

Особливості стану спектру ритмів електроенцефалографії та морфометричних показників сітківки при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію

І. М. Бойчук, д-р мед. наук; Бадрі Васл, аспірант

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

Одеса (Україна)

E-mail: iryna.ods@gmail.com

Актуальність. Використання нейротропних препаратів додатково до традиційної плеопто-ортоптичної терапії амбліопії може підвищити її ефективність. З цією метою привертає увагу препарат цитіколін, який має холінергічні і нейропротекторні властивості.

Відомо, що ступінь зрілості коркових структур можна оцінити за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ), а морфометричні показники сітківки – оптичної когерентної томографії (ОКТ). Це дозволяє розглядати показники спектра ритмів ЕЕГ та дані ОКТ в якості можливого критерію оцінки ефективності результатів лікування пацієнтів з амбліопією.

Мета: вивчити спектр ритмів електроенцефалограми та стан морфометричних показників сітківки за даними ОКТ при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбінокулярну амбліопію.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 79 дітей (158 очей) з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією у віці від 4 до 12 років. З них 57 пацієнтів – основна група – лікувалися традиційними апаратними методами з додатковим застосуванням інстиляцій крапель з цитіколіном. В контрольну групу увійшли 22 дитини, які лікувалися традиційними апаратними методами без додавання крапель з нейропротектором. За допомогою ОКТ (Stratus OCT-3000) вивчали морфометричні показники диска зорового нерва та товщину шару нервових волокон (ТШНВ). ЕЕГ дослідження проводилось на енцефалографі Medicor EEU8S і комп'ютерному комплексі QUATTOR (Харків). Інстиляції нейропротектора цитіколіну в основній групі проводили по 1 краплі 3 рази на день під час комплексного лікування і протягом місяця після його закінчення з перервою між курсами 3-4 місяці.

Результати. Після застосування інстиляцій нейропротектора цитіколіну в комплексному лікуванні амбліопії коригована гострота зору амбліопічних очей підвищилася в середньому на $0,4 \pm 0,16$ (в контрольній групі – на $0,2 \pm 0,1$); контрастна чутливість – з $1,5 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,4$ балів. За даними ОКТ відзначено збільшення ТШНВ скроневого сегмента сітківки з $72,5 \pm 14,6$ мкм до лікування до $78,5 \pm 22,0$ мкм – після ($p < 0,05$). Також при інстиляції крапель з нейропротектором було виявлено збільшення альфа-індексу ЕЕГ і його нормалізацію у 73% дітей з рефракційною амбліопією і у 55% хворих з дисбінокулярною амбліопією проти відповідно 54% і 60% дітей контрольної групи; відмічено 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, у яких зниження індексу дельта- і тета-хвиль спостерігалось у 41,7% і 50% відповідно.

Таким чином, включення нейропротектора в комплекс лікування амбліопії дозволяє покращити показники зорових функцій, а також індексів ритмів ЕЕГ, що сприяє розвитку зорового аналізатора при цій патології.

Ключові слова:

амбліопія, оптична когерентна томографія сітківки та диска зорового нерва, електроенцефалографія, лікування, нейропротектор

Актуальність. Одною з причин втрати зору у дітей є амбліопія, яка зустрічається у 4-6% випадків дитячої офтальмопатології [1, 2]. Результати проведених за останні роки досліджень патогенезу амбліопії в клініці та експерименті дозволили заключити, що амбліопія – це порушення розвитку зорових шляхів у чутливий період [28]. Встановлено, що при амбліопії є гістопатологічні зміни у вищих відділах зорового аналізатора – зоровій корі і зовнішніх колінчастих тілах (ЗКТ),

ступінь виразності яких залежить від виду амбліопії. Морфологічних змін в сітківці амбліопічного ока досі не виявлено [29, 26], однак є повідомлення про зміну функції рецептивних полів сітківки амбліопічного ока [14, 22, 23], стан яких визначає контрастну чутливість і формений зір.

Роботами по депривації було встановлено, що вона впливає не стільки на морфологію сітківки, скільки на ретинальні трансмітери – знижує рівень допаміну і тирозингідроксилази і, навпаки, підвищує рівень вазоактивного кишкового пептиду. За даними Crawford M. L. et al. [26], основним порушенням при амбліопії є втрата бінокулярних нейронів кори, які відповідають на сигнали від обох очей.

