

На правах рукописи

Ча Василий Сергеевич

**ЛЕЧЕНИЕ КОСОГЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ БОТУЛОТОКСИНОМ
ТИПА А БЕЗ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ БЕЛКОВ**

3.1.5. – офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Сидоренко Евгений Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Плисов Игорь Леонидович

Заведующий 3-м офтальмологическим отделением Новосибирского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кандидат медицинских наук

Артамонова Анна Вячеславовна

Заведующий отделением микрохирургии глаза, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Защита состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 21.2.058.10 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно медицинской статистике, содружественное косоглазие встречается у детей в 2 - 4% (Louwagie, C. R., et al., 2009; Donnelly, U. M., 2012; Cotter, S. A., 2011). При ненадлежащем лечении или его полном отсутствии данное состояние вызывает значимые функциональные нарушения: отсутствие бинокулярного зрения, развитие амблиопии, замедление речевого и психологического развития, психологические расстройства из-за трудностей социализации по причине косметического дефекта. Все это значительно снижает качество жизни ребенка.

При этом эффективность консервативного и хирургического лечения косоглазия не всегда удовлетворяют ожидания пациента и врача.

Консервативная терапия требует больших затрат времени и при выраженном косоглазии часто имеет низкую эффективность. Выполнение процедур предполагает определенный уровень психологического развития ребёнка, поэтому лечение часто откладывается до возраста 4-5 лет.

Хирургические методы лечения сопряжены с высокой травматизацией экстраокулярных мышц (ЭОМ) и окружающих тканей, риском развития различных осложнений, длительным периодом восстановления, возможным рецидивом угла косоглазия и риском развития вторичных отклонений. Перечисленные проблемы ограничивают и негативно влияют на результаты традиционного хирургического лечения у детей. Поэтому поиск новых, менее инвазивных методов лечения, остается актуальным.

В настоящее время хорошо себя зарекомендовал метод лечения косоглазия с помощью хемоденервации препаратами ботулинического токсина типа А (БТА) (Ефимова Е.Л., 2017, Сидоренко Е.И. и др., 2023;). Метод хемоденервации характеризуется значительно более низким риском тяжёлых интраоперационных осложнений и отсутствием системных негативных эффектов, характерных для традиционной хирургии (Выдрина, А. А., 2020; Терещенко, А. В. и др., 2022).

При лечении косоглазия ботулотоксином самый высокий показатель успеха отмечен (до 93%) (Сидоренко Е.И. и др., 2023; Трифаненкова, И. Г., 2019) при лечении содружественного сходящегося косоглазия. Это обусловлено анатомической особенностью внутренней прямой глазодвигательной мышцы, которая состоит из одиночно иннервируемых волокон (Erichsen, J. T. et al., 2014), что дает ей высокую плотность нервно-мышечных синапсов, на которые воздействует ботулотоксин (Spencer, R. F. et al., 1987).

В 2017 году стал доступен новый, высокоочищенный препарат ботулинического токсина – **инкоботулотоксин А** (Ксеомин, Мерц Фарма ГмбХ, Германия). Препарат хорошо зарекомендовал себя как эффективный и безопасный метод лечения в неврологии, ортопедии и косметологии. В отличие от других препаратов, он очищен от комплексообразующих белков,

которые не участвуют в процессе миорелаксации, но стимулируют образование антител к ботулиническому токсину, действуя по принципу анатоксина (Rzany B. et al., 2013; Carruthers A. et al., 2013; Ramos V.F. et al., 2014). В результате при использовании инкоботулотоксина А снижается иммунная нагрузка и риск развития иммунных реакций и сенсibilизации к ботулиническому токсину в организме ребёнка. Это его первое преимущество.

Вторым преимуществом инкоботулотоксина А является удобная для клинической практики дозировка – по 50 и 100 ЕД в флаконе, в то же время фасовка наиболее распространенного препарата **онаботулотоксин А** (Ботокс, Аббвие Инк, США) осуществляется только по 100 и 200 ЕД, что приводит к перерасходованию препарата.

Третьим преимуществом является удобство его хранения, препарат не требует охлаждения и соответствующей холодовой цепи при транспортировке (инструкция по медицинскому применению препарата Ксеомин, Минздрав РФ). Чаще всего препараты БТА при транспортировке и хранении обычно требуют температуры от +2°C до +8°C либо -5°C и ниже. Инкоботулотоксин А может храниться при температуре до +25°C, что, безусловно, повышает удобство работы и позволяет снизить финансовые затраты в повседневной клинической практике.

Четвертым преимуществом являются малые размеры молекулы инкоботулотоксина А, масса которой 150 кДа (килодальтон), что положительно влияет на его диффузию в мышечном волокне (Costa A. et al., 2012; Rzany B. et al., 2013).

Пятым преимуществом является наименьший риск сенсibilизации к инкоботулотоксину А при повторном его введении среди препаратов ботулинического токсина (Carruthers. A., 2013; Ramos V.F. et al., 2014). Эти преимущества инкоботулотоксина А изучены в небольшом количестве в основном в эксперименте и на взрослых пациентах (Rzany B. et al., 2013; Carruthers A. et al., 2013; Ramos V.F. et al., 2014).

Дефицит привычных препаратов ботулотоксина на рынке, малое количество проведённых клинических исследований, посвященных использованию инкоботулотоксина А в офтальмологии (Aurore & Zanin et al., 2013;), отсутствие опыта по его применению в детской офтальмологии требуют изучения его эффективности при лечении содружественного косоглазия у детей. В России препарат офтальмологами не применяется. Это и составило предмет нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Метод лечения косоглазия с использованием препаратов ботулинического токсина получает все большее распространение в России. Однако малый опыт применения данного метода в отечественной офтальмологии требует его дальнейшего изучения. При этом опыт

использования препаратов БТА у детей в других направлениях медицины показал их безопасность и высокую эффективность. Однако в последнее время возникли проблемы с поставкой наиболее распространённого онаботулотоксина А и появилась необходимость поиска других препаратов подобного ряда.

В настоящее время появился более прогрессивный препарат нового поколения – инкоботулотоксин А, который очищен от комплексообразующих белков-гемагглютининов, не имеющих положительной функциональной роли при введении с помощью инъекций, что открывает новые перспективы в лечении косоглазия у детей с отягощённым аллергоанамнезом и при проведении повторных инъекций при изначально больших углах косоглазия. Препарат в офтальмологии в России не применялся, за рубежом имеются лишь немногочисленные публикации о его использовании в лечении косоглазия. Исходя из этого требуются дополнительные исследования преимуществ и рисков использования препарата.

Перечисленные выше нерешённые вопросы данного перспективного направления и отсутствие ответов на них в международных научных публикациях стали основной мотивацией для проведения нашего исследования.

