

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ча Василий Сергеевич

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

3.1.5. – офтальмология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Сидоренко Евгений Евгеньевич

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Содружественное косоглазие у детей: сведения о распространённости и этиологии процесса	13
1.2. Классификация косоглазия.....	15
1.3. Лечение косоглазия.....	16
1.3.1 Терапевтическое лечение косоглазия.....	17
1.3.2 Хирургические методы лечения косоглазия.....	21
1.3.3 Хемоденервация препаратами ботулинического токсина – альтернатива традиционному методу коррекции косоглазия.....	26
1.4 Использование ботулинического токсина А в лечении косоглазия у детей.....	33
1.5 Проблема подбора оптимальной дозы ботулотоксина при терапии содружественного косоглазия.....	37
1.6 Возможные осложнения и нежелательные явления хемоденервации.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Методы офтальмологического обследования.....	48
2.2. Методика проведения хемоденервации препаратами ботулотоксина	56
2.3. Рекомендации пациентам после проведения инъекции.....	61
2.4. Статистические методы исследования.....	61
2.5. Клиническая характеристика обследованных больных.....	62

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1. Эффективность лечения косоглазия в основной и контрольных группах.....	67
3.2. Поиск факторов повторной хемоденервации.....	83
3.3. Оценка реакции организма на хемоденервацию инкоботулотоксином А.....	84
3.4. Локальные транзиторные эффекты при хемоденервации.....	87
3.4.1. Выявление и анализ факторов возникновения транзиторных эффектов.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Косоглазие – это форма глазодвигательных нарушений, характеризующаяся отклонением зрительной оси глаза от совместной точки фиксации, что в свою очередь приводит к нарушению зрительных функций. Согласно медицинской статистике, содружественное косоглазие встречается у 2-4% детей во всем мире [1-4]. При неадекватном лечении или его полном отсутствии данное состояние вызывает функциональные нарушения: отсутствие бинокулярного зрения, развитие амблиопии, замедление речевого и психологического развития ребёнка, психологические расстройства из-за трудностей социализации по причине косметического дефекта у детей. Все это значительно снижает качество жизни ребёнка.

Несмотря на существующие методы лечения, эффективность консервативной и хирургической терапии косоглазия не всегда соответствует ожиданиям пациента и врача.

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

Хирургические методы лечения сопряжены с высокой травматизацией глазодвигательных мышц 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, остаётся актуальным.

В настоящее время хорошо себя зарекомендовал метод лечения косоглазия с помощью хемоденервации препаратами ботулинического токсина типа А (БТА)

[5]. Метод хемоденервации почти не имеет негативных эффектов и риска осложнений, обычно сопровождающих традиционные операции по устранению косоглазия [86, 143].

При лечении косоглазия ботулотоксином наилучшие результаты наблюдаются при коррекции содружественного сходящегося косоглазия – эффективность достигает до 93% [130-141]. Это обусловлено анатомической особенностью внутренней прямой глазодвигательной мышцы, которая состоит из преимущественно одиночно иннервируемых волокон, что обеспечивает высокую плотность нервно-мышечных синапсов, на которые воздействует ботулотоксин [6-7].

Данный факт подтверждается исследованием офтальмолога Рейнер С.А. с соавторами, где показана высокая эффективность инъекций ботулинического токсина в глазодвигательные мышцы при содружественном сходящемся косоглазии: ортотропии и бинокулярного зрения удалось добиться у 71,43% пациентов [8].

В 2017 году стал доступен новый, высокоочищенный препарат ботулинического токсина – инкоботулотоксин А (Ксеомин®, Мерц Фарма ГмбХ, Германия) [9]. Препарат хорошо зарекомендовал себя как эффективный и безопасный метод лечения в неврологии, ортопедии и косметологии. В отличие от других препаратов БТА, он очищен от комплексообразующих белков, которые не участвуют в процессе миорелаксации, но стимулируют образование антител к ботулиническому токсину, действуя по принципу анатоксина [116, 117, 145]. 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 распространённого препарата онаботулотоксин А (Ботокс®, Аббвие Инк, США) осуществляется только по 100 и 200 ЕД, что приводит к перерасходу препарата [9,141].

Третьим преимуществом является удобство его хранения: препарат не требует охлаждения и соответствующей холодной цепи при транспортировке: обычно препараты БГА при транспортировке и хранении требуют окружающей температуры от +2°C до +8°C либо -5°C и ниже [9]. 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). При этом у других наиболее распространённых препаратов БГА данный показатель составляет от 450 кДа [114]. Малые размеры молекулы инкоботулотоксина А положительно влияют на его диффузию в мышечном волокне [116].

Пятым преимуществом является наименьший риск сенсibilизации к инкоботулотоксину А при повторном его введении среди препаратов ботулинического токсина [117, 145]. Эти преимущества инкоботулотоксина А изучены во многих областях медицины, а в офтальмологии имеется лишь небольшое количество исследований, в основном в экспериментах и при использовании у взрослых пациентах [116, 117, 142, 145].

Дефицит препаратов ботулотоксина на рынке, небольшое количество проведённых клинических исследований, посвящённых использованию инкоботулотоксина А в офтальмологии, отсутствие опыта по его применению в детской офтальмологии вызывают необходимость изучения его эффективности при лечении содружественного косоглазия у детей [142]. В России этот препарат офтальмологами не применяется. Это и стало предметом нашего исследования.

Степень разработанности проблемы

Метод лечения косоглазия с использованием препаратов ботулинического токсина получает все большее распространение в России. Однако малый опыт применения данного метода в отечественной офтальмологии создаёт необходимость в его дальнейшем изучении. При этом результаты использования препаратов БТА в других направлениях медицины показали их безопасность и высокую эффективность.

Однако в последнее время возникли проблемы с поставкой наиболее распространённого онаботулотоксина А и появилась необходимость использования 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 лечении взрослых пациентов. 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 учётом фармакологических свойств препарата инкоботулотоксин А.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала в себя оценку эффективности лечения пациентов с содружественным косоглазием при использовании метода хемоденервации. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка данных). Работа выполнена в работе выполнена в дизайне открытого проспективного, а также ретроспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

В исследовании проанализированы результаты лечения 120 детей с содружественным сходящимся постоянным косоглазием, проходивших лечение в

ГБУЗ НПЦ специализированной помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы в возрасте от 1 до 12 лет. 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.

Данное исследование проводилось с соблюдением этических норм, согласованных этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и получением информированного согласия родителей.

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 проведённых автором исследований.

Практические рекомендации апробированы в работе офтальмологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. 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.