В експериментах встановлено, що пластичність зорової кори залежить від NMDA (n-methyl-D-aspartate) рецепторів, які зміцнюють формування синапсів. Глютамат NMDA механізм безпосередньо пов'язаний з передачею зорових сигналів. Ацетилхолін, серотонін, норадреналін надходять в зорову кору з структур моста і беруть участь у передачі зорової інформації в зоровий аналізатор [27, 20].

Широко вивчені функціональні порушення при амбліопії, встановлено зниження практично всіх зорових функцій (світлова, кольорова чутливість, формений зір, електрофізіологічні показники зорового нерва, біоелектрична активність кори та інш.) [5, 6].

Оскільки етіопатогенез амбліопії пов'язаний зі зміною функції коркових відділів зорового аналізатора, питання вивчення електроенцефалограм у хворих на амбліопію давно привертає до себе увагу офтальмологів. У роботах радянських офтальмологів 70-80 рр. минулого століття [9] вивчені особливості електроенцефалографії (ЕЕГ) при косоокості. Е. С. Аветісов з співавт. [1, 2] встановили, що при неакомодаційній косоокості патологічні електроенцефалограми зустрічаються в 82,2% випадків. Автори відзначили зміни конфігурації альфа-ритму і появу патологічних хвиль дельта- і тета-ритмів у 91 пацієнта з 110, що свідчило про ураження стовбурових і базально-мостових структур. Однак, автори не вказали, чи були серед обстежуваних діти з амбліопією.

А. М. Шамшинова з співавт. та М. М. Зісліна [12, 13], застосувавши методи зорових викликаних потенціалів (ЗВП) на паттерн-стимуляцію і топографічного картування ЗВП і аналізуючи викликані потенціали (ВП) електроенцефалограми в потиличних відведеннях, показали, що при рефракційній і дисбінокулярній амбліопії спостерігається нормальний компонентний склад ЗВП і чітке розходження конфігурації ЗВП на світловий і структурований стимули.

Найбільш важкою формою амбліопії вважається дисбінокулярна. Роботами І. М. Бойчук з співавт. [5, 6] встановлені характерні зміни з боку ЕЕГ при амбліопії з косоокістю. Ці порушення виявляються в межах однієї (протилежної по відношенню до амбліопічного ока) або обох півкуль мозку за даними фоновій ЕЕГ і її реакції на функціональні навантаження – відсутність реакції на відкривання очей і реакції засвоєння ритму в монокулярному і бінокулярному режимах, поява асиметричних білатеральних синхронних тета- і дельта хвиль в лобових і потиличних відведеннях (значення індексу цих хвиль 46-48% може бути використано в

якості критерію порушень при амбліопії, які локалізуються в корі і корково-підкіркових відділах зорового аналізатора).

Порушення зорових функцій в амбліопічних очах можуть мати нейроретинальне пояснення. Числовий опис відношення нейронних зв'язків клітин сітківки до площі обідка диску зорового нерва (ДЗН), запропонований Лемперт [31], показав, що амбліопічне око у порівнянні з парними очима містить меншу кількість нейронних зв'язків, яка, в свою чергу, також нижча, ніж в здорових очах. Lempert P. [31, 32] оцінив співвідношення площі сітківки і ДЗН в амбліопічних очах і виявив, що воно більше в амбліопічному оці у порівнянні з парними і здоровими очима. Автором було встановлено, що як амбліопічне, так і парне око мають зменшену площу країв зорового нерва, яка веде до розширення ретинального рецептивного поля. Амбліопічні і парні очі в порівнянні зі здоровими очима мають зменшену іннервацію в відповідних областях сітківки. Ці зміни можуть бути наслідком переривання нервових волокон під час формування зорового аналізатора. Тому дані оптичної когерентної томографії (ОКТ) можуть бути використані для діагностики і оцінки змін сітківки при дисбінокулярній амбліопії різних форм.