Цель исследования

Изучить эффективность применения инкоботулотоксина А в лечении содружественного сходящегося косоглазия у детей.

Задачи исследования

1. Определить эффективность лечения содружественного косоглазия у детей методом хемоденервации при помощи препаратов инкоботулотоксин А, онаботулотоксин А и консервативным методом.
2. Оценить безопасность метода лечения инкоботулотоксином: переносимость, влияние на общее состояние ребёнка, динамику показателей соматического состояния.
3. Оценить эффективность метода хемоденервации в зависимости от величины угла косоглазия.
4. Изучить факторы проведения повторных хемоденерваций при лечении косоглазия.
5. Изучить осложнения и транзиторные состояния глаза и его придаточного аппарата после хемоденервации инкоботулотоксином А и факторы их возникновения.

Научная новизна

1. Впервые в мировой практике исследована эффективность инкоботулотоксина А при лечении содружественного косоглазия у детей.
2. Доказана хорошая переносимость инкоботулотоксина А организмом ребёнка.

3. Определена малая травматичность метода хемоденервации инкоботулотоксином А. Осложнения незначительные и носят транзиторный характер.
4. Установлена связь большого угла косоглазия и сниженной остроты зрения с необходимостью повторной инъекции инкоботулотоксина А при исправлении косоглазия
5. Разработаны показания и противопоказания к данному методу лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предложен новый препарат для клинической практики лечения содружественного косоглазия – инкоботулотоксин А. На основании современных методов исследования научно обоснована, разработана и реализована методика лечения содружественного косоглазия у детей с помощью препарата инкоботулотоксин А.
2. Установлено отсутствие отрицательного влияния (отрицательной динамики) на показатели функций организма (температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, показатели сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, лимфатической, мочевыделительной систем) в послеоперационном периоде, что подтверждает безопасность метода.
3. Изучены осложнения и побочные эффекты инкоботулотоксина А при введении во внутренние глазодвигательные мышцы при лечении содружественного косоглазия у детей.
4. Разработана тактика ведения и рекомендации для пациентов после проведения хемоденервации с учетом фармакологических свойств препарата инкоботулотоксин А.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала в себя оценку эффективности лечения 120 пациентов в возрасте от 1 до 12 лет с содружественным косоглазием при использовании метода хемоденервации и консервативного подхода. Пациенты проходили лечение в ГБУЗ НПЦ специализированной помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка данных). Работа выполнена в дизайне открытого проспективного, а также ретроспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, выписка из протокола заседания № 204 от 01 февраля 2021 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Инъекции препарата инкоботулотоксин А в глазодвигательные мышцы являются безопасной процедурой для организма и органа зрения ребёнка.
2. Эффективность применения препарата инкоботулотоксин А при лечении косоглазия составляет 85%, что не уступает результатам использования онаботулотоксина А.
3. Предложенный метод лечения косоглазия препаратом инкоботулотоксин А не сопровождается тяжёлыми офтальмологическими осложнениями, требующими дополнительного медицинского вмешательства. Все транзиторные реакции, связанные с проведением хемоденервации, разрешаются самостоятельно.
4. Частота дополнительных инъекций для достижения ортотропии напрямую зависит от значения первоначального угла косоглазия ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность положений и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации апробированы в работе офтальмологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» города Москвы. Материалы и основные положения диссертации представлены и доложены на XIV Научно-практической конференции «Детская медицина – 12 шагов в будущее» (21.04.2023), XV Научно-практической конференции "Детская медицина – 12 шагов в будущее" (24.04.2025).

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на научно-практической конференции сотрудников кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и сотрудников офтальмологического отделения РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Протокол заседания №12 от 24.06.2024.

Личный вклад автора

Вклад диссертанта заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования. Автор провел детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме использования препаратов ботулинического токсина при лечении косоглазия. На основании анализа актуальных проблем и потребностей отечественной офтальмологии, сформулировал цели и задачи исследования, а также разработал дизайн данного исследования. Автор провел сбор исходных данных, проводя осмотр и обследование пациентов, последующее наблюдение, анализ и обобщение полученных результатов. Автору принадлежит определяющая роль в интерпретации

результатов, формулировании и обосновании выводов и практических рекомендаций, подготовке и выступлению с докладами на научных конференциях. Текст диссертации написан и оформлен лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.5. Офтальмология». Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам №5, 6 паспорта научной специальности «офтальмология (медицинские науки)».

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Основные положения и выводы диссертации включены в программу практических занятий кафедры офтальмологии Института материнства и детства федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Практические результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» и в Обособленном структурном подразделении Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками, 16 таблицами. Библиографический указатель содержит 157 источников (61 отечественных и 96 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании представлены результаты лечения 120 пациентов. В основную группу вошли 40 детей, получивших лечение косоглазия методом инъекции препарата ботулинического токсина А – инкоботулоксина А. В основной группе средний возраст ребенка на момент первой инъекции составил $4,78 \pm 2,41$ года ($57,45 \pm 28,92$ месяцев).

В первой контрольной группе, где 40 детей получали консервативное лечение, возраст ребенка на момент начала лечения составил $4,88 \pm 2,68$ года ($58,57 \pm 32,16$ месяцев). Первая контрольная группа включала детей с содружественным косоглазием, получающих консервативное лечение без хирургического лечения косоглазия в анамнезе. Лечение состояло: на начальном этапе из оптической коррекции аметропий, плеоптического лечения в виде окклюзии или пенализации, лазерплеоптики при помощи соответствующих приборов. С 3,5 - 4 лет было назначено аппаратное лечение в кабинете охраны зрения. На этапе аппаратного ортоптического лечения назначались процедуры на приборах: синоптофор, бивизиотренер, макулоstimулятор, а также на компьютерах с программой «Еуе». Диплоптическое лечение проводилось на приборе «Форбис». Группу, где дети получали консервативное лечение, мы включили в исследование, так как в ней использовалась традиционная, наиболее широко применяемая в настоящее время методика лечения. Поэтому мы провели сравнение ее эффективности с эффективностью метода хемоденервации, что позволяет определить место нового метода в комплексе лечебных мероприятий при лечении косоглазия у детей.

Во второй контрольной группе, где для хемоденервации использовался препарат онаботулоксин А, возраст ребенка на момент первой инъекции составил $4,58 \pm 2,63$ года ($54,96$ мес $\pm 31,56$ мес).

Критериями отбора пациентов во всех группах были: возраст детей от 1 до 12 лет, наличие сходящегося содружественного горизонтального косоглазия от 5° до 45° , центральная зрительная фиксация, гиперметропия до 6,0 дптр., астигматизм до 4,0 дптр.