Соответствие паспорту специальности

Основные положения научно-квалификационной работы и результаты, получаемые в её ходе, соответствуют области исследования и паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Вклад диссертанта заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования. Автор провёл 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 провёл 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.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Содружественное косоглазие у детей: сведения о распространённости и этиологии процесса

Содружественное косоглазие – это отклонение глаза от общей точки фиксации, сопровождающееся нарушением зрительных функций [10]. Оно является наиболее распространённой формой косоглазия, занимая второе место среди детской глазной патологии после аномалий рефракции [10]. В детской офтальмологии косоглазие встречается по различным источникам, от 2 до 4% детей, и в мире насчитывается около 100 миллионов детей с косоглазием [1, 5, 15, 16, 17].

Чаще всего содружественное косоглазие появляется в младенчестве или раннем детстве (2-6 лет), когда зрительная система наиболее восприимчива к внешним факторам, нарушающим нормальное развитие [10, 18].

Факторы риска развития косоглазия у детей включают отягощённый семейный анамнез, аномалии рефракции, перенесенные инфекционные заболевания, низкий вес при рождении и влияние токсических факторов во время беременности [3–4]. Содружественное косоглазие также чаще наблюдается у детей с заболеваниями, проявляющимися нарушениями работы нервной системы, такими как трисомия, детский церебральный паралич и гидроцефалия [19]. Клинико-генеалогические исследования показывают, что существует сильное влияние генетического компонента в этиологии сопутствующего косоглазия. Примерно у 30% обследованных детей с косоглазием есть член семьи или близкий родственник с косоглазием [19]. Это подтверждается исследованиями частоты косоглазия среди близнецов: в 70-80% случаев оно было у обоих близнецов если они монозиготные и в 30-40% случаев если они дизиготные [19].

Косоглазие — это не только нарушение бинокулярного зрения, но и значительный косметический дефект [5], влияющий на развитие ребёнка,

ограничивающий его профессиональный выбор и повышающий риск травматизма, что значительно ухудшает качество жизни [10, 11].

Ввиду отсутствия бинокулярного зрения ребёнок ограничен в восприятии внешнего мира, движении и ориентации в пространстве. Нарушается оценка расстояния до объектов, во многих вещах, таких как чтение, вождение транспорта, в разнообразных видах спорта – у людей с косоглазием возникают проблемы во время их выполнения [11].

Исследования показывают, что эффективность лечения косоглазия напрямую зависит от времени начала лечебных мероприятий. Развитие и формирование бинокулярного зрения начинается в возрасте 8-12 недель жизни и окончательно формируется к 8-12 годам [20, 21, 22]. Наличие косоглазия значительно нарушает данный процесс. Поэтому, чем раньше начнется лечение и будет достигнута ортотропия, тем больше шансов на положительный результат, на развитие полноценного бинокулярного зрения и уменьшение негативных последствий для ребёнка [23].

Косоглазие является выраженным косметическим дефектом, оказывающим сильное влияние на отношение к ребёнку в социуме, его психику и формирование характера самого ребёнка [24-27]. Некоторые исследователи даже приравнивают косоглазие к социальной инвалидности, поскольку оно приводит к потере нормального зрительного контакта, что значительно влияет на социальное взаимодействие с окружающим миром [25-28].

Исследование психиатра Ясина Бега и его коллег доказало, что у пациентов с косоглазием значительно чаще встречаются тревожность, социофобия, депрессивные расстройства (26 из 49 пациентов), чем в контрольной группе исследуемых без косоглазия (8 из 46) [25].

Исправление косоглазия, согласно исследованию врача Кимберли Дж. Э., помимо функциональных результатов, улучшает самооценку пациента ($P < 0,009$) и снижает тревожные расстройства по поводу своего внешнего вида ($P < 0,028$) [28]. Правильное положение глаз позволяет принять пациенту свою внешность и чувствовать соответствие социальным стандартам о нормальном внешнем виде.

Вышеперечисленное подчеркивает важность поиска более эффективных, безопасных способов лечения косоглазия, которые применимы в раннем детском возрасте.

1.2. Классификация косоглазия

На данный момент в отечественной и зарубежной научной литературе не существует единой классификации видов содружественного косоглазия, однако остановимся на наиболее распространённой и применяемой в России классификации, согласно материалам из клинических рекомендации «Косоглазие содружественное МЗ РФ», утвержденных в 2017 году и монографии Аветисова Э.С. «Содружественное косоглазие» [10, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,36, 48].

1. Косоглазие различается по направлению отклонения косящего глаза:

- Горизонтальное сходящееся (эзотропия)
- Горизонтальное расходящееся (экзотропия)
- Горизонтальное с вертикальным компонентом
- Торзионное (экс- и инциклотропия) (при наклоне вертикального меридиана глаза к носу или виску)

2. По этиологии:

- Первичное косоглазие – косоглазие, несвязанное с органическим поражением косящего глаза. Является самостоятельной патологией и требует определенных способов лечения (плеоптика, ортоптика, диплоптика)
- Вторичное косоглазие характеризуется отсутствием возможности бинокулярного зрения по причине органического повреждения (повреждение сетчатки, зрительного нерва, нарушение прозрачности преломляющих сред)

3. По продолжительности проявления:

- Периодическое
- Постоянное

4. По характеру отклонения глаза:

- Одностороннее или монолатеральное косоглазие (постоянно косит один глаз)
 - Альтернирующее (попеременно косит то один, то другой глаз)
 - С преобладанием одного из глаз
 - Без преобладания одного из глаз
5. По связи с аккомодацией (влиянию ношения оптической коррекции на косоглазие):
- Аккомодационное возникает по причине некорригированной аметропии, полностью корректируется при ношении очков или контактной коррекции
 - Частично аккомодационное – при таком виде косоглазия назначение и ношение правильной оптической коррекции только частично уменьшает угол косоглазия
 - Неаккомодационное – ношение оптической коррекции не влияет на угол косоглазия.

1.3. Лечение косоглазия

Диагностика и лечение косоглазия является одним из сложных разделов в детской офтальмологии. Сложность обусловлена полиэтиологичностью, функционально высоким уровнем патологии, а также недостаточной изученностью взаимосвязей в системе "глаз–мозг". Всё это создаёт необходимость использования различных методов лечения.

В настоящее время в нашей стране стандартом лечения косоглазия является длительный многоступенчатый комплекс, включающий в себя консервативную терапию и хирургические вмешательства. Однако часто наблюдается отрицательное отношение детей к лечению: во время аппаратного лечения необходимы соответствующие когнитивные навыки, терпение и сосредоточенность ребёнка, которых ему в силу возраста может не хватать. Трудности возникают и у родителей: необходимо ежедневное посещение кабинета охраны зрения по программе ОМС или при его отсутствии/недостаточной

укомплектованности – в частной клинике. Лечение проводится курсами по 2-4 недели несколько раз в год.