Відомо, що використання деяких ліків в якості доповнення до традиційного лікування можуть підвищити чутливість мозку до лікувального впливу і поліпшити відповідь на терапію амбліопії [18, 21, 27, 40, 41].

Для поліпшення передачі імпульсів в сітківці при амбліопії привертає увагу препарат цитіколін, який є складною біомолекулою, що бере участь в клітинному метаболізмі [21, 27]. Цитіколін – мононуклеотид, попередник холіну, служить донором холіну при біосинтезі ацетилхоліну. Забезпечує підтримку, відновлення і синтез фосфоліпідів клітинних мембран, а також нейромедіаторів – ацетилхоліну і дофаміну. Синтез і відновлення фосфоліпідів – це основа нейропротекції [18, 19, 20]. Цитіколін знижує вміст фосфоліпаз, чим запобігає апоптичній і некротичній загибелі клітин [19, 20], також він слугує фактором росту нервових волокон зорового нерва при дегенеративній офтальмопатології [21].

З експериментальних даних [30, 33] впливає, що під час розвитку зовнішнього і внутрішнього сітчастих шарів сітківки при неадекватній стимуляції її подразником (світлом) ріст дендритів може бути порушений. В такому випадку дендрити сусідніх клітин займають «вільне місце», що може призводити до зміщення кореспондуючих елементів сітківки в межах сегментів – носового і скроневого або вертикального. Тому аналіз змін морфометричних ОКТ-показників структур сітківки і диска зорового нерва у амбліопів після лікування дає можливість об'єктивно оцінити ефективність запропонованого лікування.

При оцінці функціонального стану центральних відділів зорового аналізатора одним з основних критеріїв розглядається стан різних ритмічних компонентів

ЕЕГ, рівень депресії альфа-ритму [10, 11, 15, 16]. Відомо, що електроенцефалограму реєструють в діапазоні від 0,3 до 50 Гц. До її складу входять основні ритми мозку – дельта-ритм (від 0,3 до 4 Гц), тета-ритм (від 4 до 8 Гц), альфа-ритм (від 8 до 13 Гц), низькочастотний бета-ритм або бета-1-ритм (від 13 до 25 Гц), високочастотний бета-ритм або бета-2-ритм (від 25 до 35 Гц) і гамма-ритм або бета-3-ритм (від 35 до 50 Гц) [16, 17]. Цим ритмам відповідають активності мозку – дельта-активність, тета-активність, альфа-активність, бета-активність і гамма-активність. Чим нижче їх частота і вище амплітуда, тим більш виражений патологічний процес. Також відомо, що альфа-ритм відображає ступінь зрілості коркових структур [34], наявність же повільної активності – індексу тета і дельта-ритмів більше 10% – свідчить про незрілість структур мозку [8, 15]. Таким чином, стан спектру ритмів ЕЕГ до лікування і його зміни після лікування можуть бути використані в якості критерію оцінки результатів проведеної терапії [17].

Мета: вивчити спектр ритмів електроенцефалограми та стан морфометричних показників сітківки за даними ОКТ при застосуванні нейропротектора в комплексному лікуванні хворих на рефракційну та дисбіокулярну амбліопію.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало всього 79 дітей (158 очей) у віці від 4 до 12 років (середній вік $7,2 \pm 2,1$). З них 57 пацієнтів (37 – з рефракційною амбліопією і 20 – з дисбіокулярною) склали основну групу, в якій хворі лікувалися традиційним апаратним методом з додатковим застосуванням інстиляцій крапель, що містять нейропротектор цитіколін. В контрольну групу увійшли 22 дитини (12 дітей – з рефракційною амбліопією і 10 – з дисбіокулярною), які лікувалися традиційним апаратним методом без додавання крапель з нейропротектором.

До і після лікування визначалися гострота зору за таблицями Сивцева, рефрактометрія, проводилась оцінка (в балах) контрастної чутливості для близької відстані за таблицями контрастної чутливості фірми Baush&Lom (2013) [25].

Для визначення морфометричних показників сітківки та диска зорового нерва проводилась оптична когерентна томографія (Stratus OCT модель 3000) за стандартними протоколами. Вивчалися показники диска зорового нерва (загальна площа, площа екскавації, площа нейроретинального обідка, співвідношення площі екскавації до площі диска зорового нерва), товщина шару нервових волокон (ТШНВ) в чотирьох секторах, середнє значення товщини шару нервових волокон на амбліопічному і парному очах.