Критериями исключения были: паралитическое косоглазие, синдромы «А», «V» и «X», вертикальное косоглазие свыше 10° , нецентральная зрительная фиксация, постоянный нистагм, наличие интраокулярных патологических изменений (катаракта, гемофтальм, заболевания сетчатки), любая иная глазная/системная/психическая патология, которая может повлиять на результаты лечения.

Сравнительный анализ параметров отбора основной группы с контрольными проводился с использованием подмодуля «Другие критерии значимости», процедура «Различие между двумя пропорциями» и «Различие между средними значениями». Полученные значения $p > 0,05$

свидетельствуют об отсутствии значимых различий в показателях между пациентами в основной и контрольной группах.

В соответствии с проведёнными расчётами, средний возраст пациентов на момент начала лечения во всех группах составлял $4,78 \pm 2,41$, $4,88 \pm 2,68$ и $4,58 \pm 2,63$ лет, что является прогностически благоприятным при лечении косоглазия. Ношение очков при наличии аметропии было назначено всем пациентам в основной группе и группах контроля.

Средний угол косоглазия в основной группе перед инъекцией составлял: $20,42 \pm 8,15^\circ$, в группе, где применялось консервативное лечение: $15,73 \pm 3,91^\circ$ и в группе, где использовался онаботулотоксин А: $21,55 \pm 7,95^\circ$. Неаккомодационный характер косоглазия подтверждался близкими значениями величины угла косоглазия без коррекции и с очковой коррекцией. Сферозэквивалент у всех пациентов имел положительное значение, либо составлял 0 (2 глаза из 240 глаз).

Пациенты перед хемоденервацией проходили офтальмологическое обследование, которое включало в себя: опрос пациента, сбор анамнеза, визометрию, измерение величины первичной и вторичной девиации, оценку фиксации, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию.

Опрос пациента включал в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания, ранее проведенного лечения косоглазия, анамнеза жизни. Оценивался объективный статус.

Остроту зрения (визометрия) определяли у детей раннего возраста, которых невозможно проверить по таблицам – методом предпочтительного взора, а у детей старшего возраста монокулярно и бинокулярно по таблицам Орловой Е.М., Сивцева Д.А. и кольцам Ландольта, с помощью проектора знаков ТСП-1000 производства компании Tomeu (Япония) и набора пробных линз с принадлежностями SNC 24 (Япония).

Измерение величины первичной и вторичной девиации проводилось различными, дополняющими друг друга методами - тестом Гиршберга, Cover-тестом (тест с закрыванием-открыванием одного из глаз) также угол косоглазия определялся на авторефрактометре Plusoptix S08 (Plusoptix GmbH, Германия).

Оценка фиксации проводилась с помощью прямого офтальмоскопа Beta 200 фирмы Heine (Германия) с использованием его диафрагмы фиксации звезда с полярными координатами.

Характер зрения определялся с помощью теста Уорса в условиях цветовой гаглоскопии на проекторе знаков ТСП-1000 производства компании Tomeu (Япония).

Авторефрактометрию в естественных условиях и при циклоплегии (инстилляцией 0,5% или 1% раствора тропикамида двукратно), с помощью ручного бинокулярного педиатрического авторефрактометра «S08» производства компании «Plusoptix» (Plusoptix GmbH, Германия). и стационарного авторефрактометра URK-700 производства компании Unicos (Южная Корея). Для скиаскопии использовали скиаскопические линейки ЛС-02 (Россия).

Тонометрическое исследование проводилось с помощью прибора Icare PRO (Финляндия) и по бесконтактной методике у детей старшего возраста на автоматическом бесконтактном тонометре HNT-7000 производства компании Huvitz (Южная Корея).

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата осуществляли с помощью щелевой лампы HS-5500 производства компании Huvitz (Республика Корея).

Прямая офтальмоскопия выполнялась с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа Omega-500, фирмы Heine (Германия) / прямого офтальмоскопа Beta 200 фирмы Heine (Германия), бесконтактных офтальмологических линз для диагностики.

Контрольные осмотры после хемоденервации включали в себя тот же список исследований.

Хемоденервация проводилась во внутренние глазодвигательные мышцы обоих глаз по предложенной нами тактике дозирования. Исходя из клинических исследований с высокими показателями успешности и безопасности, и нашего практического опыта были определены рекомендуемые эффективные и безопасные дозировки ботулинического токсина типа А – от 2 до 9 ЕД в одну глазодвигательную мышцу при первичной инъекции (хемоденервации).

Процедура хемоденервации из-за возраста пациентов проводилась в условиях операционной, оснащённой специализированным оборудованием для проведения анестезиологического пособия под общим наркозом. Для наркоза использовался севофлуран до 5 объёмных единиц. После индукции наркоза проводилась обработка операционного поля антисептическим раствором. Проводилась инстилляционная глазных капель офлоксацин 0,3%. Устанавливался векорасширитель, далее повторная инстилляционная глазных капель. Затем хирургическим глазным пинцетом отводили глазное яблоко в противоположном направлении действию глазодвигательной мышцы, в которую планировалась инъекция. Захват самой мышцы осуществлялся специальным атравматичным пинцетом, созданным для этой цели, что снижает травматичность и риски, позволяя отказаться от разрезов конъюнктивы и обнажения ЭОМ хирургическим доступом. Далее пациенту проводилась инъекция препарата ботулинического токсина (инкоботулотоксина А или онаботулотоксина А), растворённого в физиологическом растворе натрия хлорида 0,9% в гиперфункциональные горизонтальные прямые мышцы левого и правого глаза: отступив на 5-7 мм от места прикрепления мышцы. Осуществлялось введение инъекционной иглы 30G в толщу средней части мышцы, после вхождения иглу продвигали на 3-5 мм в толщу мышцы в дистальном направлении и вводили растворённый препарат. Использовались общепринятые и рекомендуемые эффективные и безопасные дозировки ботулинического токсина типа А – от 2 до 9 ЕД в одну глазодвигательную мышцу при первичной инъекции – хемоденервации. Для критериев выбора учитывался угол отклонения в полной оптической коррекции и возраст пациента. Игла извлекалась из толщи глазодвигательной мышцы. Наложение швов не требовалось.

Назначения после хемоденервации включали в себя: антибактериальную терапию после выписки, рекомендации родителям по фото- и видеофиксации для определения динамики изменения угла косоглазия.