Кургановой О.В. было обследовано 318 детей (возраст на момент исследования $7,64 \pm 0,95$ месяцев), где наиболее рано, с 1 года жизни, были выявлены нарушения рефракции и содружественное косоглазие [50]. Несмотря на трёхлетний срок наблюдения и длительное, ресурсоёмкое комплексное функциональное лечение, содержащее в себе различные методы консервативного лечения содружественного косоглазия, добиться ортотропии удалось в 31% случаев (100 человек), в остальных 68% (218 из 318 человек) произошло частичное уменьшение угла косоглазия. При этом только 19 пациентов получили хирургическое вмешательство по поводу косоглазия, несмотря на относительно большое количество пациентов в этой группе с неаккомодационным косоглазием – 51 человек (16%). Скорее всего это связано с негативным отношением у родителей к оперативному вмешательству и травматичностью данного метода.

1.3.1 Терапевтическое лечение косоглазия

Одним из первых и главных действий врача является назначение правильно подобранной оптической коррекции аметропии ребёнку с косоглазием [22, 37, 38, 39]. Назначение правильной коррекции обеспечивает чёткое изображение на сетчатке и создаёт баланс между аккомодацией и конвергенцией. При полностью аккомодационной эзотропии правильная коррекция может быть единственным необходимым лечением [23]. Однако влияние оптической коррекции на угол косоглазия зачастую можно оценить лишь спустя несколько недель, а иногда и месяцев [50]. Также ношение очков может быть затруднено отрицательным отношением ребёнка к очкам.

Консервативная терапия включает 3 этапа, каждый из которых включает в себя разные методы и способы лечения [10]. Лечение проводится повторными курсами по 2-4 недели с ежедневным посещением.

Первым этапом лечения является плеоптика, главная цель которой – лечение амблиопии. Плеоптические методы лечения включают в себя окклюзию, пенализацию, методы световой стимуляции, лазерное излучение, специализированные компьютерные программы.

Известный ещё с XIX века метод окклюзии, который впервые был описан докторами Альбретом фон Грефе и Франсом Корнелиусом Дондерсом остаётся и сейчас одним из наиболее популярных при лечении больных с амблиопией [40-41]. Окклюзия, чаще всего в виде закрытия специальным пластырем-окклюдером ведущего глаза при амблиопии, обеспечивает повышенную стимуляцию и включение в работу второго глаза, что в свою очередь может повысить его зрительные функции и способствует выравниванию оптических осей. Обычно назначается ношение окклюдера от 3-4 часов и более в день на протяжении нескольких месяцев. В зависимости от вида косоглазия, степени амблиопии, возраста ребёнка сроки ношения окклюдера могут отличаться. Эффективность окклюзии при лечении амблиопии колеблется от 30 до 93%, при этом окклюзия часто осложняется сопротивлением со стороны ребёнка [42-46]. Недостаточная эффективность при одиночном использовании данного метода заставляет создавать и использовать новые методы терапии амблиопии [47].

Метод пенализации создаёт искусственную анизометропию у пациента, в результате чего снижается зрение лучше видящего глаза, а амблиопический глаз становится фиксирующим. Это достигается за счёт назначения оптической коррекции с гиперкоррекцией от +0,5 до +3,0 Дптр на ведущий глаз, что значительно снижает его остроту зрения, но создаёт благоприятные условия для включения в работу амблиопического глаза [10, 48].

Если ребёнок сопротивляется использованию пластыря или ношению пенализационных очков, то назначается медикаментозная пенализация с помощью инстилляций раствора мидриатика в лучше видящий глаз.

Также для лечения амблиопии используют лазерное излучение в виде отраженного лазерного света – лазерных спеклов, в таких приборах как «Спекл-М», «Рубин», «Макдел» [22, 49, 50, 51]. По мнению авторов метода,

лазерплеоптическое лечение позволяет улучшать частотно-контрастную характеристику зрительного анализатора за счёт воздействия на него контрастной движущейся интерференционной структуры, создаваемой на сетчатке, что оказывает лечебное действие при амблиопии [52]. Однако, некоторые работы ставят под сомнение эффективность лазерного лечения [53].

Также недостатками плеоптических способов лечения с помощью лазерного излучения является необходимость использования дорогостоящей соответствующей лазерной аппаратуры, а также необходимость в специально обученном персонале для работы на ней.

Вторым этапом лечения является ортоптика. Целью ортоптики является исправление нарушения совместной функциональной ретинокортикальной корреспонденции обоих глаз. Для этого необходимо развить в зрительной коре способность к бифовеальному слиянию и развить фузионные резервы слияния [10]. Основным методом ортоптики является лечение на медицинском приборе синоптофор. Эффект от занятий достигается за счёт попеременного включения ламп, которые подсвечивают части картинок для попеременного или одновременного раздражения центральных ямок сетчаток обоих глаз, что побуждает их к совместной деятельности. Этот метод требует минимальной остроты зрения 0,3 на хуже видящем глазе, достаточного интеллектуального развития ребёнка (пациента), поэтому обычно он проводится с 3-5 лет после проведения плеоптического лечения [55, 56].

При этом существуют мнения о том, что традиционная методика ортоптического лечения с помощью синоптофора имеет недостаточную эффективность и обеспечивает восстановление бинокулярного зрения лишь у 25-35% больных [58,59].

Третий этап лечения – диплоптика. Проводится после достижения симметричного положения глаз и выработки фузии на синоптофоре. Его цель – помощь в формировании бинокулярного зрения в условиях, близких к естественным, так как в синоптофоре лечение происходит при полном разделении полей зрения каждого глаза [20, 60, 61, 62]. Метод назначается при симметричном

или близком к нему положении глаз, достигнутом хирургическим или консервативным лечением. Его цель — развить естественный механизм бинокулярного слияния путем создания диплопии и устранения функционального торможения, мешающего развитию полноценного бинокулярного зрения [63, 64]. Лечебные процедуры могут проводиться в медицинском учреждении или в домашних условиях с помощью специального набора призм и тест-объектов или аппарата «Форбис».

Офтальмолог Хуснутдинова Э.Г. в своей работе, посвящённой диплоптическому лечению содружественного косоглазия у детей, сообщает о том, что доля пациентов с правильным положением глаз возросла с 13,5% (5 пациентов) до 40,5% (15 пациентов) [65].

Также в консервативной терапии косоглазия используется призматическая коррекция [30]. Метод заключается в наложении на очковые линзы дополнительной призмы, которая изменяет траекторию луча света, направляя его на центральную ямку глазного дна. Опыт применения призматической коррекции в лечении косоглазия у детей в литературе встречается относительно редко.