Електроенцефалографію проводили на енцефалографі Medicor EEEY8S і комп'ютерному комплексі QUATTOR (Харків) з використанням стандартного протоколу «10-20». Аналіз спектру ритмів ЕЕГ оцінювали за індексом ритму – відношенням часу наявності

певного ритму (активності) до всього часу реєстрації ЕЕГ, вираженому у відсотках.

Діти контрольної групи отримували курси традиційного плеопто-ортоптичного лікування. Діти основної групи додатково до традиційного плеопто-ортоптичного лікування приймали інстиляції крапель нейропротекторного препарату, що містить цитіколін (ОМК2). Інстиляції нейропротектора по 1 краплі 3 рази на день проводили під час комплексного плеопто-ортоптичного лікування і протягом місяця після його закінчення. Вказане лікування проводили двічі на рік з перервою між курсами 3-4 місяці. Побічних ефектів в жодному разі відзначено не було.

При проведенні дослідження були передбачені заходи щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності і морально-етичних норм у відповідності з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і відповідних Законів України.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням програмного пакету Statistica 8.0. Для оцінки кількісних показників у вибірках розраховували їх середні значення (М) та стандартне відхилення (SD). Показники в групах порівнювали за допомогою непараметричного критерію χ^2 та параметричного критерію множинного порівняння Ньюмена-Кейлса. Різниця порівнюваних середніх значень вибірок вважалась значущою при величині $p < 0,05$.

Результати

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 дисбіокулярній амбліопії складав 8-12 град.

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 зростала лише на $0,2 \pm 0,1$. Також в основній групі більш вираженим було підвищення контрастної чутливості ($3,15 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,4$ балів) (табл. 1).

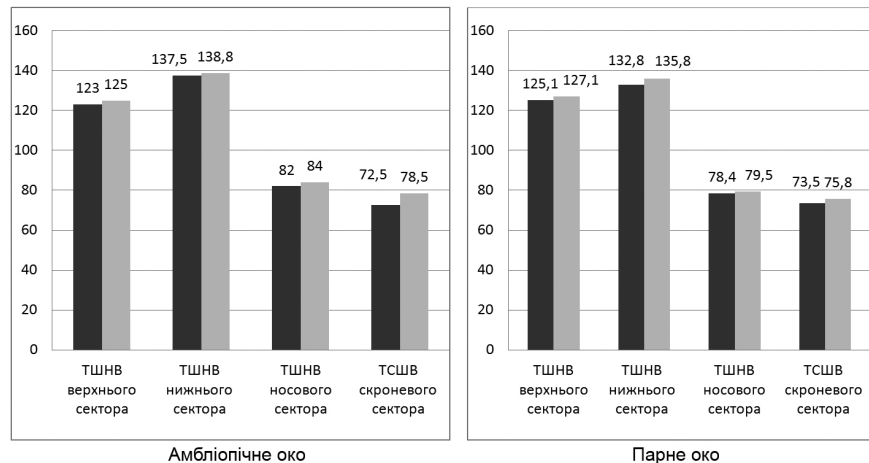
Дані ОКТ-дослідження морфометричних параметрів сітківки у дітей з амбліопією до і після лікування представлені на рис. 1.

До лікування у хворих основної групи визначалося потовщення шару нервових волокон у порівнянні з загальноприйнятою віковою нормою – в основно-

Таблиця 1. Гострота зору та контрастна чутливість у дітей з амбліопією до і після лікування в основній і контрольній групах

Показник	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 (бали)	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 і після лікування.

Рис. 1. Товщина шару нервових волокон (ТШНВ) по секторах (мкм) амбліопічного та парного очей за даними ОКТ у пацієнтів основної групи до та після лікування.

му 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 меж-нейрональних зв'язків в сітківці після лікування. Відмінностей в 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 2.

