока. Однак, вплив лікування на стан ЕЕГ при амбліопії автори не проводили.

1.6 Сучасні методи лікування амбліопії

Метою лікування амбліопії є досягнення нормального та однакового, одночасного зору в обох очах, а також відновлення правильної фіксації та паралельного положення очей, а також гарного сприйняття просторової глибини. [1,3,11,20,21,28,36,59,80]. Сучасні принципи лікування амбліопії такі: усунення, якщо можливо, будь-якої перешкоди нормальному баченню – відновлення прозорості оптичних середовищ, усунення косоокості; призначення оптимальної корекції аномалій рефракції [32,34,55]; виконання

фоторефрактивної кератектомії в деяких випадках [177]; застосування пристроїв для повного використання амбліопічного ока або примусове використання амбліопічного ока при обмеженні використання кращого ока [5,13-16,23,72,73,77,94,95,187,172]. Методи лікування, що входять до комплексної методики, умовно поділяються на основні та допоміжні (Аветісов Е.С, 2005) [7]. Перші спрямовані на виправлення зорової фіксації та підвищення гостроти зору, другі створюють умови для застосування основних способів лікування або покращують та закріплюють його результати. До основних способів лікування амбліопії відносяться: пряма оклюзія, пеналізація, лікування з використанням негативного послідовного образу, локальне сліпуче подразнення сітківки світлом; до допоміжних – зворотна оклюзія, загальне роздратування сітківки світлом, вправи з використанням феномену Гайдінгера, тренування зору амбліопічного ока за принципом подібності, вправи щодо визначення локалізації та подолання труднощів роздільного бачення [3,5,31,46-47].

Найстарішими, простими та традиційними методами лікування амбліопії є пряма оклюзія та пеналізація [36,115,127,160,186]. Принцип пеналізації полягає у створенні у хворого на штучну анізотропію таким чином, щоб зір ведучого ока погіршився до величини нижче гостроти зору амбліопічного ока. [31,32,159] Пеналізація найбільш ефективна в період, коли у дитини ще немає серйозних сенсорних порушень у зоровій системі, тобто у віці 3-4 років [118,120, 174]. За наявності ексцентричної фіксації вона є неефективною. Нині пеналізація рідко застосовується [129]. В останні роки успішно використовуються комп'ютерні програми, що підвищують працездатність зорового аналізатора за рахунок осмисленого рішення пацієнтом зорових завдань, що пред'являються [44,70,75,130]. За даними І.М. Бойчук та співавт., розроблений комплекс стереовправ на комп'ютері сприяє підвищенню гостроти зору амбліопічного ока в середньому на 0,35 у хворих з дисбінокулярною амбліопією та центральною фіксацією, дозволяє відновити бінокулярний характер зору у 40 % хворих. [20,21,22]. Можливість за

допомогою комп'ютерних програм здійснювати процес в ігровій формі є перевагою методу лікування у дітей.

Комплексне лікування амбліопії, включаючи застосування плеоптики, лазерстимуляції, електростимуляції окорухових м'язів [20,43,53,61,84,85,87], бінокулярної фотостимуляції [57,58], фонові стимуляції [91], фосфен-терапії у поєднанні з медикаментозними та оптичними методами лікування дозволяють активно впливати на покращення стану зорового аналізатора. [16,53,66,68,72-74,78,94,95,103]. Застосування диференційованої електростимуляції окорухових м'язів амплітуда фузії побільшало, збільшення гостроти зору до 0,3-0,8 вдалося отримати в 41,6% порівняно з 21,6% при традиційній електростимуляції. [20,21]

Позняк Н.І. із співавторами застосували для лікування амбліопії ретинальний фотостимулятор. Селективне низькоінтенсивне випромінювання призводить до підвищення гостроти зору у пацієнтів з рефракційною амбліопією у 77,8 % випадків. [72,73]

Враховуючи порушення мікрогемодинаміки амбліопічного ока та головного мозку у хворих на амбліопію одним із методів у комплексі плеоптоортоптичної терапії дітей, є медикаментозне лікування, застосування ноотропних препаратів, ангіопротекторів, антиоксидантів [45-47,69,141,181,187].

При амбліопії мають місце порушення кровотоку в амбліопічному оці та в басейні вертебро-базиллярних артерій, ступінь виразності яких залежить від виду амбліопії та гостроти зору. Це може бути обумовлено зниженням зорових функцій у відповідь на гальмування процесів проведення зорово-нервового імпульсу, а також відображати морфо-функціональні порушення в ретино-кортикальних каналах, що посилюють перебіг амбліопії та перешкоджають її лікуванню. Препарат пікамілон, завдяки вазоактивним властивостям, позитивно впливає на гемодинаміку очей, збільшуючи в середньому показник реографічного коефіцієнта на 26%, пульсовий об'єм

кровотоку на 15%, хвилинний об'єм кровотоку на 21% і може бути рекомендований до застосування у дітей з амбліопією. [46-48].

Петруня А.М., Лупир С.А. використовували комп'ютерні програми та препарат ноотропіл в комплексному лікуванні, що призвело до покращення обмінних процесів у зорових відділах кори головного мозку та підвищенню гостроти зору [79].

Завгородня Н.Г., Цибульська Т.Є. [46-48] провели аналіз ефективності лікування дітей з різними видами амбліопії та показали, що комплексне лікування з використанням відео-комп'ютерного аутотренінгу та препарату пікамонію призводить до більш високих функціональних результатів. Віддаючи перевагу даній методиці лікування, є одночасний вплив на різні ланки патогенезу амбліопії: метод відео-комп'ютерного аутотренінгу відновлює ретинокортикальні зв'язки в амбліопічному оці, паралельно в значною мірою покращуючи функцію акомодатії, регуляцію якої вказаний в корекції. Пікамонію як препарат полімодальної дії, не тільки покращує метаболічні процеси в тканинах сітківки та мозку, а й відновлює іннервацію м'язового тонуусу циліарного м'яза. Все це значно підвищує акомодативну функцію, покращує процеси провідності зорового імпульсу в зорово-нервовому аналізаторі та дає стабільні результати у віддаленому періоді спостереження [45].

Смирнова Ю.В. з співавторами застосовували в комплексному лікуванні препарат мексидол, дія якого заснована на поєднанні метаболічного, ноотропного, антиоксидантного ефектів [83].

В результаті проведеного плеоптичного лікування у поєднанні з препаратом «Фезам» відзначалося підвищення гостроти зору, покращення кровотоку в очній артерії, збільшення амплітуди Р-100 та зменшення латентності Р-100. Отримані дані дозволяють вважати, що включення препарату «Фезам» до курсу плеоптичного лікування підвищує його ефективність і може бути рекомендовано при комплексному лікуванні амбліопії у дітей, починаючи з п'ятирічного віку. (Лук'янова А.А, Замаєва

Л.В. 2006) [62] Т.Є Цибульська запропонувала застосовувати вазо активні та ноотропні препарати та «Амбліокор »для лікування амбліопії залежно від стану гемодинаміки ока та довела її ефективність.

Азнаурян І.Е. повідомляє про застосування альфосцерату холіну у дітей з рефракційною амбліопією. Альфосцерат холіну впливає на відновлення зорового сприйняття на рівні формування зорових образів у мозку, підвищуючи функції клітин кори у пацієнтів із рефракційною амбліопією. [10,120,187]

За даними А.С. Сенякіна (1982) лікування амбліопії можливе у 63,1% дітей дошкільного віку, якщо лікування починається в ранньому віці. Matta, Singman, Simons вважають, що комплексне лікування амбліопії також ефективне у шкільному та підлітковому віці [149,164]. В останні роки в клінічну практику впроваджено велику кількість нових методів із використанням біологічного зворотного зв'язку (Туманян С.А., 1981). За даними Г.Я. Пархоменко та співавт., відеокomp'ютерна система «Амбліокор» дозволяє в 75% випадків досягти підвищення гостроти зору та розвитку стійкої центральної фіксації у дітей. 66,64, 67] Метод заснований на умовно-рефлекторній системі зворотного зв'язку та саморегуляції, що здійснюється в процесі зорової стимуляції при перегляді мультиплікаційного фільму. При цьому здійснюється контроль нейрофізіологічних процесів шляхом реєстрації ЕЕГ. При проведенні лікування даним методом використовують стимули для всіх специфічних та неспецифічних нейронів рухливих образів на сітківці.

Лікування амбліопії є актуальним завданням офтальмології, і це пояснює прагнення офтальмологів до вдосконалення відомих методів та розробки нових методик лікування амбліопії. У лікуванні амбліопії важливим є диференційований та індивідуальний підхід. [22,23,27]

Таким чином, амбліопія є складним порушенням нейрональних взаємодій як на рівні сенсорної сітківки, так і в центральних відділах зорової системи - в зовнішніх колінчастих тілах і зоровій корі. Функціональні

розлади визначаються порушеннями функцій парвоцелюлярної системи та виявляються в порушенні відчуття кольору, контрастної та просторової контрастної чутливості. Не можна виключити порушення міжрецепторних колбочково-паличкових взаємодій на рівні сітківки. Лікувальні заходи, спрямовані на відновлення зорових функцій, повинні включати, крім застосування коригувального скла, виконання оклюзії та пеналізації, вплив на різні канали зорової системи, що визначають дисфункцію, а також на нейрони магноцелюлярної системи, що зберегли свою функцію, на рівні як сітківки, так і зорових центрів. Останнім часом великий інтерес викликає медикаментозна терапія амбліопії. Наприкінці минулого століття було проведено дослідження застосування прекурсорів нейромедіаторів, які застосовувалися для лікування б-ні Паркінсона, при амбліопії – Levadopa, Carbidopa (містить цитиколін). Автори [119, 120], застосували вищезгадані препарати та виявили підвищення гостроти зору у дітей з амбліопією. Є поодинокі роботи щодо застосування препаратів ноотропної дії, таких як ноотропіл, пірацетам (Гончарова Н.П., Лупир А.Л., 2003) [41,69], цитиколіну (Campos E. 2002)[120], що дозволили в комплексному лікуванні амбліопії підвищити гостроту зору, тобто ефективність лікування.

В даний час офтальмологи застосовують ноотропні антигіпоксичні препарати, судинорозширюючі, які захищають дофамінергічні нейрони від окислювального стресу, викликаного запаленням загибелі клітин. Дані, отримані останніми роками, про амбліопію як захворювання з порушенням міжнейрональних зв'язків спонукає вести пошук нових медикаментозних методів лікування амбліопії.

Але досліджень для визначення об'єктивних критеріїв ефективності впливу ноотропних або нейропротекторних препаратів на стан зорових функцій, ОКТ сітківки та стану спектру ритмів біоелектроактивності (ЕЕГ) кори головного мозку при лікуванні амбліопії до тепер не проводилися.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал клінічних досліджень

З метою визначення ефективності лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії у дітей при використанні нейропротектора і ноотропа на підставі вивчення морфометричних змін сітківки та спектру біопотенціалів кори головного мозку нами були обстежені діти і підлітки без соматичної патології, згідно з консультацією педіатра та невролога, – 140 дітей (280 очей), у віці від 5 до 12 років з амбліопією. Серед них 74 дитини з рефракційною та 66 дітей – з дисбінокулярною амбліопією (132 ока), а також здорові діти того ж віку без амбліопії – 15 (30 очей) дітей. Крім загальних офтальмологічних досліджень очей, проведених за відомими методами, тобто визначення гостроти зору, бінокулярного зору, офтальмоскопії очного дна були використані нижче зазначені методики.

2.2. Методика визначення контрастної чутливості.

Контрастна чутливість для близької відстані і візометрія для близької відстані досліджені за допомогою модернізованих таблиць «для визначення контрастної чутливості і візометрія для близької відстані», які запропоновані компанією Vausch+Lomb [119] (рис. 2.2).

Перевірка КЧ для близької відстані і візометрія для близької відстані проводилась у добре освітленому приміщенні, з оптимальною корекцією, на відстані 30-40 см від ока, з униканням попадання прямих сонячних променів.

Спочатку по лівому стовпчику таблиці визначалася гострота зору за буквами найменшого розміру, який дитина здатна ідентифікувати. Потім пропонували пацієнту перевести погляд із ряду, що відповідає отриманій гостроті зору, вправо до букв із найменшою контрастністю, які він ще може бачити, – таким чином визначалася контрастна чутливість [119]. Контрастну чутливість оцінювали в балах – від 1 до 5 балів (рис. 2.1).

Рис. 2.1. Таблиця для визначення контрастної чутливості і візометрії для близької відстані, запропонована компанією Bausch+Lomb

Гострота зору		Тест з визначення контрастної чутливості				
№ 1 V = 1,0	н	н к н	н к н	н к н	н к н	н к н
№ 2 V = 0,9	б	б к ш	м к ш	н к ш	ж к ш	ж к ш
№ 3 V = 0,8	к	к н ш	б к ш	к к ш	ш к ш	ш к ш
№ 4 V = 0,7	ш	ш б е	н к и	б к ш	к к б	к к б
№ 5 V = 0,6	н	н и к	б ш м	н к б	б к и	б к и
№ 6 V = 0,5	и	и н	ш м	к и	б н	б н
№ 7 V = 0,4	б	б е	н к	м б	н е	н е
№ 8 V = 0,3	е	м е	б ш	н б	м к	м к
№ 9 V = 0,2	м	м	н	к	б	б
№ 10 V = 0,1	ш	ш	б	е	и	и
Рівень КЧ	1	1,5	2	2,5	3	5
Оцінка КЧ	дуже низька		низька	середня	хороша	відмінна

2.3. Методика визначення стереоскопічного зору.

За даними літератури стереозір формується у дитини рано – в 3-4 місяці та відбиває стан бінокулярних взаємозв'язків в корі головного мозку між двома очима, а також свідчить про ступінь зрілості зорового аналізатору. Стереоскопічний зір досліджували за допомогою стереотестів: 1) тест Ланга II (рандомізований тест) (рис. 2.3), LANG STEREOTEST II (Lang-Stereotest CH-8127 Forch); 2) Титмус-стереофлай тест – «коло» і «тварини» (контурний тест) (STEREO FLY TEST (STEREO OPTICAL CO., INC., Vectogram, Chicago) (рис. 2.4). Стереопоріг за тестом Ланга – 200-600 кут.с, за Титмус-стереофлай тестом – 40 – 1500 кут.с.

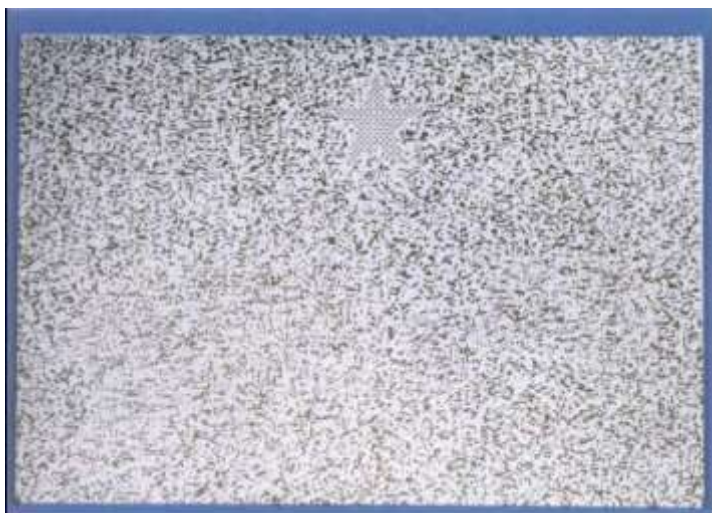


Рис. 2.2. Тест Ланга II



Рис. 2.3. Титмус-стереофлай – «коло» і «тварини»

Визначення стереоскопічного зору за тестом Титмус-стереофлай – «коло» і «тварини»—проводились при денному освітленні на відстані 30 см, із використанням спеціальних окулярів Stereo Optical 3-D Vectogram. Якщо пацієнт бачить тільки верхні крила це відповідає стереозору 2000 кут.с., якщо

ще нижні крила – 1150 кут.с., якщо бачить повністю метелика (тіло, верхні та нижні крила) – менше 700 кут.с., рис.2.3.

Потім, у дітей зі стереозором нижче 700 кут.с за допомогою теста «кола» визначалась більш точно гострота стереозору. На 9 чотирикутниках розміщено по чотири кола, одне з яких (в спеціальних окулярах) видно на передньому плані. Пацієнт дивиться на чотирикутники, від першого до дев'ятого по порядку, і має визначити яке коло виділяється, якщо помилився двічі або каже, що вже не бачить відмінності, зараховується остання правильна відповідь. Якщо бачить коло, яке виділяється в першому чотирикутнику – це відповідає гостроті стереозору 800 кут.с., у другому чотирикутнику – 400 кут.с, у третьому – 200 кут.с, у четвертому – 140 кут.с, у п'ятому – 100 кут.с, у шостому – 80 кут.с, у сьомому – 60 кут.с., у восьмому – 50 кут.с, у дев'ятому – 40 кут.с.

У маленьких дітей для облегшення визначення гостроти стереозору використовується тест із «тваринами». На трьох рядках розташовано п'ять зображень тварин, одне з яких (в поляроїдних окулярах) видно на передньому плані. Якщо пацієнт бачить таку тварину в першому рядку – це відповідає гостроті стереозору 400 кут.с, в другому рядку – 200 кут.с, в третьому – 100 кут.с.

Тест Ланга II являє собою стереограму, на якій розташовані фігурки – «місяць», «машина» і «слон», кожну з яких видно на своєму рівні. Крім того, STEREOTEST LANG II має зірку, яку можна розпізнати тільки одним оком. Визначення стереопорогу за тестом Ланга проводились при денному освітленні на відстані 40 см. Якщо дитина бачила тільки слона – це відповідає стереозору 600 кут.с, машину – 400 кут.с, місяць – 200 кут.с [36, 47, 48]. Стереозір вимірювався в кутових секундах (кут.с).

2.4 Методика дослідження біоелектричної активності мозку

Енцефалографічне обстеження та консультація невропатолога проводились у кабінеті функціональної діагностики Одеського неврологічного диспансеру. Електроенцефалограма реєструвалася за допомогою восьми – канального енцефалографа Medicor EEEY8S та 16-канального комп'ютерного комплексу QUATTOR (Харків) з використанням стандартного протоколу «10-20». Оцінювалася ритміка фонової ЕЕГ, міжпівкульна асиметрія, показники індексів альфа-, бета-, тета- та дельта-хвиль.