Офтальмолог Курочкин В.Н. с соавторами использовал призмы Френеля для очков в лечении содружественного косоглазия совместно с консервативными и хирургическими способами и выявил положительную динамику в виде устранения диплопии у всех пациентов и восстановления бинокулярного зрения в 42,9% случаев [66]. Однако очки с призмами имеют некоторые недостатки в использовании, такие как: снижение остроты зрения, особенно при высоких значениях оптической силы призмы, глэр-эффект, проявляющийся ослеплением в темноте и сумерках даже слабыми источниками света, хроматические aberrации в виде цветовых искажений, ореолов или цветных контуров вокруг предметов и иные искажения [67]. Призматическая коррекция используется при наличии малых или остаточных углов косоглазия в послеоперационном периоде [23, 68].

1.3.2 Хирургические методы лечения косоглазия

В настоящее время при хирургической коррекции косоглазия используют традиционную хирургию с непосредственным воздействием на глазодвигательные мышцы для усиления или ослабления их действия в ходе хирургической операции. Первые известные попытки восстановления правильного положения глаз путем хирургических манипуляций датируются концом XVIII века. Первая официальная операция на самой глазодвигательной мышце по исправлению косоглазия на живом человеке была проведена немецким хирургом Иоганном Фридрихом Диффенбахом в 1839 году [69]. За прошедшее время с того события хирургическая техника вмешательств на глазодвигательных мышцах непрерывно развивалась и расширялась.

Традиционные хирургические операции при содружественном косоглазии можно разделить на ослабляющие и усиливающие.

К ослабляющим хирургическим операциям можно отнести следующие виды:

– Рецессия – перемещение мышцы, пересечённой у места прикрепления, назад (при вмешательствах на прямых мышцах) или вперёд (при вмешательствах на косых мышцах) с подшиванием её к склере для её ослабления. Автором является немецкий офтальмолог Альберт фон Пфлюгк, который в 1905 предложил пришивать перерезанное сухожилие именно к склере, а не к эписклере или даже к конъюнктиве, как делали хирурги того времени. Отметим, что фон Пфлюгк также продвигал идею точного дозирования хирургического вмешательства в зависимости от угла косоглазия [70].

Офтальмолог Альмахуди Ф. Х. в своем исследовании изучал эффективность рецессии у 60 пациентов возрастом от 5 лет со сходящимся косоглазием. Общий показатель успешно проведённого лечения составил 63,3% [71]. Осложнения и негативные эффекты в послеоперационном периоде авторами в публикации не описывались.

Врач Дадейя С. при применении рецессии наружной прямой мышцы у 32 пациентов при лечении расходящегося косоглазия добился результативности в

77,7%. Целью операции являлось достижение ортотропии с допустимым отклонением ± 5 ПД. Средний период с момента операции составил 3 года [72].

– Тенотомия – полное, либо частичное перерезание сухожилия глазодвигательной мышцы. Впервые данная операция была предложена хирургом Альбретом фон Грефе в 1853 г [73]. Он обосновал необходимость перерезать не саму мышцу, а сухожилие мышцы, причем непосредственно у самого прикрепления его к склере без последующего пришивания к ней. Отметим, что операция не получила распространения в детской офтальмологии по причине частого и стойкого гиперэффекта. Однако имеется положительный опыт лечения расходящегося содружественного косоглазия у взрослых.

Евтушенко О.В. с соавторами провели данную операцию 150 пациентам с экзотропией одного или обоих глаз [74]. Угол отклонения составлял от 15° до 35° . У всех пациентов произошло значительное уменьшение угла косоглазия, в половине случаев было достигнуто правильное положение глаз с допустимым периодическим остаточным углом до $3-8^\circ$.

– Пролонгация – первое упоминание о данном виде операции принадлежит офтальмологу Сидни Стефенсону [75]. Суть вмешательства состоит в перерезании мышцы таким способом, что при последующем сшивании обрезанных краев произойдет её удлинение. В современной офтальмологии данный вид вмешательства применяется редко, фактически только при манипуляциях на косых глазодвигательных мышцах [76,77].

К усиливающим операциям относятся:

– Резекция – укорочение мышцы путем иссечения участка у места прикрепления к склере и подшивания к этому месту. Чаще всего используется в комбинации с рецессией при больших углах косоглазия.

Офтальмолог Коновалова М.Е. с соавторами в своем исследовании проводили данное оперативное вмешательство на двух глазодвигательных мышцах [78]. Угол девиации уменьшился у всех 73 пациентов. Ортотропия была достигнута у 58 (79,5%) пациентов. Остаточный угол от 3° до 10° наблюдался у 14 человек (19,1 %), гиперэффект – у 1 (1,4%) пациента.

Пациенты с остаточным углом более 5° через 3,5–4 месяца прооперированы вторым этапом и состояние ортотропии было достигнуто у 10 пациентов из 14.

– Тенорафия – операция по укорочению глазодвигательных мышц за счёт образования их складок. Отношение к тенорафии у разных авторов сильно различается.

Коровенков Р.И. считает, что процедура формирования складок имеет существенные недостатки: часто швы расходятся, складки расправляются, и эффективность операции падает [73].

Врач Сонвани П. с коллегами провели сравнительное исследование, в котором участвовали 40 пациентов с косоглазием, у 22 была проведена резекция, у 18 тенорафия [79]. Сравнивались результаты на 6-8 неделю после операции. Успешность лечения при резекции составила 63,64% (14 из 22), при тенорафии 55,56% (10 из 18), вмешательство считалось эффективным при достижении ортотропии или остаточном угле косоглазия до 5° . Исследователи не нашли значимой разницы между показателями эффективности двух видов операции ($p=0,74$).

– Прорафия – операция по повышению тонуса глазодвигательной мышцы за счёт перемещения сухожилия вперёд (при манипуляциях на прямых мышцах) или назад (при манипуляции на косых мышцах). Однако в настоящее время её практически не применяют обособленно по причине низкой эффективности и косметического дефекта в виде заметного валика под конъюнктивой рядом с лимбом [80]. В основном прорафия используется в комплексе с другими манипуляциями на глазодвигательных мышцах при лечении паралитического косоглазия (поражение VI-ой пары черепно-мозговых нервов) и синдроме Дуэйна [146, 147].

Таким образом, в процессе традиционного хирургического вмешательства рассекаются конъюнктива и тенонова оболочка, травмируется мышечная ткань, повреждаются питающие её сосуды, что является негативными факторами. Поэтому, несмотря на непрерывное совершенствование хирургических методик и

инструментария, лекарственных препаратов, шовных материалов и технологий реабилитации в послеоперационном периоде, традиционные хирургические методики продолжают сопровождаться свойственными им рисками, негативными эффектами и осложнениями. Всё это приводит к длительному восстановительному процессу, болевым ощущениям, рискам кровотечения, неудобствам в связи с временным нахождением в глазу шовного материала, дискомфорту у пациента в послеоперационном периоде, сложности повторных хирургических вмешательств при возникновении гиперэффекта. В то же время, сложность коррекции малых и/или непостоянных углов, сложность дозирования при хирургическом вмешательстве у детей до 3 лет, заставляя откладывать вмешательство на более поздний срок до 4-7 лет, затягивая и удлинняя лечение, когда развитие бинокулярной зрительной системы уже приняло патологические свойства в виде возникновения стойкого симптомокомплекса дисфункции бинокулярного зрения [21, 22, 60, 61].