Оценка результатов лечения производилась по величине угла косоглазия: результаты лечения считались успешными при выравнивании глаз пациента с допустимой периодической девиацией до 0-5°.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 («Тибко Софтваре Инк.», США). Регистрируемые показатели оценивались по их среднему значению (М) и стандартному отклонению ($\pm\sigma$), медиане (Me) и межквартильному размаху (Q1;Q3). Характер распределения данных определялся по критерию Шапиро-Уилка. Нормально распределенные данные представлены в формате среднего со среднеквадратичным отклонением. Оценка статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U), критерия Фишера (F), критерия χ^2 Пирсона. В оценке достоверности изменения динамики показателей внутри каждой группы использовался критерий Вилкоксона (W), модуль «Другие критерии значимости» для оценки различия между двумя средними значениями признаков. За критический уровень значимости принималось значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью лечения являлось устранение косоглазия и достижение ортотропии – правильного положения глаз у пациента.

В основной группе препарата инкоботулотоксин А ортотропия была достигнута в 85% случаев (34 пациента), переход в периодическое косоглазие – в 10% случаев (4 пациента), регресс к первоначальному углу косоглазия – в 5% случаев (2 пациента).

В контрольной группе консервативного лечения достигнута ортотропия – в 25% случаев (10 пациентов), переход в периодическое косоглазие – в 12,5% случаев (5 пациентов), уменьшение постоянного угла косоглазия – в 5% случаев (2 пациента), отсутствие динамики угла косоглазия – у 57,5% (23 пациента).

Во второй контрольной группе где был использован препарат онаботулотоксин А – достигнута ортотропия – в 82,5% случаев (33 пациента), переход в периодическое косоглазие – в 7,5% случаев (3 пациента), уменьшение постоянного угла косоглазия – в 5% случаев (2 пациента), отсутствие динамики угла косоглазия – в 5% случаев (2 пациента) (рисунок 1).

Таким образом, на момент окончания периода наблюдения правильное положение глаз (ортотропия) после инъекций инкоботулотоксина А было достигнуто в 3 раза чаще, чем при консервативном лечении. Консервативная терапия проводится длительно курсами и требует

участия ребенка, поэтому она может проводиться с возраста 4-5 лет. Инъекции инкоботулотоксина А можно проводить с 1 года жизни, рано начиная лечение, быстро восстанавливая правильное положение глаз, и при правильной фиксации, отсутствии патологии сетчатки, зрительного нерва способствовать физиологическому развитию зрительной системы ребёнка.

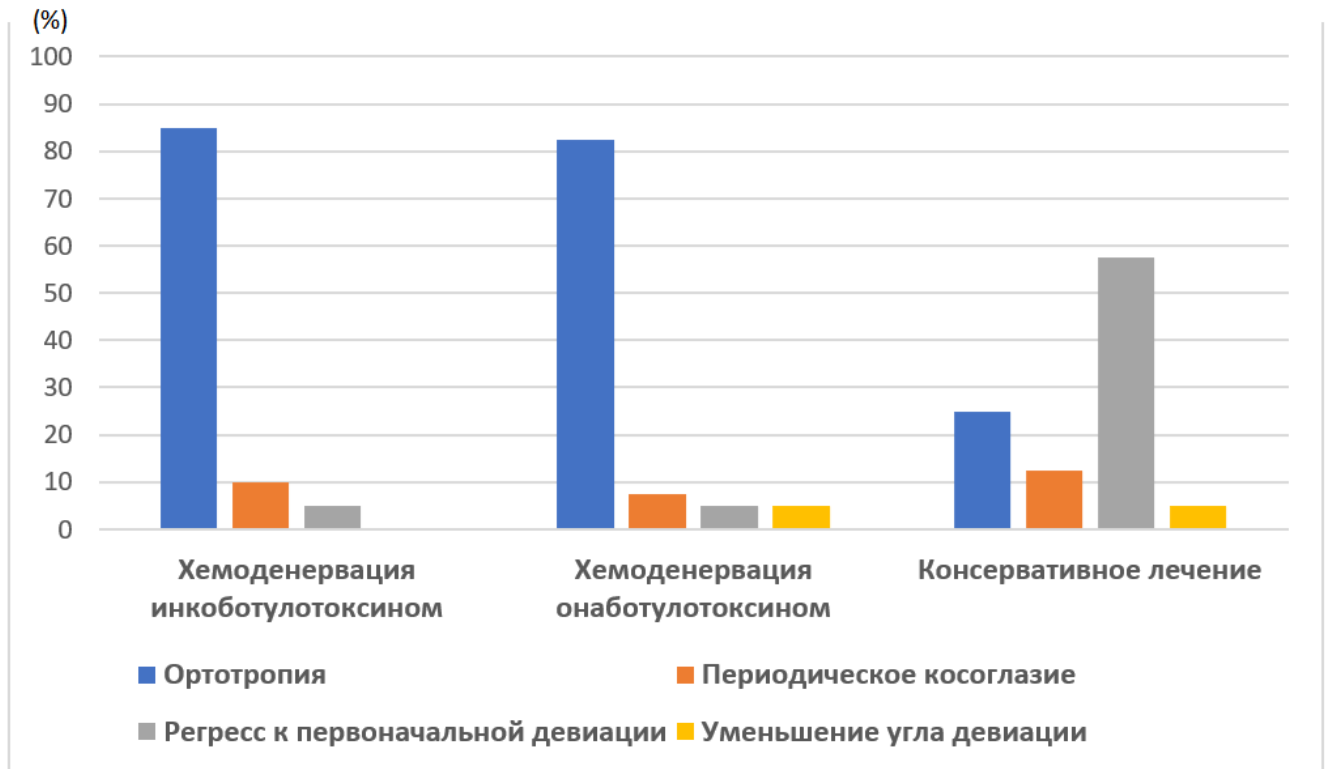


Рисунок 1. Положение глаз пациентов в конце наблюдения

Для более подробной оценки эффективности лечения косоглазия в зависимости от угла косоглазия препаратом инкоботулотоксин А, все пациенты из основной группы были распределены на 3 подгруппы:

1 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации не более 15° по Гиршбергу - 15 пациентов (37,5% от всех пациентов из основной группы). У 12 пациентов (80%) был достигнут целевой эффект – ортотропия. У двоих пациентов (13,33%) произошел переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10°. У 1 пациента (6,67%) инъекция ботулинического токсина была малоэффективна, и в течение 3 месяцев произошел регресс к первоначальному углу косоглазия. Повторные инъекции были выполнены 4 из 15 детей (26,67%), из них у 2 пациентов достигнут целевой эффект; у 1 из 4 произошел регресс к первоначальному углу и еще у 1 произошел переход в непостоянное косоглазие до 10°.

2 подгруппа - пациенты с первоначальным углом девиации от 16° и не более 25° по Гиршбергу, - 20 пациентов (50% от всех пациентов из основной группы). У 18 пациентов (90%)

был достигнут целевой эффект – ортотропия. У 1 пациента (5%) произошел переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением не более 10° , у другого пациента инъекции ботулинического токсина показали низкую эффективность, так как после двух проведенных инъекций у него произошел регресс к первоначальному углу косоглазия. Повторная инъекция была выполнена 9 детям из 20 (45%).