До лікування в амбліопічних очах основної групи хворих відмічено значно більші величини площі диска зорового нерва, більші величини середніх значень товщини шару нервових волокон, переважно за рахунок нижнього, назального секторів, порівняно з контр-

ольною групою ($p<0,05$). Після лікування суттєвих змін ОКТ-показників зорового нерва, товщини шару нервових волокон як в амбліопічних, так і парних очах пацієнтів обох груп не відзначено.

Нами також оцінювалися спектри ритмів біоелектричних потенціалів ЕЕГ до і після лікування амбліопії. Альфа-ритм – один з основних ритмів мозку, що представляє собою ритмічні коливання потенціалу з постійною частотою в межах від 8 до 13 Гц, амплітуда альфа-ритму – 30-80 мкВ (найчастіше 40-60 мкВ) при реєстрації в центральнo-потиличних відведеннях при біполярній реєстрації. Дані щодо частоти визначення нормальних індексів спектру ритмів ЕЕГ до і після лікування в основній і контрольній групах представлені в таблиці 3.

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%) дітей з амбліопією індекс альфа був нижче загальноприйнятої норми і складав в середньому $14,6\pm 12,3\%$. При цьому індекс дельта і тета 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 неувважності пацієнта при знятті ЕЕГ [6, 7, 8, 9].

Таблиця 2. Порівняльна оцінка показників диска зорового нерва до і після лікування (M±SD)

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±0,3	2,7±0,6	2,6±0,5	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	2,1±0,2	2,6±0,4	2,5±0,5	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Площа екскавації диска зорового нерва (мкм)	до лікування	0,47± 0,4	1,0±1,1	0,9±0,9	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	0,48± 0,2	1,1±1,0	0,85±0,9	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Площа нейроретинального обідка	до лікування	0,2±0,1	1,7±0,9	1,7±0,9	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	0,21±0,1	1,6±0,9	1,8±0,8	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Співвідношення площі екскавації до площі диска	до лікування	0,25±0,3	0,28±0,3	0,25±0,3	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	після лікування	0,26±0,3	0,3±0,1	0,3±0,3	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$

Примітка: p – рівень значущості відмінностей показників

Таблиця 3. Частота визначення нормальних індексів спектру ритмів ЕЕГ у хворих з рефракційною та дисбінокулярною амбліопією до і після лікування (%)

Ритми	Основна група				Контрольна група			
	Рефракційна амбліопія (n=37)		Дисбінокулярна амбліопія (n=20)		Рефракційна амбліопія (12)		Дисбінокулярна амбліопія (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
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

У дітей з рефракційною амбліопією без косоокості відзначені більш низькі індекси дельта (55,2%) і більш високі індекси тета (13,6%) ритмів в порівнянні з дітьми з дисбінокулярною амбліопією (74,8%) і (7,1%) відповідно, $p < 0,05$. Після комплексного лікування нами відзначена нормалізація індексу альфа-ритму у 73% дітей, який склав (15,2±8,6)% амплітудою (65±10,2) мкВ, у дітей з рефракційною амбліопією і у 55% дітей з дисбінокулярною амбліопією.

За нашими попередніми даними, альфа індекс дорівнює 15-30% [6]. В даному дослідженні встановле-

но, що у більшості випадків (53%) альфа індекс нижче загальноприйнятої норми (14,6±12,3)%. При цьому індекси дельта і тета-хвиль були збільшені в порівнянні з нормою (22,5±10,3%) [7, 8] і склали відповідно (70,1±9,9%) і (11,1±8,7)%.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням нейропротектора спостерігається зміна спектра ритмів ЕЕГ – збільшення альфа індексу, який досяг норми (14,6±12,3)% у 73% пацієнтів (27 з 37 дітей). При цьому індекс дельта і тета хвиль знизилися – відповідно до (58±9,6)% і (7,8±6,7)%, що свідчить про

поліпшення роботи зорового аналізатора і тенденцію до нормалізації електрогенеза нейронів кори, що клінічно супроводжувалося підвищенням гостроти зору.

У контрольній групі, в якій було проведено традиційне плеоптичне лікування без застосування нейропротектора, індекс альфа також досяг норми тільки у 41,6% випадків (9 з 22 дітей), $\chi^2=6,0$, $p=0,01$, як в основній групі він був нормальними в 73% випадків, а дельта і тета індекси знизилися і нормалізувалися у 41,7% і 50% дітей відповідно.