Ниже выделены наиболее распространённые и/или значимые негативные осложнения традиционной хирургии:

1. Рубцовые изменения мышечной ткани, сухожилий, образования кист, выраженный хемоз конъюнктивы. При традиционном хирургическом лечении косоглазия чаще всего используют лимбальный разрез конъюнктивы, впервые описанный в 1949 году немецким хирургом Хармсом Х. [81].

2. Выпадение теноновой капсулы через разрез конъюнктивы после операции – данное осложнение встречается при неправильном сопоставлении или наложении швов на края разреза конъюнктивы. Для лечения накладывают дополнительные швы на конъюнктиву и/или иссекают выпавший участок капсулы.

3. Перфорация склеры – одно из наиболее тяжёлых и потенциально неблагоприятных осложнений хирургии косоглазия. Частота данного осложнения широко варьируется в различных публикациях, от 0,4% до 5,1% [78, 82].

Дополнительными факторами риска для возникновения данного осложнения является малая толщина склеры, которая может быть вызвана сильной миопией, стафиломой, а также рубцами, что более характерно при повторных операциях [82-84].

4. Послеоперационные инфекционные осложнения, частота которых ~0,16% могут возникать либо при нарушениях в стерилизации инструментов и материалов, либо при некоторых особенностях состояния пациента, таких как блефарит или стеноз носослезного протока, которые являются факторами бактериального инфицирования в области операционного поля [44, 83, 85, 86]. Факторами, способствующими усугублению тяжести осложнений, являются детский возраст, различные виды задержки развития, иммунные дефициты, предшествующее экстраокулярное инфекционное заболевание, а также инфекции кожи, уха или хронические риниты [83].

5. Соскальзывание, потеря, или ущемление мышц и др. Частота соскальзывания по некоторым исследованиям может достигать до 5,6%, потери мышцы до 0,02% [83,85,86]. При отсутствии возможности исправить данное состояние хирургическим путем повышается риск возникновения синдрома ишемии переднего сегмента глаза [87].

6. Клинически выраженный синдром ишемии переднего сегмента – возможное осложнение после традиционной хирургии косоглазия. Фиксируется в 0,007% случаев, однако реальное число может быть намного больше, так как легкая форма часто протекает без заметных клинических проявлений и потому не диагностируется [88]. Патогенез осложнения напрямую связан с анатомическими особенностями кровоснабжения структур переднего отрезка и пересечением их при операциях. Кровоснабжение переднего сегмента осуществляется длинными задними и передними цилиарными артериями, а также артериями конъюнктивы. Синдром проявляется явлениями различной степени тяжести, начиная от эктопии зрачка, снижения реакции зрачка на свет, кератопатией, гипотонией, помутнением хрусталика, макулопатией, и в тяжёлых случаях субатрофией глазного яблока, и

может привести к некрозу, хотя в большинстве случаев достаточно успешна терапия кортикостероидами [148].

7. Вторичные экзо- и эзотропии чаще всего возникают при гиперкоррекции – нежелательном преобладании усиливающего компонента после вмешательства [83]. При этом повторное хирургическое вмешательство имеет свои сложности из-за рубцовых изменений конъюнктивы, глазодвигательных мышц и их сухожилий.

8. Имеются сложности при коррекции малых и/или непостоянных углов косоглазия традиционными хирургическими способами у детей малого возраста в связи с низкой точностью измерения угла отклонения, невозможностью провести некоторые тесты для определения угла отклонения в разных позициях взора из-за когнитивных особенностей раннего возраста [23]. В итоге возможно возникновение необходимости повторного хирургического вмешательства для лечения послеоперационного гипозэффекта/гиперэффекта. По некоторым данным повторная операция необходима в 20-35% случаев [89].

Таким образом, хирургические методы лечения травматичны и сопряжены с большим количеством осложнений.

1.3.3. Хемоденервация препаратами ботулинического токсина – альтернатива традиционному методу коррекции косоглазия

В современном подходе к лечению офтальмологических заболеваний предпочтение отдаётся менее инвазивным и травмирующим вмешательствам. С учётом перечисленных отрицательных свойств традиционной хирургии косоглазия в поисках альтернативы традиционному хирургическому методу лечения уже несколько десятилетий изучается введение в толщу глазодвигательных мышц различных фармакологических веществ. Использовались такие вещества, как спирт, местные анестетики и ботулинический токсин [23]. Однако многие из них не применяются из-за недостаточного или нестойкого эффекта, местной или системной токсичности. Исходя из этого, наибольшее распространение получил ботулинический

токсин типа А, благодаря его высокой способности к блокированию нервно-мышечной передачи. При этом продолжаются исследования возможности применения других фармакологических средств и новых, улучшенных препаратов БТА [23, 90].

Ботулинический токсин – один из самых сильнодействующих нервно-паралитических токсинов, вырабатываемый анаэробной грамположительной бактерией *Clostridium botulinum* [92]. Из 7 продуцируемых бактерией серотипов токсина (А, В, С, D, Е, F и G) чаще всего используется серотип А. Именно на его основе созданы несколько наиболее распространённых и упомянутых ниже лекарственных препаратов. Обычно препараты БТА представляют собой белковый комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина типа А и связанных с ней комплексообразующих белков, не оказывающих миорелаксирующего действия.

Использование БТА в медицине для лечения косоглазия, а также блефароспазма было впервые предложено в 1973 году офтальмологом Аланом Скоттом [93]. Метод был одобрен в США FDA в 1981 году в качестве альтернативы методу рецессии глазодвигательных мышц после проведения соответствующего клинического исследования, в котором 400 детям с косоглазием в качестве лечения была проведена инъекция ботулинического токсина в глазодвигательные мышцы [93].

Механизм действия токсина направлен на блокировку высвобождения нейротрансмиттера ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что приводит к частичному мышечному параличу (рисунок 1). В норме, для передачи импульса в области синапса – места соединения нервного окончания с мышцей, необходим нейротрансмиттер ацетилхолин, высвобожденный путём экзоцитоза и вызывающий сокращение мышечного волокна. Процесс начинается с движения везикул с ацетилхолином к наружной мембране нервного окончания. Для экзоцитоза ацетилхолина в синапс необходимо слияние везикул с мембраной и затем последующий его выброс. За это отвечает специальный белковый комплекс, состоящий из белков синаптобревина I/II, синтаксина 1A/B и синаптосомального белка SNAP-25. При этом белок SNAP-25 является мишенью для ботулинического

токсина. При его связывании с молекулой ботулотоксина происходит частичный протеолиз белка SNAP-25. Нарушается экзоцитоз нейротрансмиттера в везикулах, что прерывает передачу нервного импульса и приводит к состоянию локальной миорелаксации и частичному парезу мышцы [94, 95].