3 подгруппа - пациенты с первоначальным углом девиации от 26° - 5 пациентов (12,5% от всех пациентов из основной группы), у 4 из 5 пациентов (80%) был достигнут целевой эффект (из этих 4 пациентов: 2 пациента получили 1 инъекцию, 1 пациент – 2 инъекции, 1 пациент – 3 инъекции). У 1 пациента в данной подгруппе, несмотря на проведенные 2 инъекции произошел переход из постоянного в непостоянное косоглазие до 10° . Повторные инъекции в этой подгруппе были выполнены 3 детям (60,0%),

Таким образом использование препарата инкоботулоксин А было эффективно как у пациентов с углом косоглазия до 15° , так и с большим углом: от 16 до 25° и более 26° . Однако пациентам с углом до 15° повторные инъекции проводились реже (в 26,67% случаев) по сравнению с пациентами, у которых угол косоглазия был больше: в подгруппах с углом косоглазия 16- 25° и более 25° повторные инъекции были выполнены в 45% и 60% случаев ($p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$) соответственно.

Оценивалась острота зрения, её изменения в начале и в конце периода наблюдения во всех исследуемых подгруппах (таблица 1, 2, 3).

Таблица 1. Показатели остроты зрения детей до и после проведенного лечения в основной группе при различных значениях угла косоглазия

	Угол косоглазия 0- 15°		Угол косоглазия 16- 25°		Угол косоглазия более 25°	
	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз
При поступлении	0,61 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,23	0,56 $\pm$ 0,23	0,65 $\pm$ 0,21	0,47 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,21
В конце наблюдения	0,66 $\pm$ 0,24	0,75 $\pm$ 0,22	0,69 $\pm$ 0,26	0,73 $\pm$ 0,23	0,85 $\pm$ 0,07	0,85 $\pm$ 0,07

Таблица 2. Показатели остроты зрения детей до и после проведённого лечения в контрольной группе консервативного лечения при различных значениях угла косоглазия

	Угол косоглазия 0-15°		Угол косоглазия 16-25°		Угол косоглазия более 25°
Острота зрения максимально корригированная	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	—
При поступлении	0,61±0,22	0,74±0,21	0,65±0,26	0,85±0,18	
В конце наблюдения	0,71±0,24	0,81±0,20	0,76±0,18	0,93±0,10	

Таблица 3. Показатели остроты зрения детей до и после проведённого лечения в контрольной группе, где использовался препарат онаботулотоксин при различных значениях угла косоглазия

	Угол косоглазия 0-15°		Угол косоглазия 16-25°		Угол косоглазия более 25°	
Острота зрения максимально корригированная	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз
При поступлении	0,55±0,28	0,64±0,23	0,50±0,25	0,55±0,24	0,51±0,23	0,63±0,29
В конце наблюдения	0,64±0,23	0,70±0,22	0,62±0,19	0,67±0,24	0,74±0,29	0,86±0,10

Таким образом, инъекции препаратов ботулинического токсина способствуют выравниванию положения глаз, что в итоге повышает остроту зрения обоих глаз. Можно сделать вывод, что все методы лечения оказывают положительное влияние на динамику остроты зрения у пациентов.

Оценка реакции организма ребёнка на хемоденервацию инкоботулотоксином А

Изучена реакция организма ребёнка на инъекции инкоботулотоксина А. Все пациенты находились под наблюдением педиатра, офтальмолога до и после инъекции. Оценивалось общее состояние 40 детей исследуемой группы по следующим показателям – сознание, аппетит, температура тела, изменения частоты сердечных сокращений, дыхательных движений, изменения показателей лимфатической, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, состояние кожных покровов и слизистой оболочек. Учитывались данные осмотра при поступлении и выписке, опроса пациента и его родителей до и после проведенной хемоденервации.

После проведения хемоденервации инкоботулотоксином А общее состояние ребёнка не изменилось. У всех детей аппетит и сон были хорошими, сознание при поступлении и выписке было ясным, показатели пищеварительной, мочевыделительной и других систем организма, состояние кожных покровов и слизистой оболочки – без изменений (таблица 4).

Таблица 4. Отдельные показатели состояния организма при поступлении и при выписке

Параметр оценки	Время оценки	Состояние при поступлении	Состояние при выписке	Негативная динамика (да/нет)
Сознание		Ясное	Ясное	нет
Кожные покровы, слизистые оболочки и подкожно- жировая клетчатка		Кожа: чистая, бледно- розового цвета. Влажность кожных покровов: нормальная. Видимые слизистые оболочки: розовые	Кожа: чистая, бледно- розовая. Влажность кожных покровов: нормальная. Видимые слизистые оболочки: розовые	нет
Лимфатическая система		Периферические лимфатические узлы не увеличены	Периферические лимфатические узлы не увеличены	нет
Органы дыхания		Дыхание через рот и нос: свободное, регулярное. Перкуторно легочный звук: ясный легочный. Аускультативно дыхание: пузырьное. Хрипы: нет	Дыхание через рот и нос: свободное, регулярное. Перкуторно легочный звук: ясный легочный. Аускультативно дыхание: пузырьное Хрипы: нет	нет
Сердечно- сосудистая система:		Аускультативно: тоны – ясные. Сердечные шумы: нет. Ритм: синусовый. Пульс: наполнение и напряжение: удовлетворительных свойств. Перкуторно: границы сердца: в норме	Аускультативно: тоны – ясные. Сердечные шумы: нет. Ритм: синусовый. Пульс: наполнение и напряжение: удовлетворительных свойств. Перкуторно: границы сердца: в норме	нет
Органы пищеварения:		Язык: влажный, чистый. Живот: правильной формы, не увеличен. Пальпаторно: мягкий. При пальпации: безболезненный. Печень: не увеличена. Стул: регулярный, без патологических изменений.	Язык: влажный, чистый. Живот: правильной формы, не увеличен. Пальпаторно: мягкий. При пальпации: безболезненный. Печень: не увеличена. Стул: регулярный, без патологических изменений.	нет
Мочевыделительная система		Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания: отрицательный. Мочеиспускание: не нарушено, безболезненное. Моча – без патологических изменений.	Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания: отрицательный. Мочеиспускание: не нарушено, безболезненное. Моча – без патологических изменений.	нет

При оценке общего состояния детей перед хемоденервацией были определены: средняя температура тела $36,51 \pm 0,17$ °С; средняя частота сердечных сокращений в одну мин. $102,00 \pm 10,27$; средняя частота дыхательных движений в одну мин. составила $23,73 \pm 2,50$. Температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений после введения инкоботулотоксина А изменялись незначительно, уровень значимости различия $p_{\text{до-после}}$ по показателям температуры тела, ЧСС, ЧДД был значительно выше 0,05 и составил соответственно 0,58, 0,32 и 0,15 (таблица 5).