З метою активації глибоких структур мозку проводилася реєстрація біопотенціалів з використанням функціональних проб. Стан активуючої функції ретикулярної формації стовбура визначався при пробі з відкриванням очей у бінокулярному режимі реакції депресії (активації) альфа-ритму електроенцефалограми – збільшення індексу (% прояви будь-якого ритму до загального часу реєстрації) тета- і дельта- хвиль у лобових та переднетеменних відведеннях ЕЕГ [26, 33].

Оскільки електроенцефалограма дуже чутлива до змін рівня уваги, емоційного стану, впливу зовнішніх факторів, пацієнт під час дослідження знаходився у світло- та звукоізолюваному приміщенні. Дослідження проводилося із заплющеними очима, оскільки при цьому спостерігається найбільша вираженість нормального ритму і більш чітко виявляються патологічні зміни електроенцефалограми у хворих. Крім того, при відкритих очах обстежувані, як правило, рухають очними яблуками та здійснюють миготливі рухи, що супроводжується появою на електроенцефалограмі окорухових артефактів. Як і будь-якого коливального процесу, основними поняттями, куди спирається характеристика електроенцефалограми, є частота, амплітуда і фаза. Частоту відповідної активності визначали за середньою величиною 4-5 відрізків електроенцефалограми тривалістю 1сек. Для вимірювання амплітуди використовували калібрувальний сигнал, що відповідає напрузі 50 мкВ, який має на записі висоту 10 мм. Отже, 1 мм

відхилення пера означатиме 5 мкВ. Вимірявши циркулем висоту хвилі електроенцефалограми в мм і помноживши її на 5 мкВ, отримаємо амплітуду хвилі в мкВ. Для запису фонові електроенцефалограми та її реакцію функціональні навантаження нами застосовувався стандартний протокол - «Система 10-20», яким керуються під час розміщення на голові електродів, рис.2.4.

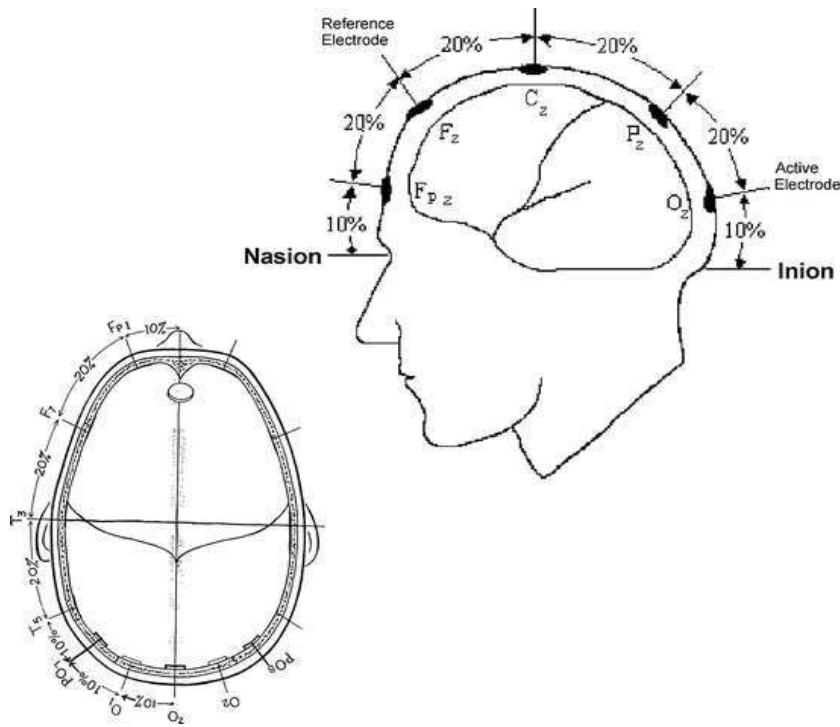


Рис. 2.4. Схематичне розташування активних і референтних електродів на голові випробуваного (за стандартною методикою ISCEV)

Протокол дозволяє враховувати індивідуальні відмінності у розмірах черепа. Застосовувалися еластичні облягаючі голову досліджуваного шапочки для розташування електродів, в яких були отвори, що відповідають усім стандартним місцям відведення. Проводився монополярний запис. Затискач, що прикріплюється на одній мочці вуха, був індиферентним електродом під час монополярної реєстрації. Для дослідження когерентності сигналів у двох півкулях, що виникають у відповідь на фотостимуляцію, реєструвалися біопотенціали поперечних відведень (див. рис.2.5).

Проба з послідовним відкриванням очей у монокулярному режимі використовувалася як показник прехиазмального рівня порушення (рекомендації міжнародного товариства електроенцефалографістів ISCEV, 1996) [26].

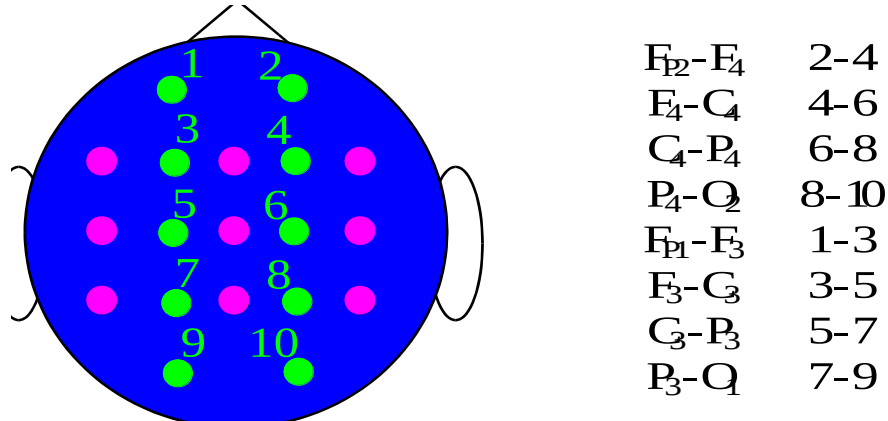


Рис. 2.5. Схема зняття та оцінки біопотенціалів мозку при ритмічній фотостимуляції (світлим кольором виділені відведення для зняття біопотенціалів у поздовжніх відведеннях у межах кожної півкулі, більш темним для зняття біопотенціалів у поперечних відведеннях).

Проба (активації) з відкриванням та заплющуванням очей детально вивчена В.А.Адамовичем (1956) [5]. Вона заснована на тому, що спостерігається в стані спокою у здорової дорослої людини регулярний альфа (α)-ритм щодо високої амплітуди (30-70 мкВ) пригнічується за будь-яких форм стимуляції (особливо при світлових подразненнях), а вищі за частотою компоненти електроенцефалограми при цьому посилюються. Навпаки при зменшенні надходження аферентних імпульсів відбувається зсув у бік повільної активності. При закритті очей усувається чи зменшується надходження із сітківки світлових імпульсів; одночасно слабшає пропріоцептивна імпульсація з повік та очних м'язів. Зазвичай проба із закриванням та відкриванням очей проводиться в умовах затемненого приміщення. Обстежуваний по команді повинен розплющити очі і не

заплющувати їх протягом (10-15)сек. Потім дається інструкція заплющити очі. Щоб уникнути артефактів, дуже важливо, щоб погляд був спрямований прямо вперед, щоб рухи очних яблук були зведені до мінімуму. Потім очі відкривають по черзі: спочатку правий, лівий закритий; а потім – лівий, правий закритий. Потім знову прикривають обидва очі і відкривають обидва ока. Нормальний тип реакції при відкритті очей виявляється у виразному пригніченні α - ритму з одночасним посиленням β -ритму. Потім відновлюється вихідна активність. Латентний (прихований) період реакції лежить у межах (60-300) мсек і може значно коливатися залежно від поточного стану функціонального обстежуваного. Закриття очей у здорової людини викликає появу або чітке підвищення регулярності та амплітуди δ -ритму. І та, й інша реакції мають генералізований характер і виявляються в потиличних відділах мозку. У симетричних пунктах обох півкуль реакція щодо інтенсивності та часу розвитку відносно однакові, що має велике значення для оцінки нормального або патологічного типу реакції, зокрема для виявлення порушень у підкіркових відділах зорового аналізатора (стволові відділи та таламус) та порушень міжпівкульних зв'язків через мозолисте тіло лобових та потиличних відведеннях.

Застосовувалося також інше функціональне навантаження: реакція на ритмічну фотостимуляцію (у частотному режимі 10Гц) - реакція засвоєння ритму (РУР) – як показник зрілості кіркових нейронів та роботи таламокортикального реле в межах кожної півкулі в монокулярному та в бінокулярному режимі, проводилася впливу ретикулярної формації Інший протокол дослідження (біопотенціали в поперечних відведеннях - Fr2 - F4 - Fr1 - F3; F4 - C4 - F3 - C3; C4-P4 - C3-P3; P4-O2-P3-O1) застосовувався для визначення когерентності хвиль у симетричних відведеннях ЕЕГ з метою оцінки стану міжпівкульних зв'язків [25, 33]. Ритмічна фотостимуляція здійснювалася наступним чином: від газорозрядної імпульсної лампи подавалися серії коротких ритмічних світлових імпульсів частотою 10 Гц протягом (40-50)с. Лампа розташовувалася лише на рівні очей обстежуваного

з відривом 15 див від очей. Енергія фотостимулятора становила 0,3 дж. При цій інтенсивності стимулу у здорових осіб засвоєння ритму відбувається в межах (8-10) кіл/с симетрично в обох півкулях за частотою та амплітудою. Поява повільної активності по амплітуді понад 50мкВ і з тривалістю понад 30% часу запису розглядалося як дисфункція гіпоталамо-діенцефальних структур. Такий пацієнт прямував на обстеження та лікування до невропатолога та до групи обстежених нами осіб не включався. Діти з амбліопією та наявністю повільної активності за амплітудою понад 50 мкВ і не більше (15 – 20)% часу запису включалися до групи досліджених. До аналізу ЕЕГ до і після традиційного та комплексного лікування дитини залучалися заключення невропатолога із зазначеними даними стану біоелектричної активності спектру ритмів (α , β , δ , θ) їх розподіл по поверхні кори, в передніх, задніх відведеннях та між кулями мозку, їх симетричність, частота та амплітуда.

2.5. Дослідження стану ОКТ

Дослідження сітківки до та після лікування проводилося згідно існуючих стандартних протоколів на апаратах Stratus OCT модель 3000 та SOCT Heidelberg Engeneering. Були проаналізовані такі морфометричні показники: товщина макулярної ділянки у восьми сегментах, рис.2.6, площа диска зорового нерва, ексавація диска зорового нерва, товщина шару нервових волокон у восьми сегментах, проведено дослідження показників диска зорового нерва (загальної площі, площі ексавації, площі нейроретінального обідка, співвідношення площі ексавації до площі диска зорового нерва), товщини шару нервових волокон (ТШНВ) в чотирьох секторах, визначалися середні значення товщини шару нервових волокон на амбліопічних і парних очах.

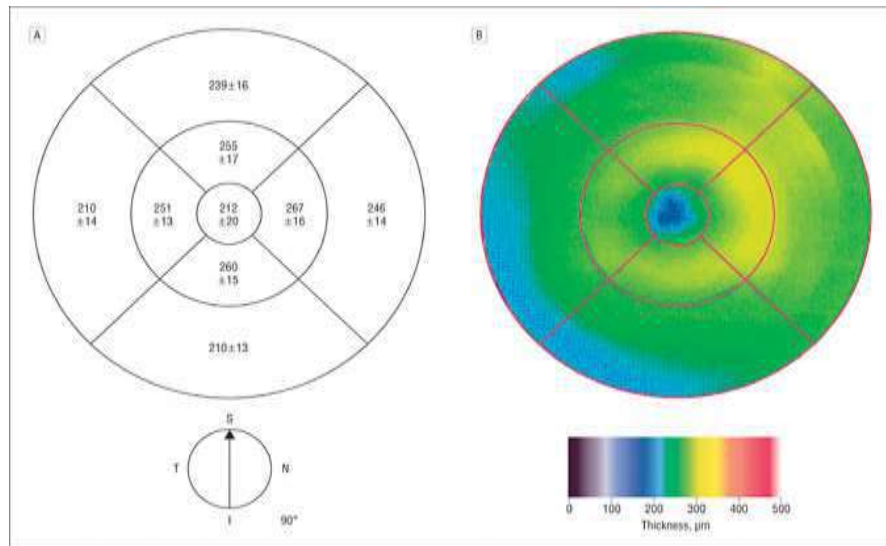


Рис. 2.6. Товщина сітківки в фовеа та у 8 сегментах в мкм. Кольорова діаграма карти макулярної зони клінічно здорового ока

2.6 Методики лікування

Традиційний метод включав наступне лікування, яке проводиться в лабораторії розладу бінокулярного зору ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім В.П. Філатова В.П., НАМН України» оптимальну корекцію, пряму оклюзію -3 години на добу кращого за гостротою зору ока, плеоптичне лікування – засвіти імпульсні, засвіти з кольоровими фільтрами, фосфенелектростимуляцію, електромагнітну стимуляцію – АТОС, лазерстимуляцію (ЛАСТ) , Веселка, комп'ютерні програми (Квітка, Stereo test, Relax), «Амбліопарнорама» і кольоростимуляція (окуляри Панкова), окуляри «Бріз», «Струмочок», КЕМ-стимуляцію, масаж шийного відділу хребта за показаннями). Комплексне лікування проводилося в 2 групах із застосуванням нейропротектора в першій групі – інстиляції препарату, що вміщує цитіколін та вітамін В₁₂ – по 1 к. на добу 3 р. на протязі 2-3 –х місяців. Для покращення передачі імпульсів у сітківці при амбліопії нашу увагу привернув препарат, що вміщує цитіколін та вітамін В₁₂. Цитіколін є складною біомолекулою, що бере участь у клітинному метаболізмі. Його структура має холінергічні та нейропротекторні

властивості та бере участь у метаболізмі фосфоліпідів, запобігаючи пошкодженню нервових клітин цитиколін, що є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі. Цитиколін - мононуклеотид, попередник холіну, служить донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну. Забезпечує підтримку, відновлення та синтез фосфоліпідів клітинних мембран, а також нейромедіаторів – ацетилхоліну та дофаміну. Синтез та відновлення фосфоліпідів – це основа нейропротекції. Цитиколін знижує вміст фосфоліпаз, що запобігає апоптичній і некротичній загибелі клітин (Фролов М.А. з співавт., 2011),[95] є фактором росту нервових волокон зорового нерва при дегенеративних офтальмологічних патологіях (цитиколін та вітамін В₁₂ в краплях). В другій групі крім традиційної терапії для покращення функції кори головного мозку та зорового аналізатора при амбліопії застосовано препарат ноотропної дії – пірацетам. Дитина на протязі 1 місяця, починаючи з початку лікування приймала по 1 капс 3 р на добу (згідно інструкції - 0,6 г разова доза, 1,8 г добова доза) 2 тижні, а потім 2 р. на добу по 1 капсулі 2 тижні. Якщо препарат в таблетках по 0,4г, то можливий прийом по 1,5таблетки три рази на добу, а потім по 1,5 табл 2р на добу 2 тижні. Препарат можливо приймати під час їжи, або натщесерце. Завдяки пірацетаму збільшується синтез АТФ, покращується утилізація кисню в головному мозку, процеси гліколізу та білкового синтезу; підвищується обмін фосфатилхоліну, фосфадилетаноламіну виповнюється функція нейропротекції, покращується ГАМК-ергічна, холінергічна та глютаматергічна нейропередача.

2.7. Методи статистичних досліджень

Отримані при дослідженнях кількісні дані були статистично оброблені за допомогою пакета програм STATISTICA 8. Для оцінки кількісних показників розраховували середнє значення (M) і помилку середнього (m) або SD. Для оцінки відмінностей у групах використовувався критерій Стьюдента з попередньою оцінкою нормальності розподілу за критерієм Колмогорова-Смирнова. Кореляційний аналіз проводили з використанням

коефіцієнта кореляції (r) за Спірменом. Показники в групах до і після лікування оцінювали за критерієм множинного порівняння Ньюмена-Кейлса. Частотний аналіз у вибірках проводився із залученням непараметричного методу таблиць та критерію χ^2 із поправкою Мак-Немара для малих вибірок. Достовірність відмінностей розглядали в якості значущих при $p < 0,05$. При порівнянні показників у декількох групах використовували критерій Ньюмена-Кейлса.

РОЗДІЛ 3

СТАН ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ, БІОПОТЕНЦІАЛІВ ЕЕГ МОЗКУ ТА ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ДІТЕЙ З РЕФРАКЦІЙНОЮ ТА ДИСБІНОКУЛЯРНОЮ АМБЛІОПІЄЮ З ВКЛЮЧЕННЯМ НЕЙРОПРОТЕКТОРА ТА НООТРОПА В ТРАДИЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ТА БЕЗ НЬОГО

3.1 Стан зорових функцій та стереозору при традиційному методі лікування амбліопії та комплексному з включенням нейропротектора

Перед лікуванням середня некоригована гострота зору амбліопічних очей всіх пацієнтів складала $0,22 \pm 0,2$; гострота зору з корекцією $0,3 \pm 0,2$, парного ока $0,8 \pm 0,2$. За даними статичної рефракції в умовах циклоплегії на амбліопічних гіперметропія слабого ступеня виявлена у 64,7% дітей, гіперметропія середнього ступеня у 25,4%, гіперметропія високого ступеня у 5,9% обстежених. На парних очах визначалася гіперметропія слабого і середнього ступенів, в середньому $2,25 \pm 1,8$ дптр. Монокулярна фіксація амбліопічного ока у всіх обстежених була центральною. Кут девіації ока при дисбінокулярній амбліопії складав 8-12 град. В основній групі було проведено комплексне лікування із застосуванням нейропротектора, в контрольній проведено традиційне лікування по описаним в розділі 2 методам.

Після лікування в обох групах було відзначено підвищення зорових функцій ($p < 0,05$). Так, в основній групі хворих, у яких застосовувалися краплі з нейропротектором, коригована гострота зору амбліопічних очей підвищилася в середньому на $0,4 \pm 0,16$, тоді як в контрольній групі (традиційне лікування) вона зросла лише на $0,2 \pm 0,1$. Також в основній групі більш вираженим було підвищення контрастної чутливості (з $1,5 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,4$ балів) (табл. 1), рис 3.1.

Таблиця 3.1

Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією до і після лікування в основній (КЛ) і контрольній (ТР) групах

	Основна група (n=79)		Контрольна група (n= 22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Гострота зору, у.о.	0,29±0,16	0,7 ±0,12*.	0,3±0,14	0,47±0,16*.
Контрастна чутливість в балах	1,5±0,7	2,8±0,4*.	1,5±0,9	2,2±0,6.