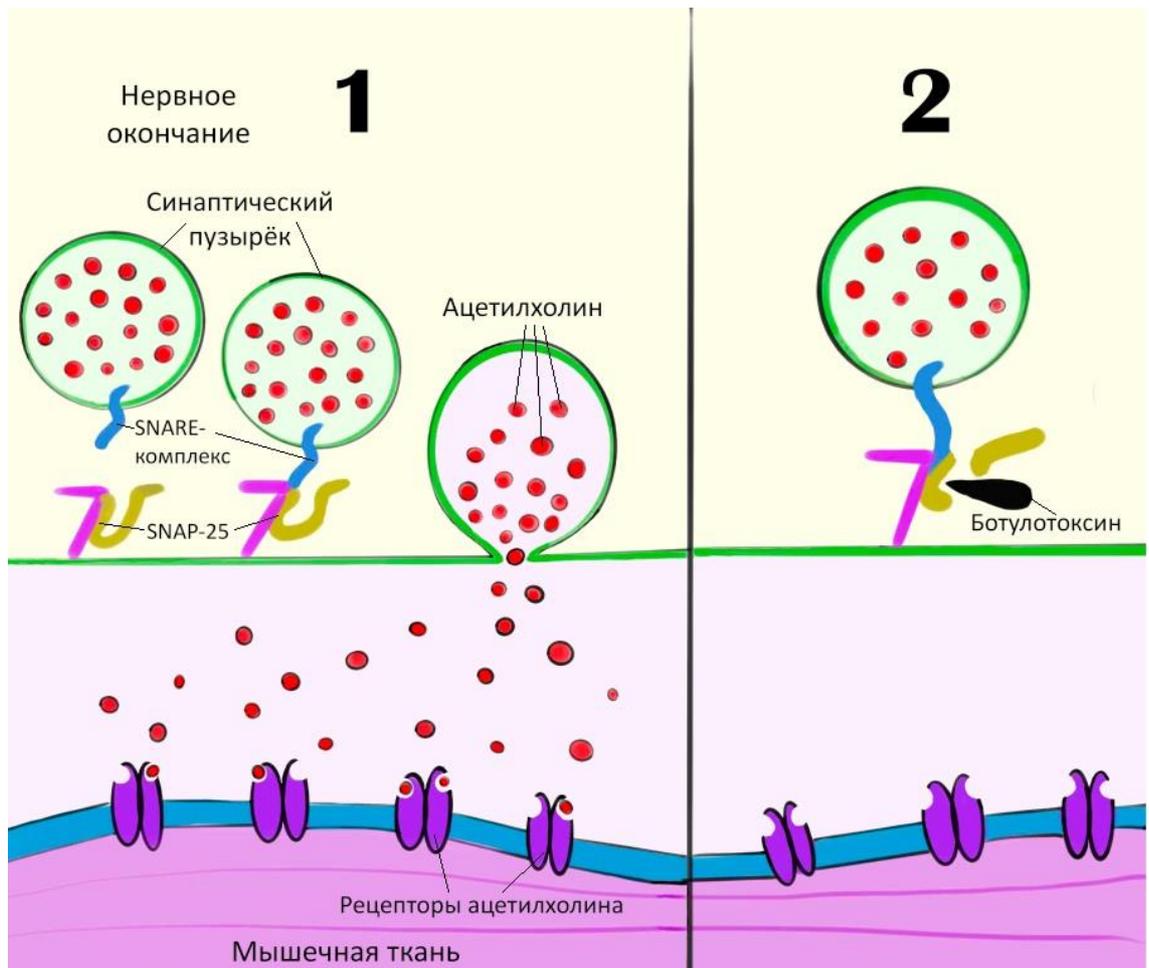


Рисунок 1 – Схема действия ботулинического токсина типа А

Также в динамике происходит частичное снижение мышечной массы, уменьшение диаметра мышечного волокна, что опять же снижает сократительную способность мышечной ткани [96]. Гистологически это проявляется в виде стойкого изменения плотности саркомеров и структуры тяжёлой цепи миозина после инъекций ботулинического токсина [97]. Выраженный результат в виде заметного снижения сократительной способности можно начать наблюдать примерно после 48-72 часов после инъекции с пиком через 4-5 недель [141].

Помимо косоглазия и блефароспазма, ботулинический токсин типа А показал свою высокую результативность и безопасность в том числе в лечении других мышечных дисфункций, гипергидроза, мигрени, как у взрослых пациентов, так и у детей грудного возраста.

В исследовании доктора Джойс М.Б. и её коллег 15 младенцам с врожденной кривошеей, возраст которых был от 1 до 6 месяцев, средний возраст – 3 месяца, вводили дозы БТА от 25 до 50 ЕД, в среднем 33,3 ЕД [98]. Эффективность лечения составила 75%. Отмечена гематома в месте инъекции у 2 пациентов из 15, непродолжительная лихорадка у 1 из пациентов из 15. Других значимых осложнений замечено не было.

Потенциальные преимущества метода хемоденервации при лечении косоглазия включают в себя сохранение анатомических особенностей мышц и окружающих тканей, отсутствие рубцевания глазодвигательных мышц и конъюнктивы, риска соскальзывания и потери мышцы, более короткое анестезиологическое пособие, отсутствие риска ишемии переднего сегмента за счёт сохранения передних цилиарных артерий, сокращение времени операции [99]. Сама методика хемоденервации ботулиническим токсином при косоглазии является достаточно простой в выполнении. Кратковременное вмешательство предполагает сохранённое самостоятельное дыхание и позволяет избежать необходимости интубации и снизить негативное влияние наркоза на развитие мозга и нейрокогнитивных функций, которое пропорционально продолжительности воздействия [100-102]. Важно отметить и снижение затрат на лечение одного пациента по сравнению с традиционной хирургией примерно на 60% [103].