Таблица 5. Показатели общего состояния ребёнка после введения инкоботулотоксина А в глазодвигательные мышцы в дозах до 10 ЕД

Время измерения	Показатели общего состояния		
	Температура тела, °С	ЧСС	ЧДД
До хемоденервации	$36,51 \pm 0,17$	$102,00 \pm 10,27$	$23,73 \pm 2,50$
После хемоденервации	$36,52 \pm 0,16$	$100,07 \pm 10,25$	$23,35 \pm 3,10$
$P_{\text{до-после}}$	0,58	0,32	0,15

Таким образом, хемоденервация препаратом инкоботулотоксин А в экстраокулярные мышцы глаза не оказывала влияние на общее состояние организма и самочувствие ребёнка, в том числе у детей с отягощенным аллергическим анамнезом (проявляются аллергические реакции на некоторые лекарственные препараты и пищевые аллергены), что доказывает безопасность его использования в детской офтальмологии.

Локальные транзиторные эффекты при хемоденервации

Локальных и общих осложнений, потребовавших дополнительного лечения, повторного оперативного вмешательства или снижающих качество жизни, в группах хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А выявлено не было.

Наблюдались только временные транзиторные состояния, не влияющие на самочувствие пациента и эффективность хемоденервации (таблица 6), они все разрешились самостоятельно в срок менее чем за 2 месяца.

Таблица 6. Сравнение частоты осложнений и транзиторных эффектов в исследуемых группах и частоты осложнений согласно с литературными данными

Осложнение/транзиторный эффект	Частота в группе инкоботулотоксин А	Частота в группе лечения онаботулотоксин А	Частота согласно данным литературы [122,136, 137, 141, 153, 154,]
Птоз	36,84%	38,18%	От 8 до 50%
Гиперэффект	28,07%	30,9%	от 13 до 56%
Гипосфагма (субконъюнктивальное кровоизлияние)	7,02%	7,27%	От 1,42 до 10%
Кровоизлияние в стекловидное тело	нет	нет	От 0,01 до 0,1%
Боль в области глаза	нет	нет	–
Сухость глаза	нет	нет	–
Перфорация склеры	нет	нет	От 0,09 до 0,1%
Инфекционные осложнения	нет	нет	~0,16%
Синдром ишемии переднего сегмента	нет	нет	0,007%

В итоге можно выделить 3 вида транзиторного эффекта при лечении косоглазия препаратами ботулинического токсина в «ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям»: птоз, гиперэффект, гипосфагма в месте введения (рисунок 2).

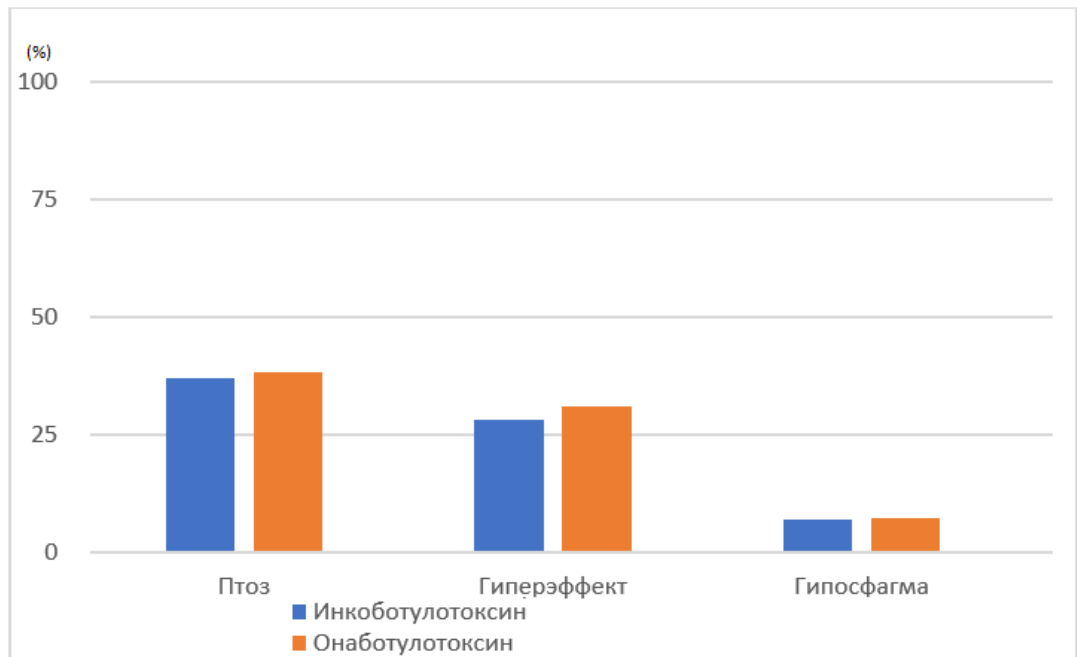


Рисунок 2. Частота транзиторных эффектов при хемоденервации

Транзиторный птоз - частичное опущение края верхнего века в послеоперационном периоде после хемоденервации. Длительность птоза не превышала 8 недель. После проведения инъекции инкоботулоботоксином А в 63,15% случаев (при 36 из 57 хемоденерваций) птоза не было, в 36,84% случаев (при 21 из 57 хемоденерваций) был птоз. В группе препарата онаботулоботоксин А частота птоза составила 38,18% (21 из 55 хемоденерваций).

Также была проанализирована частота гиперэрефекта – временного отклонения глаза при лечении косоглазия в противоположную сторону. Данное состояние было временным и по нашим наблюдениям не снижало вероятность достижения целевого результата. Длительность гиперэрефекта также не превышала 4 недель. В 71,92% случаях (при 41 хемоденервации) препаратом инкоботулоботоксин А гиперэрефекта не было, в 28,07% случаях (при 16 хемоденервациях) гиперэрефект был. В группе препарата онаботулоботоксин А частота гиперэрефекта составила 30,9% (17 случаев хемоденервации из 55).

Субконъюнктивальное кровоизлияние (гипосфагма) – это кровоизлияние под конъюнктиву, вызванное повреждением её сосуда, в результате чего под конъюнктивой скапливается небольшое количество крови, которая позже рассасывается в срок до недели. Это состояние не влияет на качество зрения пациента и не вызывает дискомфорта. Оно не требовало специального лечения. Частота явления составила 7,02% и 7,24% – по 4 случая в основной группе и в контрольной группе онаботулоботоксина А.