Примітка: n – кількість очей; $p < 0,0001$ рівень значущості відмінностей між основною і контрольною групами після лікування; * $p < 0,0001$ рівень значущості відмінностей до и після лікування.

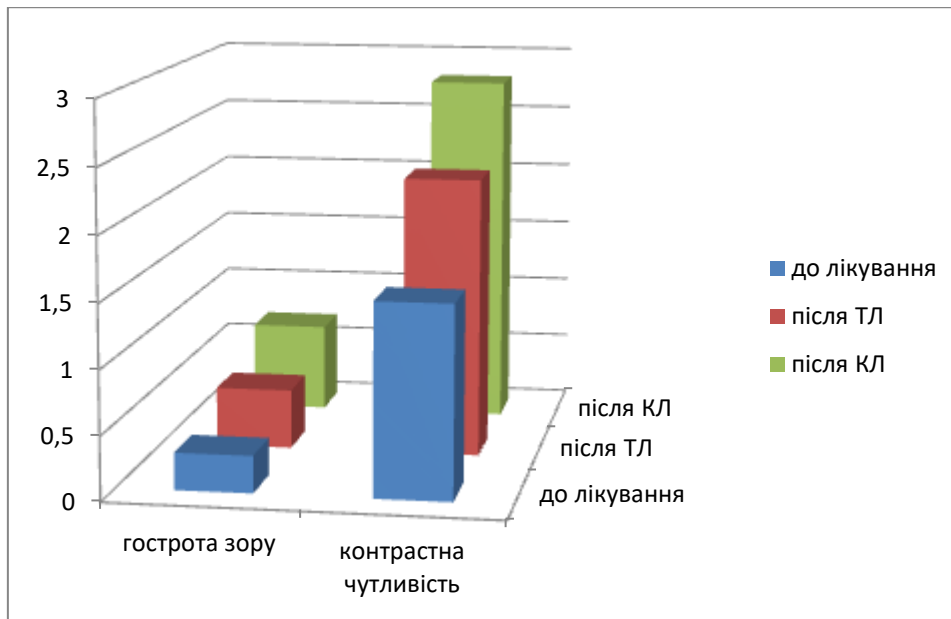


Рис.3.1 Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з рефракційною амбліопією до і після лікування в основній (ТЛ) і контрольній групах(КЛ).

Нами проведено дослідження стереозору до та після лікування традиційним і комплексним методом в групах дітей із рефракційною та

дисбінокулярною амбліопією. До лікування поріг стереозору не визначався у 34 випадках. Після лікування стереозір з'явився у 51,3% хворих, але нижче нормальних порогів, в групі із застосуванням нейропротектора навіть у 5,7% поріг дорівнював віковій нормі - 200 кут с. ($p=0,03$). Відмічено, що визначення стереозору, тобто здібність до нього, з'явилася у 51,3% дітей після традиційної терапії та у 83% після комплексної терапії у хворих на рефракційну амбліопію. У хворих на дисбінокулярну амбліопію визначити стерео поріг стало можливо у 11,2% після традиційної та у 50% після комплексної терапії. Дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 3. 2

Стереозір у категоріях стерео зору за тестом Ланга до та після лікування в групах хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію з і без включення нейропротектора (%)

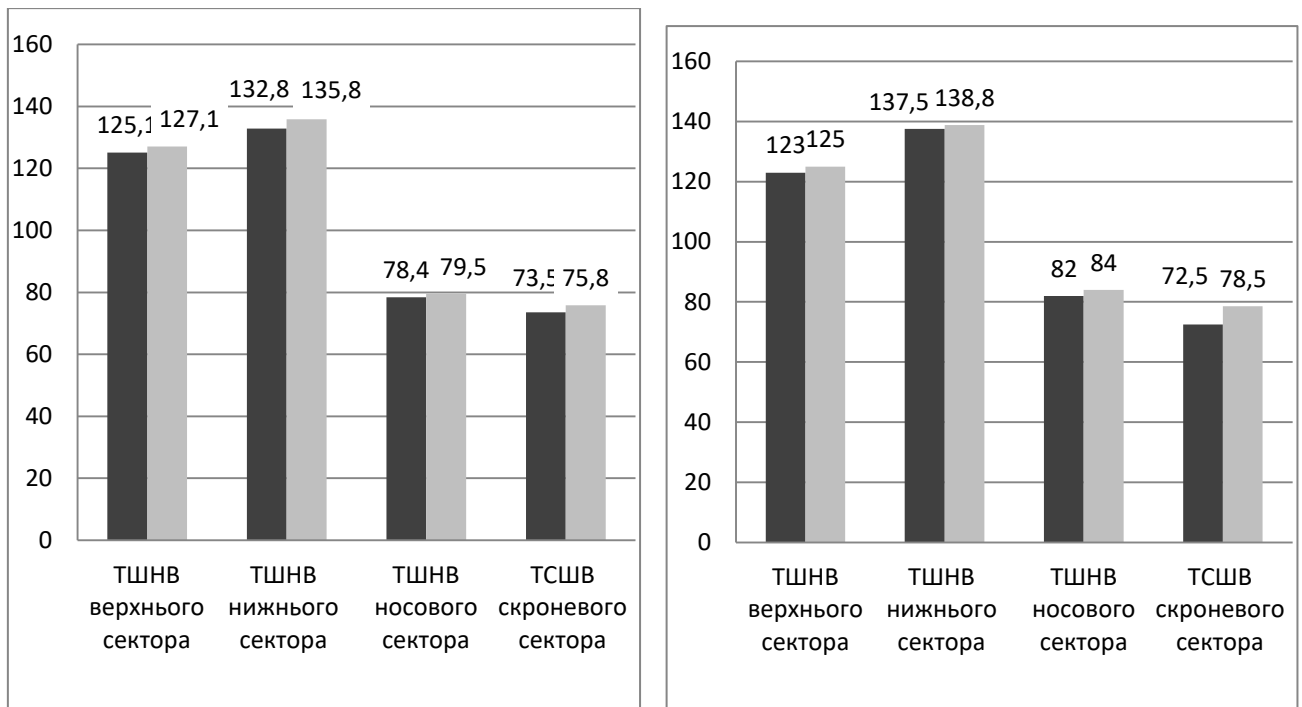
Категорії стерео зору в кут.с	Рефракційна амбліопія (74)			Дисбінокулярна амбліопія (n=30)		
	До лікування	ПЛТ (n=39)	ПЛК (n=35)	До лікування	ПЛТ (n=18)	ПЛК (n=12)
200	0	0	2(5,7%)*	-	-	-
		$\chi^2 = 4,31; p=0,03$		-	-	-
400-600	11 (30%)	20 (51,3%)	27 (77,1%)*	-	2(11,2%)	6(50%)
		$\chi^2 = 5,32; p= 0,02$			$\chi^2 = 2,57; p=0,1$	
0 – не визначали	28 (70%)	19 (48,7%)	6 (17,2)% *	100%	16 (88,8%)	6(50%)
		$\chi^2 = 9,09; p= 0,00026$			$\chi^2 = 5,57; p=0,02$	

Примітка: n – кількість дітей, * – рівень значущості різниці між показниками в групах до та після лікування $p<0,05$

У дітей з дисбінокулярною амбліопією стерео поріг не визначався у всіх хворих до лікування, а після традиційного лікування з'явився у 2-ох після традиційного лікування та у 6-ти хворих після комплексного лікування. Навіть після традиційного та комплексного лікування дисбінокулярної амбліопії відповідно у 88,8 % та 50% хворих стереозір не визначався. Таким чином комплексне лікування більш впливає на розвиток стереозору ніж традиційне лікування, але при дисбінокулярній амбліопії лікування значно менш ефективне ніж при рефракційній амбліопії.

3.2 Стан морфометричних показників оптичної когерентної томографії до і після лікування з і без включення нейропротектора в традиційну методику лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії

Дані ОКТ-дослідження морфометричних параметрів сітківки у дітей з амбліопією до і після лікування представлені на рис.3.2.



Амбліопічне око

Парне око

Рис.3.2. Товщина шару нервових волокон (ТШНВ) по секторах (мкм) амбліопічного та парного очей за даними ОКТ у пацієнтів основної групи до та після лікування.

До лікування у хворих основної групи визначалося потовщення шару нервових волокон у порівнянні з загальноприйнятою віковою нормою – в основному за рахунок товщини нервових волокон нижнього сектора (амбліопічного ока $137,5 \pm 27,3$; парного ока $132,8 \pm 23,2$) і назального сектора (амбліопічного ока $82,0 \pm 22,8$; парного ока $78,4 \pm 19,4$). Товщина шару нервових волокон скроневого сектора при амбліопії була найменшою.

Після лікування відзначається тенденція до зменшення товщини шару нервових волокон в нижньому і носовому секторах і збільшення в верхньому і носовому сегментах, але недостовірно, тоді як товщина шару нервових волокон скроневого сегмента після лікування на амбліопічному оці збільшилася суттєво – з $72,5 \pm 14,6$ мкм до лікування до $78,5 \pm 22,0$ мкм після ($p < 0,05$), що може свідчити про збільшення межнейрональних зв'язків в сітківці після лікування. Відмінностей між даними до і після лікування в інших сегментах не спостерігалось. Подібних досліджень в літературі нами не знайдено.

У хворих контрольної групи значущих змін морфометричних ОКТ-показників сітківки після лікування не відзначено. Значення ОКТ-показників диска зорового нерва у хворих обох груп до і після лікування наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 Порівняльна оцінка показників диска зорового нерва до і після лікування ($M \pm m$)

Параметри		Контрольна група	Основна група		p
		Амбліопічне око (22 ока) (1)	Амбліопічне око (37 очей) (2)	Парне око (37 очей) (3)	
Площа диска зорового нерва (мкм)	до лікування	$2,2 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,5$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	$2,1 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,5$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Площа екскавації диска зорового	до лікування	$0,47 \pm 0,4$	$1,0 \pm 1,1$	$0,9 \pm 0,9$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після	$0,48 \pm 0,2$	$1,1 \pm 1,0$	$0,85 \pm 0,9$	$p_{1,2} < 0,05$

нерва (мкм)	лікування				$p_{2,3} > 0,05$
Площа нейро-ретинального обідка	до лікування	$0,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,9$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	$0,21 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,8$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Співвідношення площі екскавації до площі диска	до лікування	$0,25 \pm 0,3$	$0,28 \pm 0,3$	$0,25 \pm 0,3$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	$0,26 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,3$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$

Примітка: p – рівень значущості відмінностей показників

Відмінностей в параметрах оптичної когерентної томографії диска зорового нерва, товщини шару нервових волокон між амбліопічним і парним оком до і після лікування не відзначено.

До лікування відмічено значно більші величини площі диска зорового нерва в порівнянні з нормою, більші величини середніх значень товщини шару нервових волокон, переважно за рахунок нижнього, назального секторів в амбліопічному оці у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Подібних досліджень в літературі нами не знайдено. У хворих контрольної групи значущих змін морфометричних ОКТ-показників сітківки після лікування також не відзначено.

3.3 Стан спектру ритмів ЕЕГ до і після лікування з і без включення нейропротектора в традиційну методику лікування рефракційної та дисбіокулярної амбліопії

В роботі нами також оцінювалися спектри ритмів біоелектричних потенціалів ЕЕГ до і після комплексного лікування амбліопії. Альфа-ритм – один з основних ритмів мозку, що представляє собою ритмічні коливання потенціалу з постійною частотою, що лежить в межах від 8 до 13 Гц, амплітуда альфа-ритму 30-80 мкВ (частіше 40-60 мкВ) при реєстрації в центрально-потиличних відведеннях при біполярній реєстрації, лобно-потиличні відмінності поширення альфа-активності до лікування були згладжені у $(65,0 \pm 10,6)\%$. Альфа індекс склав в середньому 15-30%. Дані

про частоту спектра ритмів ЕЕГ більше норми до і після лікування в основній і контрольній групах представлені в таблиці 3.4

Таблиця 3.4 Частота (%) визначення нормальних індексів спектру ритмів ЕЕГ у хворих з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією до та після лікування

Ритми	Основна група				Контрольна група			
	Рефракційна амбліопія (n=37)		Дисбінокулярна амбліопія (n=20)		Рефракційна амбліопія (12)		Дисбінокулярна амбліопія (n=10)	
	до	після	до	після	до	після	до	після
α	18 (49,7%)	27 (73%)	4 (20%)	11 (55%)	2 (16,7%)	5 (41,6%)	5 (50%)	7 (70%)
	$\chi^2=4,6, p=0,03$		$\chi^2=5,23, p=0,02$		$\chi^2=0,05, p=0,83$		$\chi^2=0,83, p=0,36$	
θ	11 (29,7%)	20 (54,05%)	2 (10%)	12 (60%)	3 (25%)	7 (58,3%)	1 (10%)	3 (30%)
	$\chi^2=4,59, p=0,03$		$\chi^2=4,8, p=0,02$		$\chi^2=0,2, p=0,65$		$\chi^2=1,25, p=0,26$	
Δ	10 (27,1%)	26 (70,3%)	3 (15%)	11 (55%)	4 (33,3%)	7 (41,7,3%)	1 (10%)	5 (50%)
	$\chi^2=13,85, p=0,0002$		$\chi^2=7,03, p=0,008$		$\chi^2=1,8, p=0,63$		$\chi^2=3,8, p=0,05$	

Примітка: n – кількість хворих

До лікування у більшості (53%) дітей з амбліопією індекс альфа був нижче загальноприйнятої норми і складав в середньому $14,6 \pm 12,3\%$. При цьому індекс тета і дельта хвиль були збільшені та індекси (відношення часу даного ритму до загального часу запису) склали відповідно $(70,1 \pm 9,9)\%$ і $(11,1 \pm 8,7)\%$, що вище норми. Ці величини можуть свідчити про незрілість коркового електрогенезу, а також про неуважність пацієнта при знятті ЕЕГ [6,7,8,9]

У дітей з рефракційною амбліопією без косоокості відзначені більш низькі індекси дельта (55,16%) і більш високі індекси тета (13,6%) ритмів в порівнянні з дітьми з дисбінокулярною амбліопією (74,8%) і (7,1%) відповідно, $p < 0,05$.

При цьому індекс дельта і тета хвиль були збільшені - індекси (відношення часу даного ритму до загального часу запису) їх склали відповідно $(70,1 \pm 2,5)\%$. Високочастотний бета-ритм в групах був в межах допустимої норми і суттєво не змінився в основній і контрольній групах після лікування індекс становив в середньому - $(3,5 \pm 2,5)\%$. До лікування у більшості 53% індекс альфа був нижче загальноприйнятої норми $(14,6 \pm 12,3)\%$. свідчити про незрілість коркового електрогенеза, а також про неувважності пацієнта при знятті ЕЕГ [6,7,8,9].

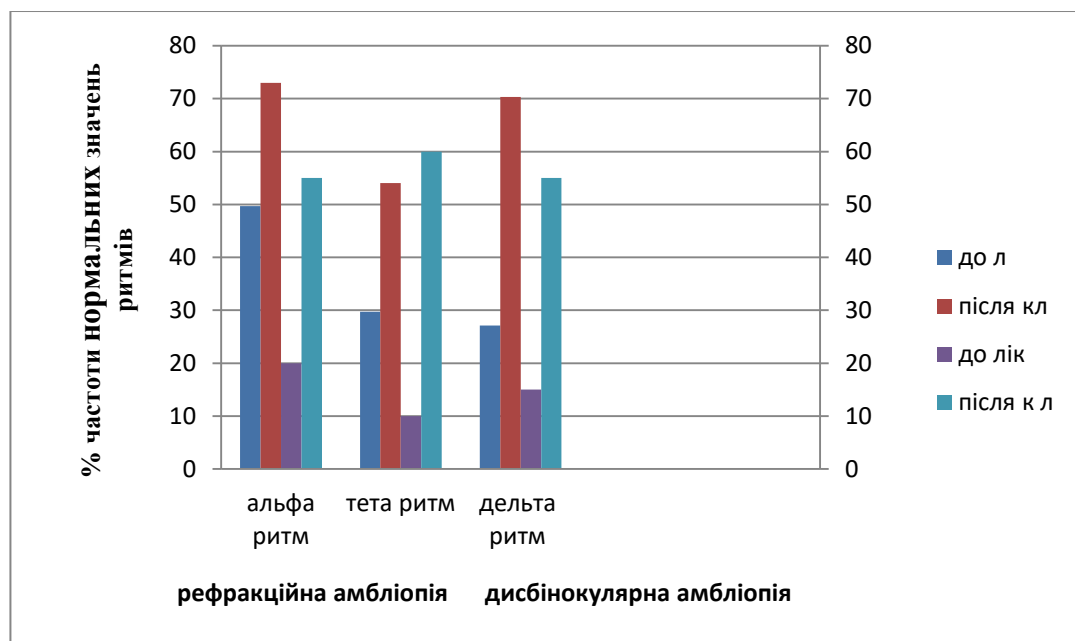


Рис.3.3 Частота (%) нормальних значень індексів α, θ, δ ритмів до та після традиційного і комплексного метода лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії.

Після комплексного лікування нами відзначена нормалізація індексу альфа-ритму у 73% дітей, який склав $(15,2 \pm 8,6)\%$ амплітудою $(65 \pm 10,2)$ мкВ, у дітей з рефракційною амбліопією і у 55% дітей з дисбінокулярної амбліопією, рис.3.3. Альфа індекс склав в середньому 15-30%. [6] У більшості - в 53% випадків нижче загальноприйнятої норми $(14,6 \pm 12,3)\%$. При цьому індекс дельта і тета хвиль були збільшені в порівнянні з нормою

($22,5 \pm 10,3\%$ - індекси (відношення часу даного ритму до загального часу запису) [7,8] склали відповідно ($70,1 \pm 9,9\%$) і ($11,1 \pm 8,7\%$), що вище норми.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням нейропротектора (рис.3.2) спостерігається зміна спектра ритмів ЕЕГ - збільшення альфа індексу, котрий досяг норми ($14,6 \pm 12,3\%$). у 73% пацієнтів. При цьому індекс дельта і тета хвиль знизилися - ($58 \pm 9,6\%$) і ($7,8 \pm 6,7\%$), що свідчить про поліпшення роботи зорового аналізатора, тенденція до нормалізації електрогенеза нейронів кори, що клінічно супроводжувалося підвищенням гостроти зору .