Дозировка ботулотоксина подбирается индивидуально исходя из возраста, массы тела, величины угла девиации. Наиболее часто описано использование дозировки от 2,5 до 7 ЕД ботулотоксина при первой инъекции [104-107]. Чаще всего при содружественном косоглазии у детей инъекция проводится билатерально в одноименные прямые мышцы двух глаз, такая тактика позволяет повысить эффективность хемоденервации по сравнению с односторонней инъекцией препарата ботулотоксина [106-111]. Для хемоденервации глазодвигательных

мышц используются различные препараты ботулотоксина, такие как абоботулотоксин А, онаботулотоксин А, и другие. Следует отметить, что несмотря на общий тип А используемого ботулинического токсина во всех перечисленных препаратах, они не являются полностью взаимозаменяемыми, ни по составу, ни по свойствам (таблица 1)

Таблица 1. Краткая характеристика препаратов Ботулинического токсина

Препарат	Онаботулотоксин А	Абоботулотоксин А	Инкоботулотоксин А
Коммерческое название	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин®
Метод очистки	Кристаллизация	Хроматография	Хроматография
Действующий компонент	ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс	ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс	ботулинический токсин типа А
Молекулярная масса, кДа	900	~500	150
Вспомогательные вещества	Во флаконе 100 ЕД: • 0,9 мг натрия хлорида • 0,5 мг сывороточного альбумина человека	Во флаконе 500 ЕД: • 2,5 мг лактозы • 0,125 мг сывороточного альбумина человека	Во флаконе 100 ЕД: • 4,7 мг сахарозы • 1 мг сывороточного альбумина человека
Окончательная обработка	Высушивание вакуумом	Высушивание замораживанием	Лиофилизация
Условия хранения и транспортирования	При температуре от +2° до +8°С или в морозильной камере при температуре -5°С	При температуре от +2° до +8°С.	При температуре до 25°С

Например, 1 ЕД инкоботулотоксина А или онаботулотоксина А соотносится по своему действию 3-4 ЕД абоботулотоксина А [112].

Доктор Клифф С.Х. в своем двойном слепом исследовании показывает, что абоботулотоксин А имеет более выраженную диффузию по сравнению с другими препаратами БТА, что является преимуществом при лечении спастичности в неврологии, но увеличивает риск негативных эффектов, таких как птоз и вертикальное отклонение при использовании в коррекции косоглазия [113].

В то же время, в работе доктора Коста А. с соавторами по исследовании выраженности диффузии 5 различных препаратов ботулинического токсина, среди которых были онаботулотоксин А, абоботулотоксин А, инкоботулотоксин А, при этом инкоботулотоксин А показал наименьшую диффузию в окружающие ткани, что наоборот является предпочтительным при лечении косоглазия методом хемоденервации [114].

Инкоботулотоксин А является препаратом второго поколения и содержит чистый нейротоксин, очищенный от комплексообразующих белков (рисунок 2), в отличие от других препаратов, где молекула ботулинического нейротоксина (150 кДа) представлена в комплексе с (комплексообразующими) белками-гемагглютинаинами (350-750 кДа) [9].

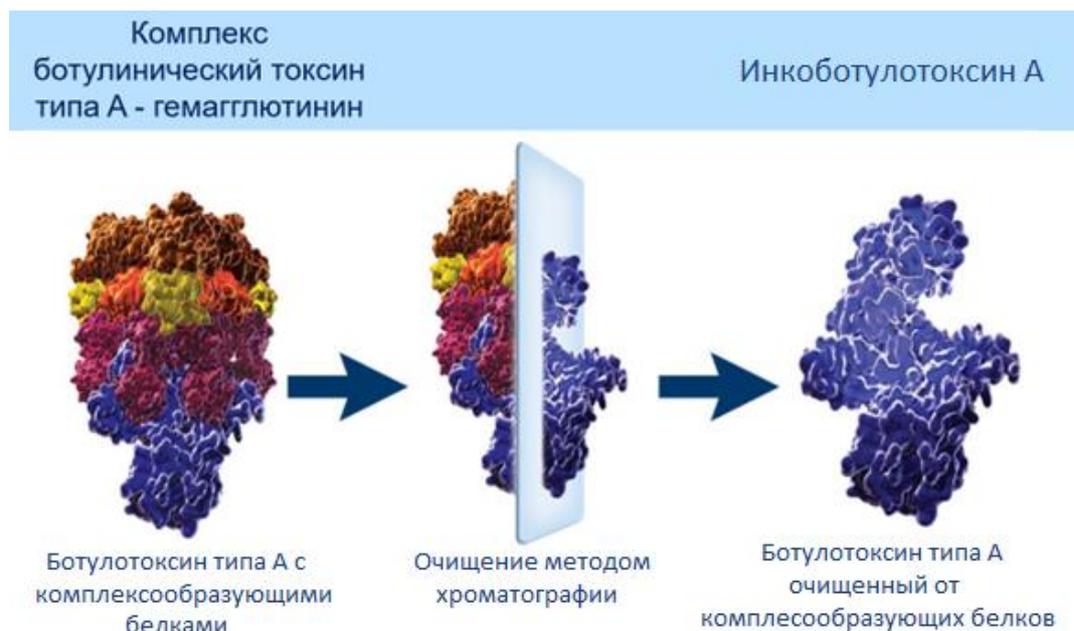


Рисунок 2 – Схема: удаление комплексообразующих белков

Это обеспечивает ботулинотерапию с минимальной антигенной нагрузкой на организм, тем самым снижая вероятность развития резистентности к повторному введению и аллергических реакций.

Исследователь Блюмель Й. с коллегами в своей публикации отмечает, что повторное введение инкоботулотоксина А, в отличие от повторных инъекций

абоботулотоксина А и онаботулотоксина А, не привело к образованию нейтрализующих антител к ботулиническому токсину [115].

Метод хемоденервации инкоботулотоксином А показал высокую эффективность и безопасность при использовании в различных направлениях медицины.

В проспективном двухлетнем открытом многоцентровом исследовании, которое провёл доктор Рзани Б. с коллегами, оценивалась эффективность и безопасность инкоботулотоксина А при его использовании для разглаживания глабеллярных морщин — вертикальных морщин, образующихся между бровями [116]. В исследование было включено 796 пациентов. Средняя эффективность составила 83% при оценке на 30-ый день после инъекции. Препарат показал низкую частоту нежелательных реакций, разрешившихся самостоятельно. Из них самым частым явлением была головная боль у 28 пациентов (3,52%), затем гематома в месте инъекции — 8 пациентов (1%), боль в месте инъекции — 6 пациентов (0,75%), отёк век, птоз век, нарушение мимики — у 6 пациентов (0,75%).

Учёный Каррутенс А. с коллегами провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с общим количеством пациентов 276 человек (рандомизация 2:1 (184 и 92) исследуемая/плацебо группы) [117]. Здесь также исследовалось применение инкоботулотоксина А для разглаживания морщин, эффективность составила 79,9%. Нежелательными явлениями были: головная боль с частотой 3,8% (7 пациентов) в исследуемой группе, слабовыраженное и полностью разрешившиеся опущение бровей (птоз бровей) — с частотой 1,08% (2 пациента) в исследуемой группе.