Обговорення

З літературних джерел випливає, що товщина шару нервових волокон не схильна до ефекту ексцентричної фіксації [30, 33, 35, 36, 37, 38], і цей морфометричний показник є досить відтвореним і об'єктивним. Встановлено, що рефракція очей пов'язана з ТШНВ і що міопії мають меншу, а гіперметропії більшу ТШНВ в порівнянні з еметропією [3, 4, 32, 38]. В роботах багатьох авторів [7, 36, 37] відмічено різницю в товщині нервових волокон сегментів сітківки залежно від видів амбліопії [3, 4, 38], але вплив нейропротектора на зміну товщини сітківки не вивчався.

За результатами нашого дослідження встановлено, що застосування нейропротектора в комплексному лікуванні амбліопії збільшує товщину шару нервових волокон скроневого сегмента сітківки до $78,5 \pm 22,0$ мкм (в порівнянні з $72,5 \pm 14,6$ мкм до лікування), що може свідчити про збільшення міжнейрональних зв'язків в сітківці після лікування.

Відомо, що альфа-ритм ЕЕГ відображає ступінь зрілості коркових структур [34], наявність повільної активності – індекс тета і дельта-ритмів більше 10% – свідчить про незрілість структур зорового аналізатора [8, 15]. Енцефалографічні дослідження [13, 15] показали, що розвиток ЕЕГ-ритмів мозку в філогенезі передбачає поступовий перехід домінуючого ритму мозку від низькочастотного до більш високочастотного [8]. Спектр індексів ритмів ЕЕГ при застосуванні нейропротекторів при різних видах амбліопії не вивчався, таке дослідження нами проведено вперше.

За даними нашого дослідження 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 (збільшення альфа індексу і його нормалізація у 41,6% дітей, зниження індексу дельта і тета хвиль – у 41,7% 50% відповідно. Отримані зміни морфометричних показників та спектру індексів ритмів ЕЕГ у хворих спостерігались разом з покращенням гостроти зору та контрастної чутливості, ступінь підвищення

яких був вищим у дітей, які разом з традиційним лікуванням використовували інстиляції нейропротектора.

Таким чином, отримані результати комплексного лікування амбліопії із застосуванням нейропротектора, збільшили товщину шару нервових волокон скроневого сегмента, покращили міжнейрональні зв'язки в сітківці, поліпшили показники індексів ритмів ЕЕГ, що сприяло розвитку зорового аналізатора та супроводжувалося збільшенням гостроти зору.

Література

1. **Аветисов Э.С.** Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. – М.: Медицина, 1968. – 208 с.
2. **Аветисов С.Э.** Зрительные функции и их коррекция у детей. / С.Э. Аветисов, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшинова. – М.: Медицина, 2005. – 872 с.
3. **Бойчук И.М.** Результаты применения оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва у детей с монолатеральной амблиопией. / И.М. Бойчук, Е.В. Иваницкая // Актуальные проблемы медико-социальной реабилитации детей с инвалидизующей очной патологией: III научно-практическая конференция с международным участием: Тезисы та лекції. – Євпаторія, 4-6 жовт. 2006. – С.59-60.
4. **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.
5. **Бойчук И.М.** Значение электроэнцефалографии для определения бинокулярного взаимодействия глаз при рефракционной и дисбинокулярной амблиопии // Офтальмол. журн. – 2001. – № 4. – С.18-22.
6. **Бойчук И.М.** Особенности зрительных функций у детей с рефракционной та анизометропической амблиопией // Одесский мед. журнал. – 2003. – №6. – С.50-54.
7. **Ботабекова Т.К.** Оптическая когерентная томография в диагностике амблиопии / Т.К. Ботабекова, Н.С. Кургамбекова // Вестн. офтальмол. – 2005. - №5. – С. 28-29.
8. **Галкина Н.С.** Электроэнцефалограммы детей в норме и при патологии. Клиническая электроэнцефалография. – М.: Медицина, 1973. – С.270-285.
9. **Добромыслов А.Н.** Об условно-рефлекторной природе бинокулярного зрения и содружественного косоглазия // Офтальмол. журн. – №3. – 1963. – С. 160-165.
10. **Зенков Л.Р.** Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. – Таганрог: ТГРУ, 1996. – С. 22-99.
11. **Зинченко В.П., Вдовина Л.И., Гордон В.М.** Процесс решения комбинаторных задач: Моторные компоненты зрения. – М.: Наука, 1975. – 234 с.
12. **Зислина Н.Н., Сорокина Р.С.** Влияние функциональных и органических нарушений в зрительной системе на амплитудно-временные характеристики вызванных потенциалов // Физиол. человека. – 1991. – Т.17, № 3. – С. 27-33.
13. **Зислина Н.Н., Шамшинова А.М.** Физиологические основы и возможности использования зрительных потенциалов в дифференциальной диагностике глазных болезней. – В кн. Клинич. физиология зрения. – М.: Русомед, 1993. – С.146-157.