У контрольній групі в якій було проведено традиційне плеоптичне лікування індекс альфа також досяг норми, але тільки у 41,6%, а дельта і тета індекси знизилися і нормалізувалися у 41,7% і 50% дітей відповідно. Відомо, що розвиток ЕЕГ-ритмів мозку в філогенезі передбачає поступовий перехід домінуючого ритму мозку від низькочастотного до більш високочастотного [6,8]. Таким чином, результати лікування з включенням нейропротектора в комплекс лікування амбліопії дозволяє поліпшити показники індексів ритмів ЕЕГ, що свідчить про нормалізацію роботи кори головного мозку та сприяє розвитку зрілості зорового аналізатора при цій патології.

3.4 Стан зорових функцій, оптичної когерентної томографії, спектру ритмів ЕЕГ до і після лікування з і без включення ноотропа в традиційну методику лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії

З літератури відомо, що ноотропні препарати спрямовані на покращення роботи відділів головного мозку, які відповідають за навчання, пам'ять, увагу та інші когнітивні функції. З метою підвищити ефективність лікування амбліопії додатково до традиційної плеопто-ортоптичної терапії хворих на амбліопію було використано додатково ноотропний препарат, який хворі приймали на протязі 1 місяця по 500мг 3 рази на добу. До та після лікування проводили загальне офтальмологічне дослідження та стан зорових функцій, ОКТ, стан спектру ритмів ЕЕГ згідно методикам описаним в розділі 2. Під

обстеженням перебувало 60 дітей (120 очей) з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією у віці від 5 до 12 років. З них 38 пацієнтів – основна група з використанням ноотропного препарату та 22 дитини – лікувалися традиційними апаратними методами. Після застосування ноотропа в комплексному лікуванні амбліопії коригована гострота зору амбліопічних очей підвищилася в середньому майже однаково на $0,2 \pm 0,12$ (в контрольній групі – на $0,2 \pm 0,1$); контрастна чутливість – з $1,5 \pm 0,7$ до $1,87 \pm 0,4$ балів, табл 3.4, рис.3.4

Таблиця 3.5

Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з амбліопією до і після лікування в основній і контрольній групі ($M \pm SD$)

Функції	Основна група (n=38)		Контрольна група (n= 22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Гострота зору, у.о.	$0,32 \pm 0,12$	$0,55 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,1$	$0,45 \pm 0,12$
Контрастна чутливість в балах	$1,5 \pm 0,7$	$1,87 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,9$	$1,68 \pm 0,2$

Примітка: n – кількість очей;

Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з амбліопією до і після лікування в основній (ПКЛ) і контрольній групі (ПТЛ).

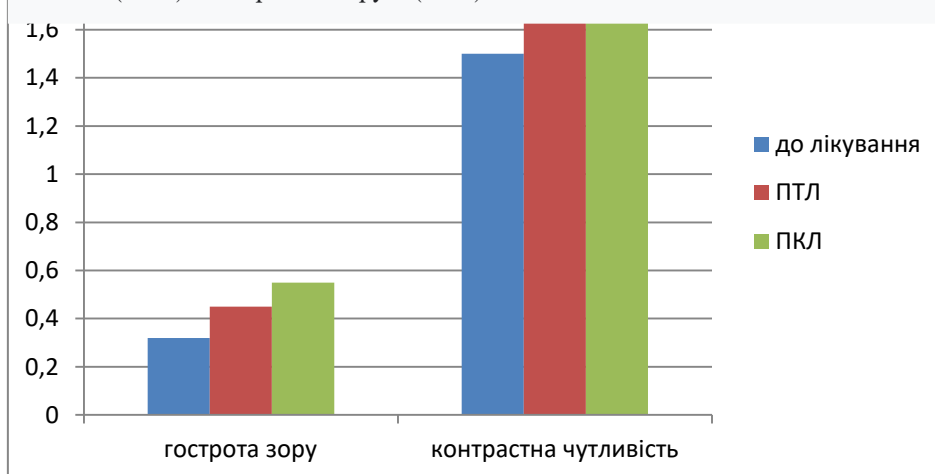


Рис.3.4 Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з амбліопією до і після лікування в основній (ПКЛ) і контрольній групі (ПТЛ).

З даних, наведених в таблиці 3.4 та рис.3.4 видно, що комплексне лікування із застосуванням ноотропа приводить до кращих показників зору, ефективніше за традиційне, але статистично недостовірно. Також були проаналізовані показники стереозору в групах з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією. Дані представлені в таблиці 3.5

Таблиця 3.5. Стереозір у категоріях стерео зору за тестом Ланга до та після лікування в групах хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію з і без включення ноотропа (%)

Категорії стереозору в кут.с	До лікування	Рефракційна амбліопія (32)		До лікування	Дисбінокулярна амбліопія (n=20)	
		ПТЛ	ПКЛ		ПТЛ	ПКЛ
		(n=20)	(n=12)		(n=10)	(n=10)
200	0	0	1 (8,3%)*	0	-	-
400-600	40%	$\chi^2 = 9,09; p=0,02$				
		12 (60%)	9 (75%)*	0	2(20%)	6 (60%)
0 – не визначали	60%	$\chi^2=4,27; p= 0,03$			$\chi^2=3,33; p=0,06$	
		8 (40%)	2 (16,6%)%	100%	8 (80%)	4 (40%)
		$\chi^2 = 1,9; p = 0,16$			$\chi^2 =1,9; p = 0,16$	

Примітка: n – кількість дітей, * – рівень значущості різниці між показниками в групах до та після лікування $p < 0,05$

Відмічено, що стереозір до лікування був в наявності у 40% пацієнтів з рефракційною амбліопією, а після комплексного лікування у 82,3% хворих. Після комплексного лікування, поліпшилися пороги стереозору, табл.3.5, досягли норми у 8,3% при рефракційній амбліопії, $p=0,02$, та досягли 400-600 кут с у 75% дітей, $p=0,03$. Після традиційного лікування у 20% при рефракційній амбліопії та у 60% при дисбінокулярній амбліопії, але не суттєво, $p > 0,05$, табл 3.5.

Під час дослідження спектру ЕЕГ відзначено, що до лікування альфа-індекс складав у середньому 15-30%. Більшість 53% нижче загальноприйнятої норми ($14,6 \pm 12,3$) %. При цьому індекс дельта та тета хвиль були збільшені – індекси (ставлення часу даного ритму до загального часу запису) їх склали відповідно ($70,1 \pm 9,9$) % та ($11,1 \pm 8,7$) %. Після лікування з використанням ноотропа було виявлено збільшення альфа-індексу ЕЕГ і його нормалізацію у 68% дітей з рефракційною амбліопією і у 49% хворих з дисбінокулярною амбліопією проти відповідно 51% і 53% дітей контрольної групи; відмічено зниження індексу дельта- і тета-хвиль – ($50 \pm 9,6$)% і ($5,8 \pm 3,7$)% – у 46% і 52% випадків в порівнянні з дітьми, які отримували традиційне лікування, у яких зниження індексу дельта- і тета-хвиль спостерігалось у 40,7% і 45,6% відповідно.

При дослідженні дітей з амбліопією та косоокістю були відзначені порушення фоновій електроенцефалограми. Ступінь порушень був різним залежно від гостроти зору амбліопічного ока. У дітей з гостротою зору нижче 0,3 виявлено міжпівкульну асиметрію більше середньовікової норми (більше 10%) - у ($40,0 \pm 12,6$) % випадків ($P < 0,01$). У дітей цієї групи міжпівкульна асиметрія була більшою, ніж у дітей з рефракційною амбліопією та у дітей з дисбінокулярною амбліопією, але мають гостроту зору амбліопічного ока вище 0,3 ($P < 0,05$). Відзначено згладженість амплітудних регіональних відмінностей біопотенціалів у лобових та потиличних відділах мозку у ($80,0 \pm 11,5$)% дітей з амбліопією та косоокістю. Різниця статистично достовірна порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$) . Індекс альфа-ритму у фоновій електроенцефалограмі в потиличних відведеннях групи з гостротою зору нижче 0,3 у ($3,0 \pm 2,6$) % дітей не визначався, а у ($48,6 \pm 8,2$) % був знижений. Дельта-індекс вище за норму (у межах 25%-45%) був у ($46,6 \pm 12,8$) % дітей. А тета-індекс вище за норму (у середньому $48,4 \pm 8,2$)% виявлено у ($20,2 \pm 8,9$)% дітей. У дітей з односторонньою амбліопією з косоокістю та гостротою зору вище 0,3 вираженість порушень фоновій електроенцефалограми була меншою. Регіональні відмінності біопотенціалів

згладжені між лобно-потиличними відділами ($70,0 \pm 10,2$) % дітей; індекс альфа-ритму у фоновій електроенцефалограмі в потиличних відведеннях знижений у ($17,7 \pm 5,2$) % дітей, а дельта-індекс вище за норму (25%-45%) встановлено у ($30,0 \pm 10,2$) % дітей. Дані про реакцію фоновій електроенцефалограми на функціональні проби у групі з односторонньою амбліопією та косоокістю залежно від фіксації, наведені у таблиці 3.6.

Нормальна реакція засвоєння ритму (зміна частоти ритму відповідно до ритму, що пред'являється стимуляції та зміна амплітуди електроенцефалограми в потиличних відведеннях) у бінокулярному режимі відсутня у більшості дітей другої групи (68,75%), втричі частіше, ніж у дітей першої групи (20%)) - $P = 0,001$. Проба послідовного відкривання очей у монокулярному режимі використовувалася як показник стану прехіазмального рівня проведення імпульсів (рекомендації ISCEV, 1996); а реакція на ритмічну фотостимуляцію в частотному режимі 10Гц (реакція засвоєння ритму, РУР) – як показник зрілості кіркових нейронів. Робота таламо-кортикального реле оцінювалася за РУР у монокулярному та бінокулярному режимі із заплющеними очима для виключення впливу ретикулярної формації. При цьому оцінювалася когерентність (синхронія) в симетричних відведеннях ЕЕГ (Fp2 - F4 - Fp1 - F3; F4 - C4 - F3 - C3; C4-P4 - C3-P3; P4-O2-P3-O1) з метою виявлення порушення зв'язку через мозолисте тіло [26,33].

У контрольній групі (здорові діти) організована електроенцефалограма (за класифікацією Жирмунської Є.А.) [31] визначена у ($65,0 \pm 12,3$) % випадків, регіональні відмінності збережені та переважають у ($80,0 \pm 11,5$) % дітей. Міжпівкульна асиметрія дорівнює або менше 10 % відзначена у ($60,0 \pm 12,6$) % дітей. Альфа-ритм слабомодульований переважає в потиличних відведеннях і має частоту (7 - 8) Гц, амплітуду (20 - 40) мкВ ($68,0 \pm 10,4$)% випадків. Повільна активність у вигляді тета та дельта хвиль (25-30) мкВ в основному визначена в потиличних відділах мозку у ($15,0 \pm 9,2$) % здорових дітей. При проведенні функціональних проб встановлено наступне: проба з

відкриванням очей у моно-і бінокулярному режимі пригнічує альфа-ритм. Реакція засвоєння ритму помірно виражена з обох боків, амплітудні незначні відмінності. При фотостимуляції у поперечних відведеннях хвилі симетричні кількість повільних коливань відповідає фоновій. При гіпервентиляції (60,0 $\pm$ 12,6) % здорових дітей відзначається синхронізація альфа-ритму; у (40,0 $\pm$ 12,6) % - поява повільних тета та дельта хвиль у лобових відведеннях до 20 % часу запису. Ці показники відповідно до рекомендацій Гнездицького В.В.[25], Зенкова Л.Р., [33] нами розцінюються як нормальні для цього віку здорових дітей віком 5-8 років. В таблиці 3.6 наведені дані про частоту порушення проби з прикриттям очей у хворих на дисбінокулярну амбліопію залежно від фіксації.

Таблиця 3.6

Частота (%) порушень фонові електроенцефалограми при функціональних навантаженнях у дітей з амбліопією та косоокістю залежно від фіксації амбліопічного ока

Характер порушення ЕЕГ	Група 1 (n = 20) центральна фіксація	Група 2 (n = 32) нецентральна фіксація	χ^2	P _{1,2}
Відсутність реакції на відкривання очей в бінокулярному режимі у відведеннях з обох півкуль мозку	10% (2)	43,75% (14)	5,1	0,02*
Відсутність реакції на відкриття очей у бінокулярному режимі у відведеннях з боку півкулі парного ока	45% (9)	90,7% (29)	10,01	0,001*
Відсутність реакції на відкриття в очей у бінокулярному режимі у відведеннях з боку півкулі амбліопічного ока	45% (9)	81,2% (26)	5,8	0,01*
Відсутність реакції засвоєння ритму в бінокулярному режимі стимуляції у відведеннях від обох півкуль мозку	20% (4)	68,75% (22)	9,8	0,001*

Примітка: * - різницю між групами достовірні P<0,05

Загалом проведені нами енцефалографічні дослідження виявили зниження альфа-індексу майже у половини дітей з амбліопією всіх трьох груп, що свідчить про незрілість синхронізуючих систем, та про порушення бінокулярного рухового налаштування очей цих дітей. Відсутність властивої здоровим дітям десинхронізації (блокади або депресії альфа-ритму) говорить про утруднення надходження імпульсів до проекційних зон кори. Оскільки десинхронізація (активація) кори забезпечується ретикулярною формацією мозкового стовбура, її відсутність обумовлено дисфункцією ретикулярної формації ствола, що також може свідчити про наявність окорухових порушень у хворого на амбліопію. Таке порушення електроенцефалограми, що виявилось у відсутності реакції пригнічення альфа-ритму у відповідь на ВО та РЗР у бінокулярному та монокулярному режимах, ми й спостерігали майже у всіх дітей з косоокістю та амбліопією. Подібні порушення відзначені при бінокулярному режимі відкривання очей (ВО) на стороні півкулі парного ока ($40,0 \pm 12,6$) % та амбліопічного ока у ($33,3 \pm 11,1$) % дітей з дисбінокулярною амбліопією та в монокулярному режимі у ($52,0 \pm 11,2$) % дітей із рефракційною амбліопією. За даними Зенкова Р.А. [33], такі зміни свідчать про зниження активуючої функції РФ верхнього (рострального) та середнього (рівень варолієвого моста) відділів стовбура, а також про вікову незрілість серединних структур мозку.

Реакція на ритмічну фотостимуляцію залежить від стану таламо-кортикального реле та стану мезенцефальної РФ [26,33]. Нами ця функціональна проба проводилася із заплющеними очима, тому визначалася переважно реакція паличкового апарату сітківки та пов'язаної з ним аферентної частини зіничного рефлексу та пропріоцепції, шляхи яких пов'язані з мезенцефальною РФ та верхнім двохолмієм. Реакція засвоєння ритму при амбліопії з косоокістю у ($80,0 \pm 11,5$) % хворих з нецентральною фіксацією та у ($70,0 \pm 12,2$) % хворих з центральною фіксацією була відсутня в моно- та бінокулярному режимі. Таке порушення реакції електроенцефалограми на ритмічну фотостимуляцію із заплющеними очима

говорить про послаблення одно- та двосторонніх таламо-кортикальних зв'язків та про можливі порушення регуляції окорухового апарату очей на рівні РФ верхнього відділу стовбура. У симетричних відведеннях при фотостимуляції у дітей з амбліопією та косоокістю виявлено асиметричні білатерально-синхронні θ - та δ -хвилі в лобових (індекс $46,0 \pm 8,4$) % та потиличних відведеннях (індекс 50,0 %). У порівнянні з контрольною групою у дітей з амбліопією та косоокістю виявлено підвищені індекси тета- і дельта-хвиль у лобових та потиличних відведеннях. Це свідчить про наявність функціональних змін серединних структур мозку, у тому числі мозолистого тіла [33].

Таким чином, при дисбінокулярній амбліопії незалежно від фіксації амбліопічного ока в порівнянні з контрольною групою виявлені підвищені індекси тета-і дельта-хвиль у лобових та потиличних відведеннях. Це свідчить про наявність функціональних змін серединних структур мозку, у тому числі мозолистого тіла [33]. У симетричних відведеннях при фотостимуляції у дітей з амбліопією та косоокістю виявлено асиметричні білатерально-синхронні θ - та δ -хвилі в лобових (індекс $46,0 \pm 8,4$) % та потиличних відведеннях (індекс 50,0 %).

Наявність асиметричних білатерально-синхронних θ - і δ -хвиль у лобових та потиличних відведеннях у відповідь на фотостимуляцію у хворих свідчать про відсутність або недостатність міжпівкульного зв'язку через мозолисте тіло між вищими регулюючими окоруховими центрами (лобовими очними полями і лобовими очними полями між двома півкулями). При ексцентричній фіксації вищеперелічені зміни були виражені більшою мірою: реакція фонові ЕЕГ на бінокулярну пробу з відкриванням очей та РУР були відсутні у всіх дітей, а індекс дельта- та тета-хвиль у лобових відведеннях обох півкуль був особливо високий, що свідчить про більше залучення та дисфункції механізмів регуляції окорухового апарату очей з боку стовбура, підкіркових мезенцефальних утворень, таламо-кортикального реле. Такі порушення частіше мали місце у амбліопів з ексцентричною фіксацією, ці

функціональні порушення можуть бути серйозною перешкодою для відновлення бінокулярного зору.

3.5 Стан реакцій біопотенціалів мозку на функціональні проби у дітей з дисбінокулярною амбліопією з центральною та нецентральною фіксацією після традиційного та комплексного лікування з ноотропом

В цілому всі показники ЕЕГ після лікування покращилися, але в різній мірі залежно від виду лікування. Дані наведені в таблиці 3.7

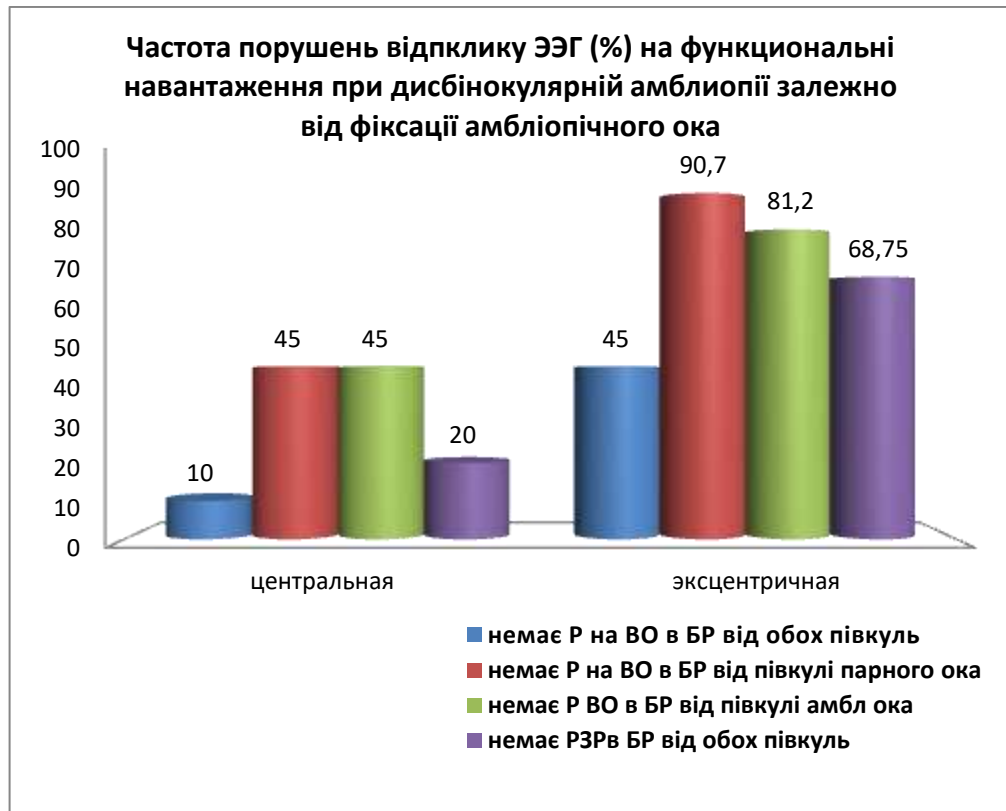
Таблиця 3.7.