Изучение факторов возникновения транзиторных эффектов

Был проведен подробный анализ осложнений, побочных реакций и транзиторных эффектов после хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А. В 63,15% случаях птоза не наблюдалось, в 36,84% случаях птоз был выявлен. Средняя доза инкоботулотоксина А при отсутствии птоза составила $4,17 \pm 1,85$ ЕД, на один глаз. Минимальная доза, не вызвавшая птоз – 2 ЕД, максимальная – 8 ЕД. (рисунок 3). Средняя доза инъекции инкоботулотоксина А, при которой был выявлен птоз – $5,97 \pm 1,71$ ЕД. на один глаз: минимальная инъекция, при которой был выявлен птоз – 3 ЕД, максимальная – 10 ЕД. Для доказательства статистической значимости различий между дозами, вызвавшими птоз и когда птоз отсутствовал, был использован критерий Манна Уитни, полученный $p < 0.05$, что подтверждает достоверную разницу в большую сторону.

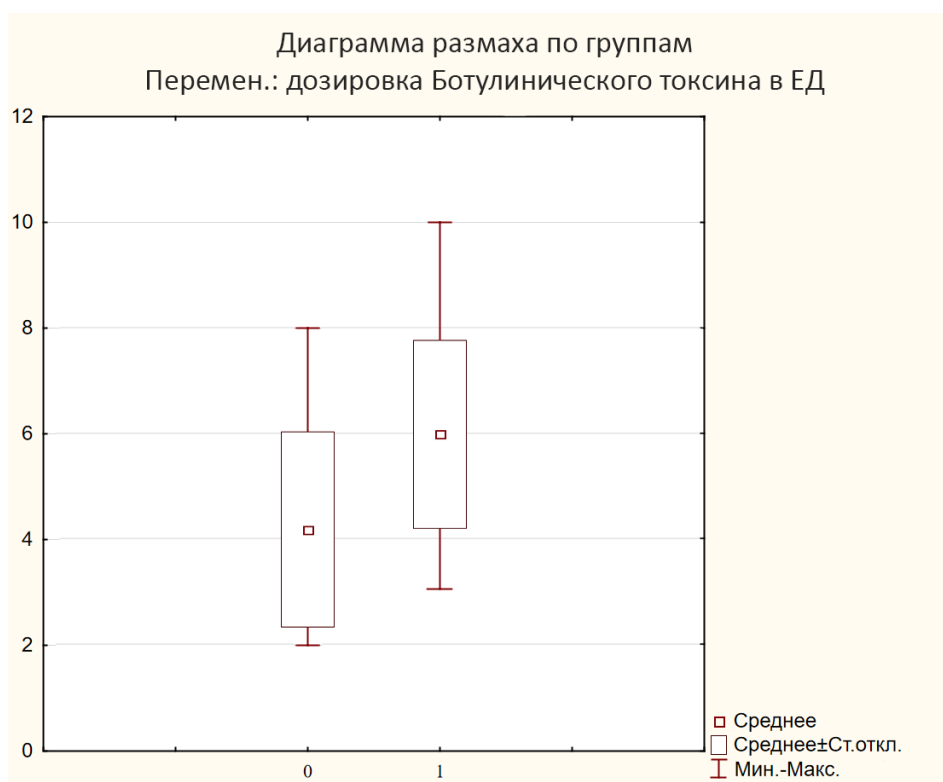


Рисунок 3. Дозировки инъекций препарата инкоботулотоксин А, при которых птоз не наблюдался – 0/наблюдался – 1 ($p < 0,05$)

Учитывая полученные выше данные, можно сказать, что вероятность возникновения птоза напрямую зависит от величины дозировки ботулинического токсина типа А, но большой размах дозировок в обеих группах говорит о высоком значении индивидуальной чувствительности и сложности точного прогноза возникновения птоза.

Гиперэффект (транзиторное отклонение глаза в противоположную сторону) был отмечен в 16 (28,07%) случаях хемоденервации, в 41 (71,92%) случаях гиперэффект отсутствовал. Была изучена зависимость гиперэффекта от доз инъекции инкоботулотоксина А. Средняя доза

инкоботулотоксина А, когда гиперэффекта не было, была равна $3,98 \pm 1,47$ ЕД, на один глаз: минимальная доза, не вызвавшая гиперэффект – 2 ЕД, максимальная – 8 ЕД. Средняя доза инъекции, при которой был выявлен гиперэффект, была равна $7,03 \pm 1,46$ ЕД, на один глаз: минимальная инъекция, когда был обнаружен гиперэффект – 3,5 ЕД, максимальная – 10 ЕД. (рисунок 4).

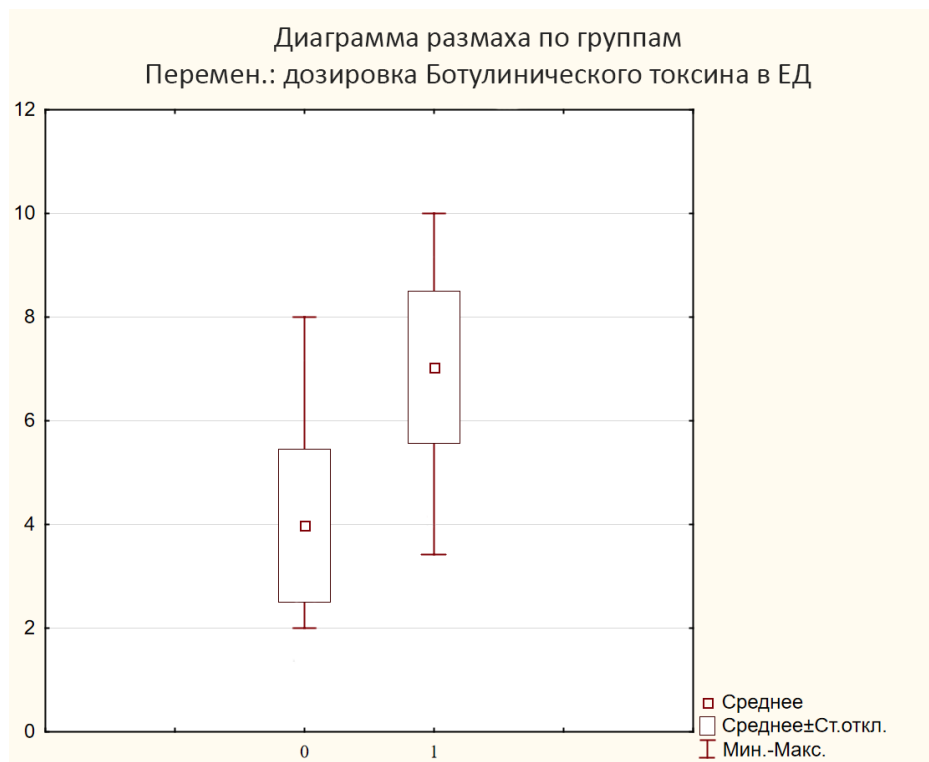


Рисунок 4. Дозировки инъекций БТА, при которых гиперэффект не наблюдался/наблюдался ($p < 0,05$)