14. **Ибатулин Р.А.** Зрительные функции при амблиопии по данным психофизических и электрофизиологических исследований: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. – М., 1998. – 26 с.
15. **Кустубаева А.М.** Возрастная динамика ритмов электрической активности мозга. Уровень тревожности и ЭЭГ-индексы. // Экспериментальная психология. – 2012. Том. 5, № 3. С. 5–20.
16. **Новиков С.И.** Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы / С.И.Новикова // Современная зарубежная психология. – 2015. – Т. 4. №1. – С.91-108.
17. **Омельченко В.П.** Нелинейный анализ ритмических составляющих электроэнцефалограммы человека в норме / В.П.Омельченко, И.О. Михальчик // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2014. – Т.159.№10. – С. 52-59.
18. **Ставицкая Т.В.** Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08. – СПб, 2005. – 48 с.
19. **Морозова Н.С.** Влияние нейропротекторной терапии на факторы апоптоза при глаукоматозной оптической нейропатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. – М., 2013. – 25 с.
20. **Фролов М.А., Морозова М.С., Фролов А.М. и др.** Цитиколлин: перспективы применения при первичной открытоугольной глаукоме // Росс. офтальмол. журн. – 2011 – №4. – С.108-112.
21. **Ханларова Н.А., Гаджиева Н.Р., Гулиева В.В., Гулиева Т.Д.** Эффективность включения офтальмологических нейропротекторов в комплексном лечении амблиопии у детей // Офтальмология – 2015. – Т.3, №19. – С.87-91
22. **Ikeda H.** Visual acuity, its development and amblyopia // J. of the Royal Soc. of Med. – 1980. – Vol.73. – P.546-555.
23. **Ikeda H., Whright M.J.** Properties of LGN cells in kittens reared with convergent squint: a neurophysiological demonstration of amblyopia // Exp. Brain Res. – 1976. – Vol.25, №1. – P. 63-77.
24. **Campos E.C.** Future directions in the treatment of amblyopia // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P. 1190.
25. Contrast Sensitivity. Contrast Measurement Scales (Weber Contrast). – [Электронный ресурс]. Режим доступа: www/precision-vision.com/index.cfm/feature/12.
26. **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. – №24. – P. 491
27. **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. – Vol.233. – P.307-312.
28. **Demer J.L., von Noorden G.K., Volkow N.D.** Imaging of cerebral blood flow and metabolism in amblyopia by positron emission tomography // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – №105. – P. 337.
29. **Hubel D.H., Wiesel T.N., LeVay S.** Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex // Philos. Trans. R. Soc. London. Ser B. – 1977. – №278. – P. 377.
30. **Kee S.Y., Lee S.Y., Lee Y.C.** 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.
31. **Lempert P.** Optic nerve hypoplasia and small eyes in presumed amblyopia // J AAPOS. – 2000. – № 4. – P. 258-266.
32. **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.
33. **Miki A, Shirakashi M, Yaeoda K, Kabasava Y.** Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia // Clin Ophthalmol. – 2010 – Vol.4 – P. 1061-1064.
34. **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.
35. **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.
36. **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.
37. **Yen M.Y., Cheng C.Y., Wang A.G.** Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2004. – Vol 45. – № 7. – P. 2224-2230.
38. **Yoon S.W., Park W.H., Baek S.N., Kong S.M.** 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.
39. **Weinreb R.N.** Glaucoma neuroprotection. What is it? Why is it needed? // Can. J. Ophthalmol., 2007. – Vol.42(3). – P.396-8.
40. **Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A., Scuderi G., Tomasso L., Brunoro A.** Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – P.793.
41. **Carnevale C., Manni G., Roberti G., Micera A. et al.** Human Vitreous Concentrations of Citicoline Following Topical Application of Citicoline 2% Ophthalmic Solution // PLoS ONE. – 2019. – Vol.14. – e0224982.
42. **Weiss G.B.** Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline // Life Sci. – 1995. – Vol.56. – P.637–660.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 13.06.2021