Частота (%) порушень фонової електроенцефалограми при пробі з відкриванням очей у дітей з дисбінокулярною амбліопією залежно від монокулярної фіксації після комплексного лікування із застосуванням ноотропа та без.

Характер порушення ЕЕГ	Група 1 (n = 20) центральна фіксація			Група 2 (n = 32) нецентральною фіксація			χ^2	P
	ДЛ	ПТЛ n=10	ПКЛ n=10	ДЛ	ПТЛ n=10	ПКЛ n=10		
1	2	3	4	5	6	7		
Відсутність реакції на відкриття в очей у бінокулярному режимі у відведеннях обох півкуль мозку	10% (2)	20% (2)	30% (3)	43,75% (14)	30% (3)	5% (1)	5,8	$P_{2,5}=0,01$ *
Відсутність реакції на відкриття в очей у бінокулярному режимі у відведеннях з півкулі парного ока	45% (9)	40% (4)	20% (2)	90,7% (29)	50% (5)	4% (4)	0,9	$P > 0,05$
Відсутність реакції на відкриття в очей у бінокулярному режимі у відведеннях з півкулі амбліопічного ока	45% (9)	40% (5)	20% (2)	81,2% (26)	60% (6)	50% (5)	0,49	$P > 0,05$

Відсутність реакції засвоєння ритму в бінокулярному режимі стимуляції у відведеннях від обох півкуль мозку	20% (4)	30% (3)	60% (6)	68,7% (22)	40% (4)	20% (2)	9,8	$P_{2,5} = 0,001 *$
--	------------	------------	------------	---------------	------------	------------	-----	---------------------

Примітка: ДЛ – до лікування, ПТЛ – після традиційного лікування; ПКЛ – після комплексного лікування; * - різниця між групами достовірна $p < 0,05$;



Примітка : Р - реакція; БР – бінокулярний режим ; ВО – відкривання очей; РЗР – реакція засвоєння ритму.

Рисунок 3.5 Частота порушень відповіді ЕЕГ (в%) на функціональні навантаження при дисбінокулярній амбліопії залежно від фіксації амбліопічного ока

Ці зміни реакцій дозволяють припустити, що зв'язок між половинами зорового аналізатора порушений.

Було відмічено, що після використання ноотропа відсоток відсутності реакції ВО, та ЗР в бінокулярному режимі зменшився більшою мірою ніж при

традиційному лікуванні, але несуттєво, $p > 0,05$ табл. 3.4. Більш наглядно дані представлені на рис.3.3, 3.4

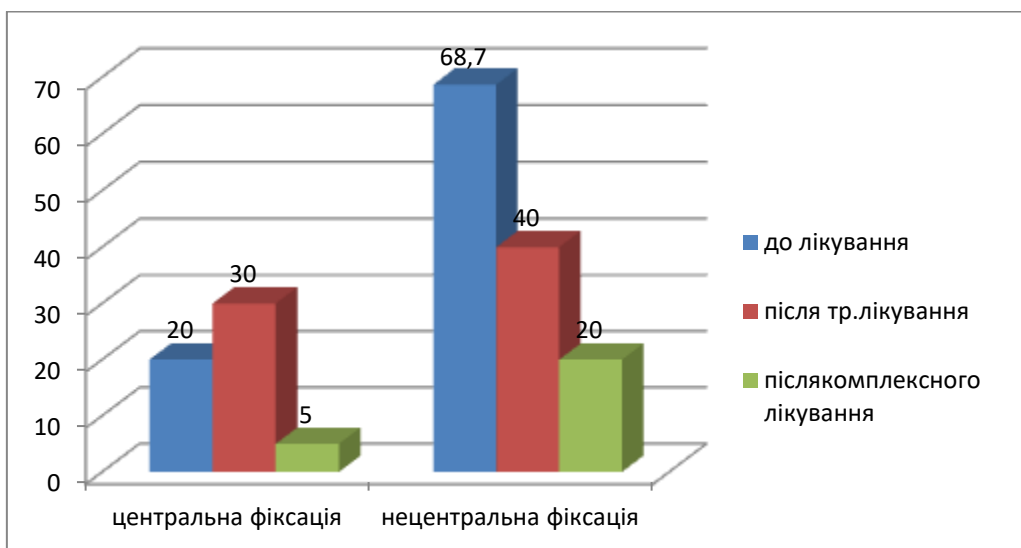


Рисунок 3.6 Частота (%) порушень фонові електроенцефалограми при пробі з відкриванням очей у дітей з дисбінокулярною амбліопією залежно від монокулярної фіксації до та після традиційного та комплексного лікування і застосуванням ноотропа.

Тобто застосування ноотропа позитивно впливає на зв'язок між обома очима на рівні мозку, що також підтверджується відновленням РЗР та покращенням реакції активації.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними різних авторів [3,5,9] амбліопія реєструється у 2-6% всього дитячого населення, поширеність амбліопії у США становить 2-5%, в інших країнах – 1,07-6% дітей дошкільного і шкільного віку [1, 35].

Амбліопія являє собою складний симптомокомплекс сенсорних і моторних функціональних порушень. При амбліопії у випадках аномалії рефракції, на сітківці фовеолярної і макулярної області є нечітке зображення фіксованих об'єктів, що перешкоджає нормальному розвитку структур і функцій центрального зору. Для лікування амбліопії запропоновано безліч методів, однак ефективність лікування залишається низькою і, за даними різних авторів, становить 20-62% [30, 41, 45, 91]. Причому особливо малоефективним залишається лікування дисбінокулярної амбліопії з ексцентричною фіксацією. [3,43]. Механізм розвитку амбліопії, методи її діагностики та лікування продовжують привертати до себе увагу, як офтальмологів, так і фізіологів, нейрофізіологів, що займаються вивченням зорового аналізатора. За останнє десятиліття з'явилося багато нових робіт, присвячених розробці методів ранньої діагностики і лікування даного захворювання. До теперішнього часу лікування амбліопії є тривалим процесом (протягом 1,5 - 2 років), що вимагає застосування комплексу різних за характером впливів на орган зору хворого лікувальних процедур. Таке тривале, що вимагає істотних тимчасових і фінансових витрат, лікування часто виявляється неефективним. Відсоток хворих з ефективним лікуванням коливається від 14,5% до 81,2% випадків [18, 20, 71]. У зв'язку з цим виникає нагальна необхідність проведення подальших розробок питань етіології, патогенезу амбліопії і створення нових, більш ефективних методів її лікування, заснованих на нових досягненнях в області вивчення фізіології і патології зорового аналізатора.

Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний із зміною функції кіркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм амбліопів давно привертало увагу офтальмологів. Використання деяких фармацевтичних засобів як доповнення традиційному лікуванню можуть підвищити реакцію мозку (нейросенсибілізувати) і поліпшити відповідь до терапії амбліопії (Campos E., 1995, 1997, 1998; Campos E., Sciavi C., 20. П., Лупир А.Л., 2003, Азнаурян І.Е., 2009) [118, 120, 71, 9]

Для покращення передачі імпульсів у сітківці при амбліопії привертає увагу нейропротектор – препарат, який містить цитиколін та віт В₁₂ (у вигляді крапель). Цитиколін є складною біомолекулою, що бере участь у клітинному метаболізмі. Його структура має холінергічні та нейропротекторні властивості та бере участь у метаболізмі фосфоліпідів, запобігаючи пошкодженню нервових клітин цитицолін, що є природним метаболітом біохімічних процесів в організмі. Цитиколін - мононуклеотид, попередник холіну, служить донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну. Забезпечує підтримку, відновлення та синтез фосфоліпідів клітинних мембран, а також нейромедіаторів – ацетилхоліну та дофаміну. Синтез та відновлення фосфоліпідів – це основа нейропротекції. Цитиколін знижує вміст фосфоліпаз, що запобігає апоптичній і некротичній загибелі клітин (Фролов М.А. з співавт., 2011)[95] є фактором росту нервових волокон зорового нерва при дегенеративних офтальмологічних патологіях. Для покращення функції кори головного мозку та зорового аналізатора при амбліопії доцільні препарати ноотропної дії наприклад - пірацетам. Завдяки пірацетаму збільшується синтез АТФ, покращується утилізація кисню в головному мозку, процеси гліколізу та білкового синтезу; підвищується обмін фосфатилхоліну, фосфадилетаноламіну; покращується ГАМК-ергічна, холінергічна та глутаматергічна нейропередача.

В останні роки з'явилися повідомлення про використання фармакологічних препаратів для посилення ефекту плеопто-ортоптичного

лікування, поліпшення трофічних процесів в зоровому аналізаторі у пацієнтів з амбліопією (Петруня А.М., 2003; Pandey P. K. et al., 2002,) [61,69], використання вазоактивних та ноотропних препаратів в лікуванні таких хворих (Цибульська Т.Є., 2010р.) [93,46,47]. Однак у зв'язку з недостатністю даних про стан сітківки амбліопічного ока та кори головного мозку при включенні цих препаратів в комплекс лікування амбліопії залишається дискусійним та питанням вибору призначення цих препаратів.

Визначення впливу ноотропа та нейропротектора не тільки на гостроту зору, але й на стан сітківки і кори головного мозку при комбінованому лікуванні рефракційної та дисбінокулярної амбліопії дозволить об'єктивно оцінити ефективність їх застосування та уточнити вибір їх призначення.

Все це зумовило актуальність та необхідність проведення цього дослідження.

З метою встановлення ефективності комплексного лікування із застосуванням нейропротектора та ноотропа включених в традиційне лікування дисбінокулярної амбліопії до і після лікування було проведено дослідження зорових функцій, які найбільше порушені при амбліопії - це стан гостроти зору, контрастної чутливості, стан стереозору. Також вперше до і після лікування досліджувалися стан сітківки за даними ОКТ та стан біоелектричної активності мозку за спектром ЕЕГ та порівняння цих змін з традиційним лікуванням.

Для досягнення цієї мети нами були обстежені діти і підлітки без соматичної патології, згідно з консультацією педіатра та невролога, – 140 дітей (280 очей), у віці від 5 до 12 років. Серед них 74 дитини з рефракційною та 66 дітей – з дисбінокулярною амбліопією (132 ока). До і після лікування всім дітям проводилося функціональне дослідження зорового аналізатора, яке включало визначення гостроти зору, контрастної чутливості, показників стереозору, показники ОКТ та спектр ритмів ЕЕГ.

Вивчення стереозору є одним із важливих способів оцінки функціонального стану зорового аналізатора, що характеризує його вищу

аналітичну здатність. Оскільки у зоровій системі людини обробка бінокулярної інформації починається лише на рівні зорової кори, то можна очікувати відмінності сприйняття просторово-частотних характеристик різних стереотестів при локалізації уражень у зоровій корі порівняно з іншими відділами зорового аналізатора (сітківка очей, зоровий нерв) [102].

Для дослідження стереозору у дітей серед сучасних методів дослідження використовуються тест Ланга II, Титмус-стереотест [75].

Наші дослідження показали, що контрастна чутливість виявилась набагато гіршою у хворих із дисбінокулярною амбліопією на відміну від рефракційної ($1,5 \pm 0,6$ проти $2,12 \pm 0,5$ балів, $p < 0,05$).

Встановлено, що проведений комплекс плеопто-ортоптичного лікування з використанням нейропротектора дозволив суттєво підвищити гостроту зору, контрастну чутливість, поліпшити стереозір у хворих з рефракційною амбліопією та в меншій мірі з дисбінокулярною амбліопією. Аналіз даних показав, що застосування нейропротектора значно змінило товщину ШНВ скроневого сегмента при рефракційній та дисбінокулярній амбліопії, що свідчить про збільшення нейрозв'язків сітківки, покращило контрастну чутливість, стереозір, нормалізувало α - ритм ЕЕГ у більшій кількості хворих після лікування порівняно з традиційним лікуванням. Відомо, що альфа- ритм відображає ступінь зрілості кіркових структур (Nombela G.), наявність повільної активності – індексу тета та дельта – ритмів більше 10% – свідчать про незрілість структур зорового аналізатора. Після проведеного лікування спостерігається збільшення альфа індексу, який досяг норми ($14,6 \pm 12,3$)%. у 72% пацієнтів. При цьому індекс дельта і тета хвиль знизилися - ($58 \pm 9,6$) % та ($7,8 \pm 6,7$) %, що свідчить про покращення роботи зорового аналізатора, що супроводжувалось підвищенням гостроти зору. Нами встановлено, що застосування ноотропа в більшій мірі сприяє становленню зрілості зорового аналізатора, відновлює зв'язки між двома півкулями мозку, що підтверджується відновленням стереозору у хворих навіть на дисбінокулярну амбліопію та за даними реакції засвоєння ритму у

50% хворих на рефракційну та у 40% на дисбінокулярну амбліопію, що дозволяє рекомендувати включення ноотропного препарату в комплекс лікування дисбінокулярної амбліопії.

Отримано критерії позитивного результату комплексного лікування дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією (потовщення ШНВ скроневого сегмента сітківки нормалізації індексів ритму ЕЕГ, стереозору). Відомо, що розвиток ЕЕГ-ритмів мозку в філогенезі передбачає поступовий перехід домінуючого ритму мозку від низькочастотного до більш високочастотного [8]. Таким чином, результати лікування з включенням нейропротектора в комплекс лікування амбліопії дозволяє поліпшити крім гостроти зору, контрастної чутливості, стереозору нормалізації показників також індекси ритмів ЕЕГ, що свідчить про сприяння розвитку зорового аналізатора при цій патології. Наші дослідження показали, що контрастна чутливість виявилась набагато гіршою у хворих із дисбінокулярною амбліопією на відміну від рефракційної ($1,5 \pm 0,6$ проти $2,12 \pm 0,5$ балів, $p < 0,05$).

Встановлено, що проведений комплекс плеопто-ортоптичного лікування з використанням нейропротектора дозволив суттєво підвищити гостроту зору (на $0,2 - 0,37$ у.о.), контрастну чутливість (на $0,37 - 1,3$ лог.од), поліпшити стереозір у хворих з рефракційною амбліопією (на $33,8\%$) та дозволив отримати стереозір у $11,2\%$) з дисбінокулярною амбліопією. Аналіз даних показав, що застосування нейропротектора значно змінило товщину ШНВ скроневого сегмента при рефракційній та дисбінокулярній амбліопії, що свідчить про збільшення нейрозв'язків сітківки, покращило контрастну чутливість, стереозір, нормалізувало α -ритм ЕЕГ у більшій кількості хворих після лікування порівняно з традиційним лікуванням. Відомо, що альфа-ритм відображає ступінь зрілості кіркових структур (Nombela G.) [172], наявність повільної активності – індексу тета та дельта – ритмів більше 10% – свідчать про незрілість структур зорового аналізатора. Після проведеного лікування спостерігається збільшення альфа індексу, який досяг норми

($14,6 \pm 12,3$)%. у 72% пацієнтів. При цьому індекс дельта і тіта хвиль знизилися - ($58 \pm 9,6$) % та ($7,8 \pm 6,7$) %, що свідчить про покращення роботи зорового аналізатора, що супроводжується підвищенням гостроти зору. Нами встановлено, що застосування ноотропа в більшій мірі сприяє становленню зрілості зорового аналізатора, відновлює зв'язки між двома півкулями мозку, що підтверджується відновленням стереозору у 11,2% хворих навіть на дисбінокулярну амбліопію та за даними реакції засвоєння ритму у 50% хворих на рефракційну та у 40% на дисбінокулярну амбліопію, що дозволяє рекомендувати включення ноотропного препарату в комплекс лікування при дисбінокулярній амбліопії.

Наші дослідження показали, що контрастна чутливість виявилась набагато гіршою у хворих із дисбінокулярною амбліопією на відміну від рефракційної ($1,5 \pm 0,6$ проти $2,12 \pm 0,5$ балів, $p < 0,05$). Після застосування ноотропа в комплексному лікуванні амбліопії коригована гострота зору амбліопічних очей підвищилася в середньому однаково в обох групах - на $0,2 \pm 0,12$ (в контрольній групі – на $0,2 \pm 0,1$); контрастна чутливість покращилась в основній групі – з $1,5 \pm 0,7$ до $1,87 \pm 0,4$ балів.

Встановлено, що проведений комплекс плеопто-ортоптичного лікування з використанням нейропротектора дозволив суттєво підвищити гостроту зору (на 0,41), контрастну чутливість (на 1,3 лог.о.), поліпшити стереозір у хворих з рефракційною амбліопією (на 33,8%) та дозволив отримати стереозір у 11,2%) з дисбінокулярною амбліопією. Аналіз даних показав, що застосування нейропротектора значно змінило товщину ШНВ скроневого сегмента - товщина шару нервових волокон скроневого сегмента збільшилася після лікування до $78,5 \pm 21,96$ мкм (в порівнянні з $72,5 \pm 14,59$ мкм до лікування), $< 0,05$, що свідчить про збільшення нейрозв'язків сітківки, нормалізувало α - ритм ЕЕГ у більшій кількості хворих після лікування порівняно з традиційним лікуванням. Відомо, що альфа- ритм відображає ступінь зрілості кіркових структур (Nombela G.)[172], наявність повільної активності – індексу тета та дельта – ритмів більше 10% – свідчать про

незрілість структур зорового аналізатора. Після проведеного лікування спостерігається збільшення альфа індексу, який досяг норми ($14,6 \pm 12,3$)%. у 72% пацієнтів. При цьому індекс дельта і тіта хвиль знизилися - ($58 \pm 9,6$) % та ($7,8 \pm 6,7$) %, що свідчить про покращення роботи зорового аналізатора, що супроводжується підвищенням гостроти зору. Нами встановлено, що застосування ноотропа в більшій мірі сприяє становленню зрілості зорового аналізатора, відновлює зв'язки між двома півкулями мозку, що підтверджується відновленням стереозору у хворих навіть на дисбінокулярну амбліопію та за даними реакції засвоєння ритму у 50% хворих на рефракційну та у 40% на дисбінокулярну амбліопію дозволяє рекомендувати включення ноотропного препарату в комплекс лікування при дисбінокулярній амбліопії.