Исходя из вышеперечисленного, увеличение дозировки ботулинического токсина типа А увеличивает вероятность возникновения гиперэффекта, однако точное прогнозирование его возникновения также затруднено из-за индивидуальной чувствительности.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее эффективным при лечении содружественного косоглазия у детей является хемоденервация препаратом инкоботулотоксин А – эффективность метода составила 85%. При хемоденервации препаратом онаботулотоксин А эффективность составила – 82,5%. Наименьшая эффективность получена при традиционной консервативной терапии содружественного косоглазия – 25%. Средний угол эздевиации после лечения инкоботулотоксином А был наименьшим и составлял $2,05 \pm 4,89^\circ$, после лечения онаботулотоксином А – $3,12 \pm 5,44^\circ$ ($p_{1-2} > 0,33$) и после консервативного лечения – $12,1 \pm 6,8^\circ$ ($p_{1-3} < 0,01$).
2. Отмечена высокая безопасность при лечении косоглазия методом хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А. Инъекции препарата инкоботулотоксин А в глазодвигательные мышцы безопасны и хорошо переносятся пациентами. Отрицательной общей реакции организма на инъекции не установлено; как сразу после введения инкоботулотоксина А, так и в отдаленные сроки наблюдения (до 1 года), в том числе у детей даже с отягощенным аллергоанамнезом, и при повторных введениях препарата. Отсутствовали отклонения в показателях соматического состояния до и после проведения хемоденервации.
3. Установлено, что использование препарата инкоботулотоксин А было эффективно как у пациентов с углом косоглазия до 15° : ортотропия была достигнута в 80,00% случаев, так и с большим углом: от 16 до 25° – ортотропия была достигнута в 90,0% случаев (p -уровень значимости различия составил $p_{1-2} > 0,40$), и более 26° : ортотропия была достигнута в 80% случаев (p -уровень значимости различия составил $p_{1-3} = 1,0$). Однако пациентам с углом до 15° повторные инъекции проводились реже (в 26,67% случаев) по сравнению с пациентами, у которых угол косоглазия был больше: в подгруппах с углом косоглазия 16- 25° и более 25° повторные инъекции были выполнены в 45% и 60% случаев ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$) соответственно.
4. Выявлены факторы, связанные с проведением повторной инъекции препарата БТА после первой хемоденервации: величина угла косоглазия и острота зрения. Первоначальный средний угол у пациентов с 1 инъекцией, после которой была достигнута ортотропия, составил $18,72 \pm 9,07^\circ$, средняя максимально корригируемая острота зрения – $0,77 \pm 0,22$. У пациентов, которым 1 инъекции для достижения ортотропии было недостаточно, первоначальный угол был больше и составил $22,5 \pm 6,29^\circ$, максимально корригируемая острота зрения была меньше – $0,54 \pm 0,15$. Разница статистически значима ($p < 0,05$).

5. Изучены осложнения и транзиторные состояния глаза и придаточного аппарата после хемоденервации. Наблюдались только временные транзиторные состояния, разрешившиеся в течение 2 месяцев: субконъюнктивальное кровоизлияние (7,02%) в месте проведения инъекции препаратом инкоботулотоксина А, птоз (36,84%), гиперэффект (28,07%). Статистический анализ показал, что основным фактором, связанным с возникновением гиперэффекта и птоза является увеличение дозы на инкоботулотоксина А. Средняя использованная доза препарата, когда после хемоденервации был птоз, составила $5,97 \pm 1,73$ ЕД. Средняя доза инкоботулотоксина, когда птоза не было, была меньше – $4,17 \pm 1,82$ ЕД. Средняя использованная доза препарата, когда после хемоденервации был гиперэффект – $7,03 \pm 1,46$, когда гиперэффекта не было – $3,98 \pm 1,47$ ЕД. Разница между дозами статистически значима ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать метод хемоденервации экстраокулярных глазодвигательных мышц для лечения содружественного косоглазия с малыми и средними (до 25°) углами косоглазия. Инкоботулотоксин А является наиболее эффективным препаратом, безопасным для организма и глаза ребёнка при использовании дозы от 2 до 9 ЕД. Повторные инъекции лучше проводить инкоботулотоксином А, в связи с отсутствием в его составе белковых фракций, повышающих риск аллергической реакции организма ребёнка.
2. При проведении хемоденервации экстраокулярных глазодвигательных мышц рекомендуется использовать специальный атравматичный пинцет для захвата мышцы, позволяющий сохранить целостность конъюнктивы и снизить риск перфорации склеры
3. Для оценки эффективности хемоденервации и отслеживания выраженности транзиторных эффектов показана фотофиксация положения глаз ребёнка в трёх положениях взора и отправка полученных фотографий в определенные временные промежутки

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ча В.С., Оценка безопасности использования инкоботулотоксина А при лечении содружественного косоглазия у детей / В.С. Ча, Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко и др // **РМЖ. Клиническая офтальмология.** – 2025. – Т. 25. – №. 3. С. 185-190.
2. Ча В.С. Влияние величины угла косоглазия, возраста пациентов, дозировки препарата на эффективность лечения содружественного косоглазия у детей методом хемоденервации ботулиническим токсином типа А / Д. В. Мигель, Е. Е. Сидоренко, В.С. Ча и др. // **Российская детская офтальмология.** – 2022. – № 3. – С. 27-35.
3. Ча В.С. Эффективность лечения содружественного косоглазия у детей с гиперметропией методом хемоденервации ботулиническим токсином типа А / Н. М. Росельо Кесада, Д. В. Мигель, И. А. Останина и др. // **Российская детская офтальмология.** – 2021. – № 1. – С. 17-22.
4. Cha V. Effectiveness of chemodenervation with incobotulinumtoxinA in the treatment of concomitant strabismus in a group of children with hyperopic refraction / Kesada, N. M. R., Sidorenko, E., Cha, V. et al. // *Toxicon.* – 2021. – Т. 190. – С. S39.
5. Ча В.С. Использование ботулотоксина типа а без комплексообразующих белков для лечения косоглазия у детей / В. С. Ча, Е. Е. Сидоренко, Е. И. Сидоренко и др. // *Quantum Satis.* – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 12.
6. Ча В.С. Безопасность метода хемоденервации ботулотоксином типа а при лечении косоглазия у детей / Д. В. Мигель, Е. Е. Сидоренко, В. С. Ча и др. // *Quantum Satis.* – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 9-11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А

КБ – комплексообразующие белки

ЭОМ – экстраокулярные мышцы