Особенности состояния спектра ритмов электроэнцефалографии и морфометрических показателей сетчатки при применении нейропротектора в комплексном лечении больных рефракционную и дисбинокулярной амблиопией

Бойчук И. М., Бадри Ваел

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Введение. Использование нейротропных препаратов дополнительно к традиционной плеопто-ортоптический терапии амблиопии может повысить её эффективность. С этой целью наше внимание привлёк препарат цитиколин, который имеет холинергические и нейропротекторные свойства.

Известно, что степень зрелости корковых структур можно оценить с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), а морфометрические показатели сетчатки – оптической когерентной томографии (ОКТ). Это позволяет рассматривать показатели спектра ритмов ЭЭГ и данные ОКТ в качестве возможного критерия оценки эффективности результатов лечения пациентов с амблиопией.

Цель: изучить спектр ритмов электроэнцефалограммы и состояние морфометрических показателей сетчатки по данным ОКТ при применении нейропротектора в комплексном лечении больных с рефракционной и дисбинокулярной амблиопией.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 детей (158 глаз) с рефракционной и дисбинокулярной амблиопией в возрасте от 4 до 12 лет (средний возраст $7,2 \pm 2,1$). Из них 57 пациентов – основная группа, в которой больные лечились традиционными аппаратными методами с дополнительным применением инстилляций капель с цитиколином. Контрольную группу составили 22 ребенка, которые лечились традиционными аппаратными методами без добавления капель с нейропротектором.

С помощью ОКТ (Stratus OCT-3000) изучали морфометрические показатели диска зрительного нерва и

толщину слоя нервных волокон (ТШНВ). ЭЭГ исследование проводилось на энцефалографе Medicor EEEY8S и компьютерном комплексе QUATTOR (Харьков). Инстилляцию нейропротектора цитиколина в основной группе проводили по 1 капле 3 раза в день во время комплексного лечения и в течение месяца после его окончания с перерывом между курсами 3-4 месяца.

Результаты. После применения инстилляций нейропротектора цитиколина в комплексном лечении амблиопии корректируемая острота зрения амблиопичных глаз повысилась в среднем на $0,4 \pm 0,16$ (в контрольной группе – на $0,2 \pm 0,1$); контрастная чувствительность – с $1,5 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,4$ баллов. По данным ОКТ отмечено увеличение ТШНВ височного сегмента сетчатки с $72,5 \pm 14,6$ мкм до лечения до $78,5 \pm 22,0$ мкм – после ($p < 0,05$). Также после инстилляций капель с нейропротектором было обнаружено увеличение альфа-индекса ЭЭГ и его нормализация у 73% детей с рефракционной амблиопией и у 55% больных с дисбинокулярной амблиопией против соответственно 54% и 60% детей контрольной группы; отмечено снижение индекса дельта- и тета-волн – ($58 \pm 9,6$)% и ($7,8 \pm 6,7$)% – в 54 и 60% случаев по сравнению с детьми, которые получали традиционное лечение и у которых снижение индексов дельта и тета-волн наблюдалось в 41,7% и 50% соответственно.

Вывод. Таким образом, включение нейропротектора в комплексное лечение амблиопии позволяет улучшить показатели зрительных функций, а также индексов ритмов ЭЭГ, способствуя развитию зрительного анализатора при этой патологии.

Ключевые слова: амблиопия, оптическая когерентная томография сетчатки и диска зрительного нерва, электроэнцефалография, лечение, нейропротектор