Отримано критерії позитивного результату комплексного лікування дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією (потовщення ШНВ скроневого сегмента сітківки, нормалізації індексів ритму ЕЕГ, відновлення стереозору) крім підвищення гостроти зору гостроти зору на 0,2 у.о. та контрастної чутливості на 0,37 бал.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження вперше підтверджують необхідність використання нейропротектора та ноотропа в комплексному лікуванні рефракційної та особливо дисбінокулярної амбліопії у дітей. Кожен препарат посилює дію плеопто-ортоптичного лікування, що проявилось в підвищенні зорових функцій (гострота зору, контрастна чутливість, стереозір) та покращує міжнейрональні зв'язки в сітківці, що підтверджується потовщенням ШНВ скроневого сегменту сітківки та функції кори головного мозку (відновлення нормальних вікових показників індексу альфа ритму та зменшення і нормалізації дельта та тета ритмів кори) в групі дітей, що були проліковані комплексним методом, тобто їх застосування підвищило ефект традиційного лікування. Однак результати лікування дисбінокулярної амбліопії з нецентральною фіксацією залишаються низькими. Отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати

включення нейропротектора та ноотропа в комплекс лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії, зокрема ноотропа в лікуванні дисбінокулярної амбліопії.

ВИСНОВКИ

1. Проблема пошуку патогенетично орієнтованих методів лікування рефракційної та дисбінокулярної амбліопії відноситься до одної з актуальних в офтальмології. Поглиблені дослідження функціональних змін зорового аналізатора відповідно до застосованих методів лікування при цьому захворюванні потрібні для уточнення патогенезу та розробки більш ефективних диференціальних методів лікування при даній патології.

2. Встановлено підвищення гостроти зору на 0,15 у.о. та покращення контрастної чутливості до $(2,8 \pm 0,4)$ балів після лікування порівняно з $(1,5 \pm 0,7)$ балів до лікування в групі з використанням нейропротектора в комплексному лікуванні амбліопії в порівнянні з традиційним лікуванням.

3. Встановлено достовірне покращення зорових функцій (гостроти зору на 0,2 у.о. та контрастної чутливості на 0,37 бал) при використанні ноотропа у комплексному лікуванні амбліопії у дітей в порівнянні з традиційним лікуванням.

4. Встановлено вплив застосування нейропротектора в комплексному лікуванні амбліопії на зміну показника ОКТ - збільшення товщини шару нервових волокон скроневого сегмента сітківки до $78,5 \pm 21,96$ мкм (в порівнянні з $72,5 \pm 14,59$ мкм до лікування), $<0,05$, що може свідчити про збільшення міжнейрональних зв'язків в сітківці після лікування.

5. Вперше виявлено позитивний вплив нейропротектора в комплексному лікуванні дітей з амбліопією, що виразився в нормалізації індексів ритмів спектра біоелектричної активності кори головного мозку в групі з використанням препарату - збільшення альфа індексу і його нормалізація у 73% дітей з рефракційною амбліопією і у 55% з дисбінокулярною амбліопією, зниження індексу дельта і тета хвиль - $(58 \pm 9,6)\%$ і $(7,8 \pm 6,7)\%$ у 54% і 60 % випадків в порівнянні з дітьми, які отримували традиційне

лікування , де збільшення альфа індексу і його нормалізація спостерігались у 41,6% дітей, зниження індексу дельта і тета хвиль - у 41,7% і 50% відповідно.

5. Встановлено, що функціональні проби з відкриттям очей дозволяють виявити збереженість ретино-кортикальних і таламокортикальних шляхів у дітей з рефракційною амбліопією та наявність залучення та дисфункції мезенцефальних відділов мозку у дітей з дисбінокулярною амбліопією, функціональні порушення яких можуть бути серйозною перешкодою відновлення бінокулярного зору, які позитивно змінюються після застосування ноотропа, що підтверджується збільшенням хворих з нормальною реакцією активації (з 20% до 50%) у бінокулярному режимі відкриття очей.

6. Вперше встановлено, що включення ноотропа в комплекс лікування амбліопії дозволяє покращити показники зорових функцій (гостроти зору, контрастної чутливості та стереозору) також індексів ритмів ЕЕГ, в тому числі нормалізації альфа ритму (у 68% хворих на рефракційну та у 49% на дисбінокулярну амбліопію , що сприяє розвитку зорового аналізатора при цій патології.

7. Вперше встановлено, що включення ноотропа в комплекс лікування амбліопії дозволяє покращити показники стереозору при рефракційній амбліопії у 33,8% та відновити у 11,2% при дисбінокулярній амбліопії .

8. Результати роботи впроваджені в наукову та лікувальну роботу відділу розладу бінокулярного зору та консультативної поліклініки ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуразакова Л.А. Комплексный подход к лечению амблиопии. / Л.А. Абдуразакова, И.С. Ковалевская // «Запобігання сліпоті у дітей в Україні в рамках виконання програми ВООЗ «Зір-2020» з практичним семінаром «Жива хірургія»: Міжнародна науково-практична конференція лікарів-офтальмологів України: Тези та лекції. – Київ, 11-12 бер. 2005. – С. 16-18.
2. Абрамов В.Г. Основные заболевания глаз в детском возрасте и их клинические особенности. – М.: Мобиле, 1993. -493 с.
3. Аветисов Э.С. Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. – М.: Медицина, 1968. – 208 с. [1]
4. Аветисов А.Б. Результаты применения цветных фильтров в плеоптическом лечении дисбинокулярной амблиопии // Офтальмол. журн. – 1994. - №5. – С. 283 – 285.
5. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
6. Аветисов С.Э. Зрительные функции и их коррекция у детей. / С.Э. Аветисов, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшинова. – М.: Медицина, 2005. – 872 с.
7. Аветисов Э.С, Ковалевский Е.И., Хватова А.В, Руководство по детской офтальмологии. –М.: Медицина, 1987. – 495 с.
8. Адамович В.А. К оценке функционального состояния коры головного мозга по данным ЭЭГ реакции и открытия-закрытия глаз // Вопросы теории и практики ЭЭГ. - Л.: Наука, 1956 - С.109.
9. Азнабаев М.Т. Значимость электрофизиологических исследований в диагностике дисбинокулярной амблиопии у детей / М.Т. Азнабаев, Ф.В. Юнусова, Л.М. Давлетова // Актуальные вопросы офтальмологии: Юбил. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию гор. глаз.

больницы В.А. и А.А. Алексеевых / Моск. НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. – М., 5-7 декабря 2000. – Ч. 2. – С.49.

10. Азнаурян И.Э. Новые методы диагностики и лечения меридиональной формы рефракционной амблиопии у детей с миопическим астигматизмом / И.Э. Азнаурян, Л.И. Горлачева, И.С. Багрова // Современные проблемы детской офтальмологии: Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии. – СПб.: Пиастр, 7-8 окт. 2005. – С. 127-128.

11. Азнаурян И.Э. Применение альфосцерата холина в комплексном лечении амблиопии у детей. // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С. 24-26.

12. Азнаурян И.Э. Современные аспекты реабилитации рефракционной и дисбинокулярной амблиопии у детей. // Медицинский журнал. – 2007. - №3. – С.126-128.

13. Азнаурян И.Э. Электрофизиологические особенности амблиопии у детей с гиперметропическим астигматизмом. // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Том 89, №3. – С.308 – 310.

14. Азнаурян И.Э. Восстановление зрительных функций методом избирательного раздражения рецептивных полей сетчатки в лечении детей и подростков с меридиональной формой рефракционной амблиопии. // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Том 89, №3. – С.311-315.

15. Акименко Е.В. Аппаратные методы лечения органа зрения у детей // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С. 211-216.

16. Акименко Е.В. Применение лазерного сканера SM-4 для лечения амблиопии с различными видами фиксации / Е.В, Акименко, И.П. Виноградская, И.Н, Корчевская // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С. 18.
17. Аубакирова А.Ж., Телубаев Н.Т., Гришина Т.И. Влияние лазерстимуляции у дщетей с амблиопией на сосотояние перекисного окисления липидов. // Офтальмол. журн. – 1996. - №1. – С.36-38.
18. Белозеров А.Е. Контрастная чувствительность при амблиопии, абиотрофии и атрофии зрительного нерва у детей / А.Е, Белозеров, Е.В. Рогатина, Г.Л. Барсегян // Вестн. офтальмол. – 1998. – Т.114, №2. – С.36-40.
19. Бойчук И.М. Особенности нарушений ретинокортикальных связей обох глаз при амблиопиях различного генеза / И.М, Бойчук, В.С. Пономарчук, Н.И. Храменко // Офтальмол. журн. – 1994. - №5. – С.257-261.
20. Бойчук И.М. Сравнительная характеристика функционального состояния фиксирующего и амблиопичного глаза при амблиопии с косоглазием. // Офтальмол. журн. – 1998. - №3. – С. 204-209.
21. Бойчук И.М. Результаты лечения дисбинокулярной амблиопии электростимуляцией глазных мышц. / И.М. Бойчук, Т.М. Серебряна // Офтальмол. журн. – 2003. - №4. – С. 12-15.
22. Бойчук И.М. Результаты лечения детей с дисбинокулярной амблиопией с применением комплекса стереограмм. / И.М. Бойчук, Н.Н. Бушуева, Л.Н. Соловьева // Офтальмол. журн. – 2003. - №5. – С. 44-46.
23. Бойчук І.М. Особливості зорових функцій у дітей з рефракційною і анізотропічною амбліопією // Одес. мед. журн. – 2003. - №6. – С. 50-54.

24. Бойчук И.М. Прогностические критерии улучшения зрения и уменьшения девиации при лечении детей с дисбинокулярной амблиопией. // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С. 44-45.
25. Бойчук И.М. Особенности нарушений ретинокортикальных связей обоих глаз при амблиопиях различного генеза. // Офтальмол. журн. – 2005. - №6. – С.40-46.
26. Бойчук И.М. Результаты применения оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва у детей с монолатеральной амблиопией. / И.М, Бойчук, Е.В. Иваницкая // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С.59-60.
27. Бойчук И.М. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва у детей с монолатеральной амблиопией высокой степени / И.М, Бойчук, Е.В, Иваницкая // Офтальмол. журн. – 2006. - №3. – С.46-49.
28. Бойчук И.М. Группировка амблиопий различного генеза по состоянию бинокулярных и монокулярных зрительных функций. // Український медичний альманах. – 2006.- Том 9, №1.- С.193-198.
29. Ботабекова Т.К, Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения амблиопии / Т.К. Ботабекова, Н.С. Куркамбекова // Вестник офтальмологии. – 2004. – Том 120, №5. – С. 40-41.
30. Ботабекова Т.К. Оптическая когерентная томография в диагностике амблиопии \ Т.К. Ботабекова, Н.С, Кургамбекова // Вестник офтальмологии. – 2005. – Том 121, №5. – С. 28-29.
31. Ботабекова Т.К., Куркамбекова Н.С. Оптическая когерентная ретинотомография при амблиопии. / Т.К. Ботабекова, Н.С,

- Куркамбекова. // Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. - 2006. – Том 7, №2. – С.61-62.
32. Бруцкая Л.А, Эффективность плеоптоортоптического лечения. // Вестн. офтальмол. – 2005. – Т.121.- №3.–С. 36-39.
33. Бруцкая Л.А, Успешная реабилитация амблиопии с эксцентричной фиксацией // Офтальмол. журн. – 2007. - №4. – С.74-76.
34. Бруцкая Л.А, Этиопатогенетические механизмы амблиопии. // Вестн. офтальмол. – 2007. – Т.123. - №3. – С.48-52.
35. Бруцкая Л.А, Коррекция гиперметропического астигматизма в лечении амблиопии // Офтальмол. журн. – 2008. - №1. – С.77-78.
36. Варивончик Д.В. Популяційний ризик сліпоті як показник для організації профілактичної та медико-соціальної допомоги дитячому населенню // Міжнародна науково-практична конференція лікарів-офтальмологів України. – К.,2005. – С. 54-57.
37. Венгер Л.В. Методы лечения амблиопии и их эффективность // Офтальмол. журн. – 2000. - №4. – С.74-79.
38. Вильгельм Хаппе Офтальмология под ред. А.Н. Амирова. // М. – 2005. – 352 с.
39. Волков В.В., Колесников Л.Н., Шелепин Ю.Е. Частотно-контрастные характеристики и острота зрения в офтальмологической практике. // Офтальмол. журн. – 1983. - №3. – С. 148-151.
40. Волкова Л.П. Хаценко И.Е. Влияние метода попеременной фотостимуляции глаз на зрительные вызванные потенциалы у детей с амблиопией. // Вестник офтальмологии – 2007. - №4. – С.29-32.
41. Галкина Н.С. Электроэнцефалограммы детей в норме и при патологии. Клиническая электроэнцефалография. - М.: Медицина, 1973.- С.270-285.
42. Гладкова Н.Д., Шахов Б.Е., Петрова Г.А. и др. Оптическая когерентная томография. Десять лет развития в России: от

эксперимента к клинической практике. // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. - №1. – С. 41-55.

43. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга).- Таганрог: ТРТУ, 2000. - 472-479.

44. Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. - М.: Научно-медицинская фирма МБН, 2001.-473 с.

45. Гончарова С.А. Амблиопия: Практич. рук. / С.А, Гончарова, Г.В. Пантелеев, Е.И. Тірлова. – Луганск: Янтарь, 2006. – 225 с.

46. Добромислов А.Н. Об условно-рефлекторной природе бинокулярного зрения и содружественного косоглазия // Офтальмол.журн. - №3.- 1963.- С. 160-165.

47. Демин Ю.А. Аппаратный комплекс «Амблиокор» в лечении амблиопии у детей. / Ю.А. Демин, А.В. Пивненко, Т.Ю. Пастух // Сб. тезисов научно-практического семинара по проблемам детской офтальмологии. – Харьков. – 2008. – С.37-39

48. Дубовская Л.А. Патогенетически ориентированные методы лечения амблиопии и частичной атрофии зрительных нервов у детей: Автореф. дис. ...д-ра мед .наук: 14.00.08 / Московский НИИ глазных болезней им.Гельмгольца. - М., 1997. - 39 с.

49. Ефимова Е.Л. Результаты стимуляции коркового отдела зрительного анализатора у детей с амблиопией и косоглазием // Клиническая офтальмология. – 2007. –Том 8, №2. –С.59-53.

50. Завгородняя Н.Г. Результаты лечения амблиопии у детей с использованием НЕ-НЕ лазер-стимуляции и специальных компьютерных программ. / Н.Г. Завгородняя, Н.С. Луценко, С.Ф. Максименко, Т.Е. Цыбульская, С.И. Лотова, О.А. Гайдаш // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф.

дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С.83-84.

51. Завгородняя Н.Г., Цыбульская Т.Е. Лечение амблиопии у детей с применением вазоактивных препаратов. // 36. наук. праць. Актуальні питання медичної науки та практики. – Вип. 70. - Запоріжжя, 2006. – С.73-77.

52. Завгородняя Н.Г. Сравнительная характеристика состояния регионарной гемодинамики глаз у детей с различными видами амблиопии. / Завгородняя Н.Г., Цыбульская Т.Е. // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С. 97-98.

53. Завгородняя Н.Г., Цыбульская Т.Е. Динамика кровообращения глаз и мозга у больных амблиопией при проведении плеоптики в сочетании с применением вазоактивных и ноотропных препаратов. // Офтальмол. журн. – 2007. - №6. – С.25-29.

54. Завгородня Н.Г. Стан гемодинаміки мозку у дітей з амбліопією за даними комп'ютерної реоенцефалографії та її зміни під впливом фармакотерапії. / Н.Г. Завгородня, Т. Є. Цибульська // Клінічна фармація. – 2007. – Т.11, №1. - С.56-58.

55. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии.- Таганрог: ТГРУ, 1996.- С. 22-99.

56. Зинченко В.П., Вдовина Л.И., Гордон В.М. Процесс решения комбинаторных задач: Моторные компоненты зрения. - М.: Наука, 1975. – 234 с.

57. Зислина Н.Н., Шамшинова А.М., Кожевникова О.М., С.И. Лоран. Комплексное электрофизиологическое исследование зрительной системы у детей и подростков с врожденной близорукостью,

заболеваниями сетчатки и зрительного нерва. // Вестн. офтальмол. – М. - 1996. – №5. – С.20-23.

58. Ибатулин Р.А, Зрительные функции при амблиопии по данным психофизических и электрофизических исследований / Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М.,1998. – 26с.

59. Иваницкая Е.В. Оптическая когерентная томография в диагностике состояния макулярной области сетчатки. // Офтальмол. журн. – 2007. - №5. – С.71-73.

60. Каеткина Е. В. Состояние зрительных функций при аметропии, косоглазии у детей раннего возраста и лечебно-профилактические мероприятия при их диспансеризации: Дис. Канд.мед.наук. –Одесса, 1992. – 236с.

61. Кащенко Т.П., Вакурин Е.А., Вакурина А.Е, Способ лечения амблиопии динамическими цветовыми стимулами, возникающими при интерференции поляризованного света. // Вест. офтальм. – 1997. - №1. – С.31-33.

62. Клопоцкая Н.Г, Особенности состояния циркадианных биологических ритмов основных зрительных функций у детей с рефракционной и анизометропической амблиопией // Офтальмол. журн. – 2003. - №1. – С.43-46.

63. Коваленко В.В. О лечении рефракционной амблиопии у школьников // Офтальмол. журн. – 2000. - №2. – С.85-86.

64. Коломиец В.А. Новый способ восстановления монокулярных и бинокулярных функций при монолатеральном и альтернирующем косоглазии / В.А. Коломиец, Т.Б. Панкратова, Л.А. Бруцкая // Офтальмол. журн. – 2001 - №3. – С.71-75.

65. Коломиец В.А. Новый способ плеопто-ортоптического лечения с использованием бинокулярной фотостимуляции и полиструктурных паттернов. / В.А. Коломиец, И.В. Фалинская // Офтальмол. журн. – 2002. - №4. – С.15-17.

66. Коломиец В.А. Эффективность плеопто-ортоптического лечения с использованием бинокулярной фотостимуляции. / В.А. Коломиец, И.В. Фалинская. // Офтальмол. журн. – 2002. - №5. – С.39-41.
67. Коломиец В.А. Значение исследования нониусной остроты зрения в диагностике и лечении нарушений стереоскопического зрения у детей с рефракционной амблиопией. / В.А. Коломиец, Ю.Г. Гернага // Офтальмол. журн. – 2007. - №2. – С.46-50.
68. Корепанова О.А. Нейротрофическая организация латерального колінчатого таламуса при амблиопии. / О.А. Корепанова, Ю.Г. Васильев, Г.В. Шумихина // Морфология. – 2006. - №4. – С.69.
69. Коростелова Н.Ф. Комплексный метод лечения амблиопии. / Н.Ф. Коростелова, Н.В. Балашова, М.Л. Зенина, О.В. Ковалева. // Новое в офтальмологии. – М, 2002. - №2. – С.22.
70. Лукьянова А.А., Замараева Л.В., Горбенко В.М., Труфанова Л.П. Применение препарата «фезам» при плеоптическом лечении амблиопии у детей. // Офтальмол. журн. – 2006. - №5. – С.23-24.
71. Мачехин В.А. Зависимость параметров диска зрительного нерва от его площади (по данным НРТ II) / В.А. Мачехин, Г.Е. Манаенкова // Глаукома. – 2007. - №1. – С.22-26.
72. Новикова Л.А. Влияние зрительной афферентации на формирование ритмической электрической активности головного мозга // Современные проблемы электрофизиологии ЦНС.- М.: Наука, 1967. - С.200-212.
73. Никифоров А.С., Гусева М.Р, Нейроофтальмология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 624 с.
74. Пантелеев Г.В. Лечение амблиопии с нистагмом современными плеоптическими методами. / Г.В. Пантелеев, С.А. Гончарова, П.А. Руденко, Е.И. Тырловая. // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-

практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С. 157-159.

75. Пархоменко Г.Я. Эффективность применения аппаратного комплекса «Амблиокор» в лечении амблиопии у детей. / Г.Я. Пархоменко, И.В. Деряпа, Н.А. Гладкая, Л.И. Перекупко, М.А. Щербань // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С. 127-129.

76. Пастух И.В. Результаты комплексного лечения амблиопии у детей. / И.В. Пастух, Г.С. Слышалова, Н.М. Воронцова, Е.С. Никитина, В.Г. Шолудько // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С. 132.

77. Петруня А.М. Применение ноотропных препаратов в комплексе плеопто-ортопто-диплоптической терапии у детей / А.М. Петруня, И.В. Хворостяная, С.А. Лупырь // Офтальмол. журн. – 2003. - №1. – С.40-42.

78. Петруня А.М. Результаты использования компьютерных программ «Крестик», «Паучок» и препарата ноотропил для лечения амблиопии. / А.М. Петруня, С.А. Лупырь // II Міжнародна наукова конференція офтальмологів Причорномор'я: Тези. – Одеса, 8-10 вер 2004. – С.184.

79. Петруня А.М. Медицинская реабилитация детей дошкольного возраста с косоглазием и амблиопией. / А.М. Петруня, И.В. Хворостяная // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С. 177-179.

80. Позняк Н.И. Лечение рефракционной амблиопии с помощью ретинального стимулятора ЕС-01. / Н.И. Позняк, Н.М. Ковшель, С.Н. Позняк, Г.В. Криштопенко, Н.П. Герасимович, В.А. Кононов, А.Н.

- Кузьмин, Н.Н. Васильев // Тези доповідей. X з'їзд офтальмологів України. – Одеса, 28-30 травня 2002. – С. 295-296
81. Позняк Н.И. Селективное низкоинтенсивное излучение в лечение пациентов с рефракционной амблиопией. / Н.И. Позняк, Г.В. Криштопенко, С.Н. Позняк, В.А. Кононов. // Медицинский журнал. – 2006. - №2. – С.79-82.
82. Поправко О.Н. Аппарат для лечения амблиопии «Плеофор». / О.Н. Поправко, Е.Я. Швец, Л.Л. Вережкин, И.Ф. Червоный, Н.Г. Сидоренко, Н.В. Макаревич. // «Запобігання сліпоті у дітей в Україні в рамках виконання програми ВООЗ «Зір-2020» з практичним семінаром «Жива хірургія»: Міжнародна науково-практична конференція лікарів-офтальмологів України: Тези та лекції. – Київ, 11-12 бер. 2005. – С. 243-246.
83. Рожкова Г.И., Подугольникова Т.А., Лешкевич И.А. и др.. Компьютерное лечение косоглазия и амблиопии с применением случайно-точечных стереограмм. // Вестн. офтальмол. – 1998. – Т. 114, №4. – С. 28-32.
84. Рожкова Г.И., Матвеев С.Г. Зрение у детей: проблемы оценки и функциональной коррекции. – М. : Наука, 2007. – 315 с.
85. Рыков С.А. Клиническая эффективность комплексного подхода в лечении амблиопии. / С.А. Рыков, Н.Н. Алеева, Г.П. Комисаренко, М.В. Шевколенко // Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією: III науково-практична конференція з міжнародною участю: Тези та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С. 205-206.
86. Слободяник С.Б. Особенности гемодинамики мозга у больных амблиопией и ее изменение под воздействием фосфен-электростимуляции. // Офтальмол. журн. – 1998. - №6. – С.418-423.
87. Слободяник С.Б. Лечебное влияние фосфен-электростимуляции на функциональное состояние зрительного анализатора и регионарное

кровообращение мозга и глаз у больных амблиопией: Дис.канд.мед.наук. – Одесса, 1999. – 238 с.

88. Слышалова Н.Н., Хватова Н.В. Лечение амблиопии: обзор литературы. // Офтальмотерапия, журн. №2, С.-Пб., 2003, С. 7 – 16.

89. Слышалова Н.Н. Функциональные исследования в дифференциальной диагностике амблиопии. // Сб. тр. Научно-практической конференции «Федоровские чтения», Москва, 2 – 3 июня 2006, С. 63.

90. Слышалова Н.Н. Биоэлектрическая активность сетчатки при амблиопии / Н.Н. Слышалова, А.М. Шамшинова // Вестник офтальмологии. – М.. – 2008. – Том 124. - №4. – С. 32-36.

91. Смирнова Ю.В. Опыт комплексного лечения амблиопии у детей / Ю.В. Смирнова, О.В. Шишова, К.В. Смирнов // Вестн. офтальмол. – М. - 2008. – Т.124, - №1. – С. 32-34.

92. Терехова Т.В. Лечение амблиопии с нецентральной фиксацией. / Т.В. Терехова, В.Н. Курочкин // II Міжнародна наукова конференція офтальмологів Причорномор'я: Тези. – Одеса, 8-10 вер 2004. – С.194-195.

93. Фалинская И.В. Результаты комплексного плеоптического лечения рефракционной амблиопии с применением метода тренировки аккомодации. // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т.5, №4. – С. 120-121.

94. Фильчикова Л.И, Выванные потенциалы при восстановлении зрения у детей с разной степенью амблиопии / Л.И. Фильчикова, Л.А. Новикова // Вестн. офтальмол. – 1989. – Т. 105, №2. – С. 51-54.

95. Фролов М.А., Морозова М.С., Фролов А.М. и др. Цитиколин: перспективы применения при первичной открытоугольной глаукоме // Росс. Офтальмол. журн., 2011, №4, с.108-112.

96. Хафедх Бубакер Б.А., Сердюченко В.И, Эффективность лечения рефракционной и анизометропической амблиопии при гиперметропии

путем использования тренировок аккомодационной функции. // Офтальмол. журн. – 1998. - №1. – С.52-55.

97. Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Шамшинова А.М. Функциональные симптомы в диагностике амблиопии. //Сборник научных трудов НИИ глазных болезней им.Гельмгольца «Клиническая физиология зрения» - М. - Научно-медицинская фирма МБН. – 2002. - стр.459-463

98. Хватова Н.В. Шамшинова А.М., Кащенко Т.П., Кампф У., Губкина Г.Л., Слышалова Н.Н. Амблиопия: патогенез, дифференциальная диагностика и обоснование принципов лечения. // Сборник научных трудов НИИ глазных болезней им.Гельмгольца «Клиническая физиология зрения» М. - Научно-медицинская фирма МБН. – 2002. - стр. 447 – 459

99. Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Шамшинова А.М. Функциональные симптомы в диагностике амблиопии. // Клиническая физиология зрения. Под ред. Шамшиновой А.М., Москва, «МБН», 2002, С. 459 - 463.

100. Хватова Н.В, Принципы фоновой стимуляции в лечении амблиопии / Н.В, Хватова, Н.Н. Слышалова, А, М, Шамшинова // Вестн. офтальмол. – М. - 2005. – Т.121, - №1. – С.19-22.

101. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. – М., 2001. – С.186-188.

102. Цыбульская Т.Е. Результаты лечения амблиопии с использованием видео-компьютерного аутотренинга у детей. / Т.Е. Цыбульская, Н.Г. Завгородняя // «Запобігання сліпоті у дітей в Україні в рамках виконання програми ВООЗ «Зір-2020» з практичним семінаром «Жива хірургія»: Міжнародна науково-практична конференція лікарів-офтальмологів України: Тези та лекції. – Київ, 11-12 бер. 2005. – С. 300-302.

103. Чередниченко В.М, Джоан Башорун Лола, Слышкова Г.С., Рождайкина Н.Я. Исследование эффективности лечения амблиопии частотно-контрастными стимулами. // Офтальмол. журн. – 1991. - №3. – С.159-161.

104. Чередниченко В.М. Способ и устройство для лечения амблиопии. // Офтальмол. журн. – 1994. - №5. – С. 277-279.
105. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии: - М.: Медицина, 1999. – 416 с.
106. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. – М.: Медицина, 2001. – 527 с.
107. Шамшинова А.М., Яковлева А.А, Романова Е.В. Клиническая физиология зрения. – М.: НМФ МБН, 2002. – 672 с.
108. Шамшинова А.М., Слышалова Н.Н., Кащенко Т.П., Зольникова И.В. Локальная и мультифокальная электроретинография при амблиопии высокой степени и их роль в ее дифференциальной диагностике. // Сб. тр. конференции «Федоровские чтения», Москва, 14 - 16 июня 2007г., С. 377 - 378.
109. Шибинская Н.И. Изучение биоэлектрической активности коры головного мозга при дисбинокулярной амблиопии по данным электроэнцефалографии // Офтальмол.журн. -№ 6.- 1975. - С.467 - 470.
110. Шпак А.А. Исследования зрительных вызванных потенциалов головного мозга в дифференциальной диагностике макулярного отека и обскурационной амблиопии у детей с артификацией. // Вестн. офтальмол. – М. - 1989. – Т.105, - №2. – С.44-48.
111. Щуко А.Г., Пашковский А.А., Шестаков А.О. и др. Оптическая когерентная томография в диагностике офтальмологических заболеваний. //Медицинская визуализация. – 2003. - №3. – С.59-62.
112. Яшкина Т.М. Применение электростимуляции в аппаратном лечении у детей и подростков. / Т.М. Яшкина, Т.В. Качан, Е.И. Беликова, С.В. Кочеванов, И.В. Обухович, Ю.А. Майсак // Сучасні технології діагностики та лікування очної патології у дітей: II конф. дитячих офтальмологів України: Тези та лекції. – Судак, 2-4 жовт. 2003. – С.206-207.

113. Alison Bruce, Lan Pacey, John Bradbury, Brendan Barrett. Foveal topography in unilateral amblyopia. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.25
114. Altintas O., Yuksel N., Ozkan B., Caglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2005. – Vol. 42. - № 4. – P.216-221.
115. Altintas O., Yuksel N., Ozkan B, et al. Retinal nerve fibre layer thickness in amblyopic eyes. // Am J Ophthalmol. – 2007. – Vol.143. - № 2. – P.373.
116. Al-Haddad CE, El Mollayess GM, Cherfan CG, Jaafar DF, Bashshur ZF. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. // Br J Ophthalmol. 2011 Mar.- P. 11.
117. Arden Gb, Wooding SL. Pattern ERG in amblyopia. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1985. – 26.- P.88-96.
118. Atilla H, Batioglu F, Erkam N. Retinal nerve fiber analysis in subjects with hyperopia and anisometropic amblyopia. / Atilla H., Batioglu F., Erkam N. // Binocul. Vis. Strabismus. – 2005. – Vol. 20. - № 1. – P. 33-37.
119. Baddini-Caramelli C, Hatanaka M, Polati M, et al. Thickness of the retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes: a scanning laser polarimetry study. // J AAPOS. – 2001. – 5. – P.82-84.
120. Baleanu D, Tornow RP, Horn PK, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. // J Glaucoma. – 2009. – Vol. 19. –P. 475-482.
121. Barrett BT, Bradley A, McGraw PV. Understanding the neural basis of amblyopia. // Neuroscientist. – 2004. – 10. – P. 106-117.
122. Barnes GR, Li X, Thompson B, Singh KD, Dumoulin SO. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human

- amblyopes. // Invest Ophthalmol Vis Sci. –2010 Mar.- Vol 51. - №3. – P.1432-1438.
123. Basar E., Schurmann M. Alpha rhythms in the brain: functional correlates // News Physiol. Sci. – 1996. - N 11. – P. 90-96.
124. Betul Cakmak Tugcu, Murat Kilic et al. Structure-function Relationship in amblyopia: assessment of retina ganglion cells by OCT and Pattern ERG. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P. 27.
125. Betul Cakmak Tugcu, Ceren Gurez, Ulviye Yigit. Comparison of atropin-optical penalization versus occlusion for moderate amblyopia. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.59
126. Betul Cakmak Tugcu, Murat Kilic, Ezgi Tuna Erdogan et al. The effect of optic disk factors on retina nerve fiber layer analysis and pattern ERG parameters in amblyopia. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.60
127. Bozkurt B, Irkec, Orhan M, et al. Thickness of retinal nerve fiber layer in patients with anisometropic and strabismic amblyopia. // Strabismus. – 2003. - № 11. – P.1-7.
128. Campos E. Amblyopia // Surv. Ophthalmology. – 1995. – Vol. 40, № 1. – P. 23-39.
129. Campos E.C., Schiavi C., Benedetti P. et al. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1997, v.233, p.307-312.
130. Campos ES, Fresina M. Medical treatment of amblyopia: present state and perspectives. // Strabismus. – 2006 Jun. - Vol 14. - №2. – P.71-73
131. Carole M. Panton, C.O.,O.C. It is not always amblyopia. // American ortoptic Journal. – 2009.- Vol.59.- P. 52-66.
132. Colen TP, de Faber JT, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer thickness in human strabismic amlyopia. // Binocul Vis Strabismus Q. – 2000. – 15. – P. 141-146.

133. Crawford M.L.J., von Noorden G.K., Meharg L.S. Binocular neurons and binocular function in monkeys and children // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1983. - N 24. – P. 491.
134. Cuppers C. Moderne Schielbehandlung // Klin. Mbl. Augenheilk. – 1956. - Bd.129. - S. 579-604.
135. Daniel J. Salchow, MD, Yuri S. Oleynikov, MD, PhD, Michael F. Chang, MD et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P.786-791.
136. Debert I, de Alencar LM, Polati M, Souza MB, Alves MR. Oculometric parameters of hyperopia in children with esotropic amblyopia. // Ophthalmic Physiol Opt. – 2011 Jul. - Vol 31.- №4. – P.389-397.
137. Dickmann A, Petroni S, Salerri A, et al. Unilateral amblyopia: An optical coherence tomography study. // J AAPOS. – 2009. – Vol. 13. – P. 148-150.
138. Duranoglu Y. Optic nerve head topographic analysis and retinal nerve layer thickness in strabismic and anisometropic amblyopia. // Ann ophthalmol (Skokie). – 2007. - № 39. – P. 291-295.
139. Elder MJ. Occlusion therapy for strabismic amblyopia. // Aust NZ J Ophthalmol. – 1994. – № 22. – P. 187–191.
140. Elizabeth M. Rislove, Eliane C. Hall, Kara A. Stavros, Lynne Kiorpess. Scale Dependent Loss of Global Form Perception in Strabismic Amblyopia. J Vis. Author manuscript. – 2010.- Vol 10.- №12. – P.25-40.
141. Frank J., France TD. Penalization revisited: refractive penalization in the treatment of amblyopia. // Am Orthop J. – 1982. - № 32. – P.90-95.
142. Fricker SJ, Kuperwaser MC, Stromberg AE, et al. Stripe therapy for amblyopia with a modified television game. // Arch Ophthalmol. – 1981. - № 99. – P.1596-1599.

143. George R. Chronic Amblyopia and Strabismus in Children // Archives of Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125, № 6. – P. 821-822.
144. Gerth C., et al. High-resolution retinal imaging in young children using a handheld scanner and Fourier-domain optical coherence tomography. // J AAPOS. – 2009.- 13. – P. 72.
145. Gundogan FC, et al. Pattern visual evoked potentials in the assessment of visual acuity in malingering. // Ophthalmology. – 2007. – 114. – P. 2332.
146. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. // Arch Ophthalmol. – 1995. – 113. – 325-332.
147. Hellstrom A., Svensson E. Optic disc size and retinal vessel characteristics in healthy children. // Acta Ophthalmol Scand. – 1998. - №76. – P.260-267.
148. Hess R.F. Amblyopia: site unseen // Clin. And Exp.Optometry. – 2001. – Vol. 84, № 6. – P. 321-336.
149. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E., Mitchell P. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a population of 6-year-old children: findings by optical coherence tomography. // Ophthalmology. – 2006. - Vol 113. - № 92. – P. 1583-1592.
150. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E., Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherent tomography: findings from a population-based study of 6-year old children. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol.47. – P. 2351-2357.
151. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – P.1604-1609.
152. Ikeda H. Visual acuity, its development and amblyopia // J. of the Royal Soc.of Med. - 1980. - Vol.73. - P.546-555.
153. Jonathan M Holmes, Michael P Clarke. Amblyopia. // The Lancet.- 2006 Apr. – Vol 367. – P. 1343-1351.

154. Jonson DA. Relative scotoma in the “normal” eye of functionally amblyopic patients: a scanning laser ophthalmoscope microperimetric study. // *Binocul Vis Strabismus Q.* - 2007. - Vol. 22. - № 17. - P. 48.
155. Josie Leone. Macular and Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Strabismus and Anisometropic Amlyopia / Kontandina Koklanis, Zoran Georgievski, Robin Wilkinson // *Binocular Vision and Strabismus Quarterly.* – 2008. – Vol. 23. - № 4. – P. 227-232.
156. Kanamori A, Escano MFT, Eno A, et al. Evalution of the affect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography.// *Ophthalmologica.* – 2003. – Vol. 217. – P.273-278.
157. Kanonidou E. Amblyopia: a mini review of the literature. // *Int Ophthalmol.* 2011 Jun. – Vol 31.- №3. – P.249-256.
158. Kase M, Nagata R, Yoshida A, Hanada I. Pupillary light reflex in amblyopia. // *Invest Ophthalmolol Vis Sci.* – 1984.- 25.- P. 467-471.
159. Kee SY, Lee SY, Lee YC Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. // *Korean J Ophthalmol.* – 2006. – Vol.20. - № 3. – P. 177-181.
160. Kowal L., Wong E. OCT in Amblyopia. Presentation to the Annual Squint Club Conference of the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, Melbourne, April 2006.
161. Kurt Simons. Old age and functional consequences of amblyopia. *JAAPOS.* – 2008 Oct. – Vol. 12. - № 5.– P.429-430.
162. Leguire LE., Rogers GL, Bremer DL. Amblyopia: the normal eye is not normal. // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* - 1990. – Vol.27. – P. 32-38.
163. Lempert P. Optic nerve hypoplasia and small eyes in presumed amblyopia. // *J AAPOS.* – 2000. - № 4. – P. 258-266.
164. Lempert P. The Axial Length/Disc Area Ratio in Anisometropic Hyperopic Amlyopia: a hypothesis for decreased unilateral vision associated

- with hyperopic anisometropia. // *Ophthalmology*. – 2004. - Vol 111. - № 2. – P. 304-308.
165. Lempert P. Retinal nerve fibre layer thickness in amblyopic eyes. // *Am J Ophthalmol*. – 2007. – Vol.143. - № 1. – P.190-191.
166. Lempert P. Optic disc and area retinal area in amblyopia. // *Semin Ophthalmol*. – 2008. – Vol 23. - № 5. – P. 302-306.
167. Lempert P. Retinal Area and Optic disk rim area in Amblyopic, Fellow, and Normal Hyperopic Eyes: A Hypothesis for Decreased Acuity in Amblyopia. // *Ophthalmology*. – 2008. - Vol 115. - № 12. – P. 2259-2261.
168. Leone J., Koklanis K., Georgievski Z., Wilkinson R. Macular and retinal nerve fibre layer thickness in strabismus and anisometropic amblyopia. // *Binocul Vis Strabismus Q*. – 2008. - Vol 23. - № 4. – P. 227-234.
169. Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, Hess RF. The fidelity of the cortical retinotopic map in human amblyopia. // *Eur J Neurosci*. – 2007 Mar. - Vol 25.- №5. – P.1265-1277.
170. Li T, Shotton K. Conventional occlusion versus pharmacologic penalization for amblyopia. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009 Oct. – Vol.7.- №4. – P.6460.
171. Li J, Thompson B, Lam CS, Deng D, Chan LY, Maehara G, Woo GC, Hess RF. The role of suppression in amblyopia. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011 Jun 13.- Vol 52. - №7. – P. 4169-4176.
172. Lim MC., Hoh ST., Foster PJ. Et al. Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2005. - Vol 46. - №3. – P.974-978.
173. Liu H, Zhong L, Zhou X, Jin QZ. Macular Abnormality Observed by Optical Coherence Tomography in Children with Amblyopia Failing to Achieve Normal Visual Acuity After Long-Term Treatment. // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. – 2009 Nov. – Vol 2. – 1-7.

174. Lv B, He H, Li X, Zhang Z, Huang W. Structural and functional deficits in human amblyopia. // *Neurosci Lett.* – 2008 May 23. – Vol.437. - №1. – P. 5-9.
175. Matta NS, Singman EL, Silbert DI. Evidenced-based medicine: treatment for amblyopia. // *Am Orthopt J.* - 2010. – Vol.60.-P.17-22.
176. Mays A. El-Dairi, MD; Sanjay G. Asrani, MD; Laura B. Eniedi, MD; Sharon F. Freedman, MD. Optical Cogence Tomography in the Eyes of Normal Children. // *Arch Ophthalmol.* – 2009 Jan.– Vol.127. - № 1.– P.50-58.
177. Mehmet Ersin Oba, Gokhan Gulkilik et al. The avalution of macular thickness in eyes with strabismic amblyopia. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.63
178. Mendola JD, Conner IR, Roy A, Chan ST, Schwatartz TL. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. // *Hum Brain Mapp.*- 2005 Jun. - Vol 25.- №2. – P.222-236.
179. Miki Atsushi, Atsubiko Iijima, Mineo Takagi. Pupillography of Relative Afferent Pupillary Defects in Amblyopia Associated With Peripapapallary Myelinated Nerve Fibers and Myopia.// *Pediatr Ophthalmol Strabismus* – 2008.-45.- P.309-312.
180. Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, Kabasava Y. Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia. // *Clin Ophthalmol.* – 2010 Sep. - Vol.4 – P. 1061-1064.
181. Miki Atsushi, Motohiro Shirakashi, Kiyoshi Yaoeda, Yu Kabasava. Optic disk measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia. // *Clin Ophthalmol.* – 2010. - Vol.4 – P. 1025-1028.
182. Milleret C. Anatomo-functional basis of strabismic amblyopial. // *Agressologie.* – 1991. – 32.- P. 165-168.
183. Mitchell Scheiman, Bruce Wick. Clinical management of binocular vision. - Third edition. – Wolter Kluwer. – 2008. – 748 P.

184. Monteiro M L R Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. / M L R Monteiro, B C Leal, A A M Rosa, M D Bronstein. // Br J Ophthalmol. – 2004. – № 88. – P. 896-899.
185. Nombela G. Bases morfológicas de la evolución del EEG desde los seis meses postnatales a los nueve años // Arch. Neurobiol. – 1976. - Vol.39 - P.195-212.
186. Von Noorden G.K. Classification and pathophysiology of amblyopia contrast // Suppl. Europ. J. of Ophthalmol. – 1995.- Vol. 5, N 2A. - P. 92.
187. Von Noorden G.K., E.Campos. Binocular Vision and Ocular motility. Theory and Management of Strabismus.– Mosby, 2002.– P. 5-18
188. Papastathopoulos KI., Jonas JB., Panda-Jonas S. Large optic discs in large eyes, small optic discs in small eyes. // Exp Eye Res. – 1995. - № 60. – P.459-461.
189. Park KA, Park DY, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography measurements in amblyopia: a pilot study. // Br J Ophthalmol. 2011 Mar.- P. 22.
190. Paunescu LA, Shuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2004. – 45. – 1716-1724.
191. Paysse E.A., Coats D.K., Hussein M.A.W. et al. Long-term outcomes of photorefractive keratectomy for anisometric amblyopia in children // Ophthalmology. – 2006. – Vol.113. - P.169-176
192. Quoc EB, Delepine B, Tran TH. Thickness of retinal nerve fiber layer and macular volume in children and adults with strabismic and anisometropic amblyopia. // J Fr Ophtalmol. – 2009 Sep. – Vol. 32. - №7.- P. 488-495.
193. Repka MX, Goldenberg-Cohen N, Edwards AR. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. // Am J Ophthalmol. – 2006. – Vol.142. - № 2. – P. 247-251.

194. Repka MX, Kraker RT, Tamkins SM, Suh DW, Sala NA. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. // *Am J Ophthalmol.* – 2009 Jul. – Vol.148. - № 1. – P.143-147.
195. Repka MX, Kraker RT, Beck RW Pilot study of levadopa dose as treatment for residual amblyopia in children aged 8 years to younger than 18 years. // *Arch Ophthalmol.* – 2010 Sep. – Vol 128. - №9. – P.1215-1217.
196. Resat Duman, Emine Catak, Huban Atilla. Comparison of retinoscopy, biometry and keratometry in anisometropic amblyopia. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.66
197. Robaci D, Rose K, Ojaimi E, et al. Visual acuity and the causes of visual loss in population-based sample of 6-year old Australian children. // *Ophthalmology.* – 2005. – 112. – P. 1275-1282.
198. Savini G. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. / G. Savini, M. Zanili, V. Carelli // *Br J Ophthalmol.* – 2005. – № 89. – P. 489-492.
199. Schuman JS, Pedut Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical cogerence tomography. // *Ophthalmology.* – 1996. – 103. – P.1889-1898.
200. Shotton K, Elliott S. Interventions for strabismic amblyopia. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008 Apr. - Vol. 16. - № 2. – P.6461.
201. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. // *Surv Ophthalmol.* – 2005 Mar-Apr. – Vol 50. - №2. – P. 123-166.
202. Son C. Huynh, Chameen Samarawickrama, Xiu Ying Wang. Macular and Nerve Fiber Layer Thichness in Amblyopia. // *American Academy of Ophthalmology.*- 2009. – 116. – P.1604-1609.
203. Stevart CE., Fielder AR., Stephens DA., Moseley MJ. Treatment of unilateral amblyopia: factors influencing visual outcome. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. - Vol 46. - №9. – P.3152-3160.
204. Von Noorden G.K., Campos E. Binocular vision and ocular motility // *Theory and management of strabismus.* – Mosby, 2002. – P. 5-18.

205. Wanger P, Persson HE. Oscillatory potentials, flash and pattern-reversal electroretinograms in amblyopia. // *Acta Ophthalmol (Copenh)*. – 1984. – 62. – P.643-650.
206. Williams C, Papakostopoulos D. Electro-oculographic abnormalities in amblyopia. // *Br J Ophthalmol*. – 1995. – 79. – P. 218-224.
207. Yang GY, Liao M, Liu LQ. Contrast sensitivities of the fellow eyes in children with anisometropic and strabismic amblyopia. // *Sichuan Da Xue Bao Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2010 Jul. – Vol.41. - №4. – P.652-655.
208. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004. - Vol 45. - № 7. – P. 2224-2230.
209. Yoon SW, Park WH, Baek SN, Kong SM. Thickness of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. // *Korean J Ophthalmol*. – 2005. – Vol.19. - № 1. – P. 62-67.
210. Yvette Besselink, Pauline Kok, Roy De Kinkelder et al. Macular thickness and retinal nerve fiber layer thickness measurements in amblyopic and normal eyes of children using spectral domain OCT. // XI th meeting of the ISA. – 2010 22-25 Sep. – P.67
211. Zhao PF, Zhou YH, Wang NL, Zhang J. Study of wavefront aberrations in children with amblyopia. // *Chin Med. J*. – 2010 Jun. – Vol.123.- №11.- P. 1431-1435.
212. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
213. Зислина Н.Н., Шамшинова А.М., Кожевникова О.М., С.И. Лоран. Комплексное электрофизиологическое исследование зрительной системы у детей и подростков с врожденной близорукостью, заболеваниями сетчатки и зрительного нерва. // *Вестн. офтальмол*. – М. - 1996. – №5. – С.20-23.

214. Шибинская Н.И. Изучение биоэлектрической активности коры головного мозга при дисбинокулярной амблиопии по данным электроэнцефалографии // Офтальмол.журн. -№ 6.- 1975. -С.467 - 470.
215. Добромыслов А.Н. Об условно-рефлекторной природе бинокулярного зрения и содружественного косоглазия // Офтальмол.журн. - №3.- 1963.- С. 160-165.
216. Lempert P. Retinal Area and Optic disk rim area in Amlyopic, Fellow, and Normal Hyperopic Eyes: A Hypothesis for Decreased Acuity in Amblyopia. // Ophthalmology. – 2008. - Vol 115. - № 12. – P. 2259-2261.
217. Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, Hess RF. The fidelity of the cortical retinotopic map in human amblyopia. // Eur J Neurosci. – 2007 Mar. - Vol 25.- №5. – P.1265-1277.
218. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2004. - Vol 45. - № 7. – P. 2224-2230.
219. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
220. Зислина Н.Н., Шамшинова А.М., Кожевникова О.М., С.И. Лоран. Комплексное электрофизиологическое исследование зрительной системы у детей и подростков с врожденной близорукостью, заболеваниями сетчатки и зрительного нерва. // Вестн. офтальмол. – М. - 1996. – №5. – С.20-23.
221. Шибинская Н.И. Изучение биоэлектрической активности коры головного мозга при дисбинокулярной амблиопии по данным электроэнцефалографии // Офтальмол.журн. -№ 6.- 1975. -С.467 - 470.
222. Добромыслов А.Н. Об условно-рефлекторной природе бинокулярного зрения и содружественного косоглазия // Офтальмол.журн. - №3.- 1963.- С. 160-165.

223. Lempert P. Retinal Area and Optic disk rim area in Amlyopic, Fellow, and Normal Hyperopic Eyes: A Hypothesis for Decreased Acuity in Amblyopia. // Ophthalmology. – 2008. - Vol 115. - № 12. – P. 2259-2261.
224. Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, Hess RF. The fidelity of the cortical retinotopic map in human amblyopia. // Eur J Neurosci. – 2007 Mar. - Vol 25.- №5. – P.1265-1277.
225. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2004. - Vol 45. - № 7. – P. 2224-2230.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Бойчук И.М, Бадрі Ваел. Особенности реакции биопотенциалов мозга на функциональные пробы у детей с рефракционной амблиопией. // Офтальмологический журнал. -2020.- №4.- С. 33-37.
2. Бойчук И.М, Бадри Ваел Особенности реакций биопотенциалов мозга на функциональные пробы как индикатор нарушений моторной системы при дисбинокулярной амблиопии» Журнал Восточная Европа. 2021-Том 11, №2.-С.162-171.
3. Бойчук І., М., Бадрі Ваел. Особливості стану спектру ритмів електроенцефалографії та морфометричних показників сітківки при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію// Офтальмол. журн. – 2021. — № 5. — С. 56-63.
4. Boichuk I.M., Badri Wael .Brain potential response to activation procedures in children with refractive amblyopia // Joint Meeting of ESA and ISA associations Virtual conference Abstract book Paris., 24-25 April. 2021. p.59.
5. Бойчук И.М., Бадри Ваел Особенности спектра биоритмов мозга больных с рефракционной амблиопией. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю М 34 «Філатовські читання-2021». 20-21 травня 2021. – Одеса, “Чорномор’я”- С.240-242.
6. I. M. Boichuk, Badri Wael EEG And Retinal Morphometric Confirmation Of Amblyopia Treatment Efficacy With Adjunctive Neuroprotective Agent //Neuro-Ophthalmology.An international Journal of Neuro-Ophthalmology. Abstracts of the European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS) 15th Meeting . Birmingham, United Kingdom, June 20-23, 2022 Vol.46, supplement 1 June 2022. p.136.

7. Бойчук І. М., Бадрі Ваєл Зміни спектру біоритмів мозку у дітей з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією після включення ноотропного препарату до комплексу традиційного лікування . С 7-9. Сучасні проблеми медицини (практична офтальмологія. Сучасні проблеми екологічної медицини). Збірник праць науково –практичної конференції 24-26 лютого 2022р., Київ.

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації повідомлені, розглянуті і обговорені на науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю:

– Joint Meeting of ESA and ISA associations Virtual conference Paris, 24-25 April. 2021– *доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання-2021». 20-21 травня 2021 – *доповідь*;

– Сучасні проблеми медицини (Практична офтальмологія. Сучасні проблеми екологічної медицини . науково –практична конференція 24-26 лютого 2022р., Київ.) – *доповідь*;

– European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS) 15th Meeting . Birmingham, United Kingdom, June 20-23, 2022I - *доповідь*;

ДОДАТОК В

Акт впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.П.С. Директор та наукової роботи
ДУ «Інститут оптичних захворювань і тактичної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»
п.м. Київ, Кошомісь В.О.

01.05.2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найближча пропозиція для впровадження: Спосіб підвищення ефективності лікування нейропротекторами хворих на рефракційну та дисбіноккулярну амбліопію
2. Установка, що пропонує впровадження: поштова адреса, митори, ДУ «Інститут оптичних захворювань і тактичної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; л. мед. н. Бойчук І.М., Балді Вася.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, огляди даних систем, з'їзди, конференції, ЖАС і т.п.): Бойчук І.М., Балді Вася. Особливості стану спектру ритмів електроенцефалографії та морфометричних показників сітківки при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбіноккулярну амбліопію. Офтальмол. журн. 2021. № 5. — С. 56-63.
4. Впровадження в (найближчий літально-профілактичний заклад): у лабораторії розлашу біноккулярного зору ДУ «Інститут оптичних захворювань і тактичної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»: 65061, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.
5. Об'єкти застосування методу:
 - А) науково-профілактична робота: проведено обстеження та лікування 57 пацієнтів з рефракційною та дисбіноккулярною амбліопією
 - Б) педагогічний процес: -
 - В) наукова діяльність: спосіб був використаний при виконанні платової ІДР ДУ «Інститут оптичних захворювань і тактичної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» 2020-2022 рр. «Вивчення і визначити особливості порушень сенсомоторних механізмів біноккулярного зору у дітей, яких була проведена лазерна коагуляція з тривалою прогресуючої ретинопатії довонародження» (сертифікат № 01190103120).
6. Строки впровадження: з травня 2021 р. до квітня 2023 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення періоду лікування, тимчасової непридатності, профілактика розвитку таких ускладнень, екзоптичний ефекти і інші показники): застосування способу дозволило збільшити топічний ширину нервових волокон скрещеного фовеа сітківки до $78,5 \pm 21,96 \mu\text{m}$ (у порівнянні з $72,5 \pm 14,59 \mu\text{m}$ до лікування), $<0,05$, що може свідчити про збільшення міжнейрональних зв'язків в сітківці після лікування, підмашини гостроту зору на $0,15$ у.о. та покращити контрастну чутливість з $(1,5 \pm 0,7)$ балів до $(2,8 \pm 0,4)$ балів, також виявлено позитивний вплив нейропротектора в комплексному лікуванні дітей з амбліопією, що виразився в нормалізації індексу ритмів спектра біоспектричної активності кори головного мозку.
8. Зауваження, пропозиції: немає

01.05.2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. Лабора. прі розлашу
Біноккулярного зору
д. мед. н., проф.

В. І. Сердюченко