Хорошие результаты представлены в исследовании врача Батышевой Т.Т., где инкоботулотоксин А использовался в коррекции спастичности руки в ранний восстановительный период у 28 детей до 18 лет [118]. Важно отметить, что использовались относительно высокие дозы: 200 ЕД и 300 ЕД. Заключительная оценка проводилась на 16 неделе после инъекции. К моменту завершения наблюдения положительные изменения произошли в 92,9% случаев (26 пациентов), при этом очень хороший терапевтический эффект наблюдали в 10,7%

случаев (3 пациента), хороший – в 50% (у 14 пациентов) и удовлетворительный – в 32,1% случаев (у 9 пациентов). Серьезных осложнений, угрожающих жизни, или тяжёлых побочных эффектов, связанных с проведённой терапией, отмечено не было. Нежелательные эффекты легкой или средней степени выраженности были зарегистрированы в 17,9% случаев и были представлены: чувством общей слабости – с частотой 14,3% (у 4 пациентов), локальными кожными высыпаниями – с частотой 3,6% (1 пациент).

Таким образом, клинические наблюдения по использованию инкоботулотоксина А в медицинской практике у взрослых и у детей показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, отсутствие аллергических и малое число других нежелательных реакций при его использовании.

1.4. Использование ботулинического токсина А в лечении косоглазия у детей

Использование ботулинического токсина А при терапии косоглазия у детей давно и широко используется за рубежом. В России способ практически не применяется (не было разрешения Минздрава РФ), имеются лишь единичные исследования на малом количестве пациентов.

Офтальмолог Гурсой Х. в своем исследовании провёл сравнение результатов использования метода хемоденервации у 25 пациентов и двусторонней рецессии медиальной прямой мышцы у 26 пациентов при лечении косоглазия у детей в возрасте до 24 месяцев [119]. В обеих группах был статистически одинаковый угол отклонения: 20° в группе хемоденервации против 22° в группе хирургии; $p=0,37$. Среднее количество инъекций препарата составило 1,4 на пациента, срок наблюдения в обеих группах – от 48 месяцев, первоначальная доза – 4,0 ЕД в каждую медиальную глазодвигательную мышцу, повторные по 2,0 ЕД. Из нежелательных осложнений в группе хемоденервации наблюдался только птоз, с частотой 32%. Целевым результатом было достижение ортотропии в пределах 5° ,

эффективность лечения была сравнимой в группах хемоденервации (68%) и хирургического лечения (77%), однако у 3 пациентов (11,5%) после рецессии возникла вторичная экзотропия, чего не наблюдалось после использования ботулинического токсина

В своём научном труде исследователь Ван М. с коллегами сравнивал эффект от инъекции ботулинического токсина и традиционного хирургического вмешательства при косоглазии у детей [122]. Частота успешности лечения (под этим понималось достижение ортотропии с допустимым периодическим допустимым отклонением до 5°) была сравнимой в обеих группах (81% против 61% при хирургии). Коллектив авторов пришел к выводу, что хемоденервация не уступает по эффективности хирургическим методам, а также имеет ряд преимуществ, таких, как сокращение времени воздействия анестезии и более низкая стоимость процедуры хемоденервации по сравнению с хирургической операцией по поводу косоглазия

Использование БТА при расходящемся косоглазии у детей менее широко исследовано.

В своей опубликованной работе офтальмохирург Хан Су вместе с соавторами сообщает о достижении ортотропии после инъекции ботулотоксина у 52,8% пациентов [123]. В группе, где применялась традиционная хирургическая операция, эффективность лечения составила 66,7%. Однако авторы отмечают, что после традиционного хирургического лечения наблюдались более выраженные негативные эффекты, такие как субконъюнктивальное кровоизлияние, отёк конъюнктивы, ощущение инородного тела, боль, в то время как при использовании ботулотоксина наблюдались только птоз и субконъюнктивальное кровоизлияние.

Учёные Алан Скотт и Стивен Крафт в своем исследовании положительно описывают эффект лечения ботулотоксином остро возникшего паралича VI нерва, при котором снижается контрактура медиальной прямой мышцы, что позволяет быстрее восстановить подвижность глаза, потенциально предотвращая хирургическое вмешательство [124].

Интересна также публикация хирурга Холмс Дж. М., в которой сообщается, что применение БТА не менее эффективно, чем консервативная терапия травматического

паралича VI нерва в течение 3 месяцев после травмы [125]. Вне зависимости от выбранного метода, в обеих группах эффект лечения достигал 70%.

Значительный вклад в применение и использование метода хемоденервации в детской страбизмологии привнесла учёный и офтальмолог Розарио Гомез де Лиано, президент Международной ассоциации страбизмологов, с 1991 года активно использующая метод хемоденервации в коррекции глазодвигательных нарушений у детей и взрослых [155]. В своих работах она подробно раскрывает такие важные аспекты, как механизм действия препарата, показания к применению, различные подходы к технике и инструменты для выполнения процедуры, возможные побочные эффекты [155]. В одном из самых обширных её исследований опубликованы результаты применения метода хемоденервации на 189 пациентах с различными видами косоглазия [156]. Наиболее высокая успешность была у пациентов детского возраста с эзотропией (эффективность 78%) и у пациентов с исходным отклонением менее 40 ПД (эффективность свыше 90%). В работе была продемонстрирована наибольшая эффективность и результативность метода хемоденервации при сходящемся косоглазии, малых и средних углах отклонения, а также при применении у детей по сравнению со взрослыми. Также, по мнению учёной, значительно повышают эффективность следующие факторы: двухстороннее проведение инъекции БТА в одноимённые мышцы, высокая гиперметропия с последующей оптической коррекцией, а также наличие потенциала к бинокулярному зрению. Исследователь подчеркивает важное преимущество метода хемоденервации, которое заключается в минимальном риске развития стойкого гиперэффекта, в отличие от традиционной хирургии.

Опыт лечения косоглазия у детей с помощью БТА в России крайне ограничен. Наибольший опыт имеется в нашей клинике, который был получен под руководством профессора Сидоренко Е. Е.: проведено более 3 тысяч хемоденерваций.

Профессор Сидоренко Е.Е. с соавторами (Мигель Д.В., Суханова И.В., Росельо Кесада Н. М., Ча В.С., Останина И.В.) с 2009 года используют БТА при лечении косоглазия [127-130]. Отмечена высокая эффективность метода при различных видах косоглазия, в том числе и содружественном. В клинике

разработан специальный пинцет для удержания глазодвигательной мышцы и безопасного введения БТА, разработаны дозировки при различных углах косоглазии, изучены течение раннего и позднего послеоперационного периода, осложнения, причины рецидивов, длительность и устойчивость полученных результатов. Ведётся поиск новых препаратов и методов хемоденервации, в том числе использование инкоботулотоксина А.

Доктор Трифаненкова И.Г. с соавторами на базе Калужского филиала "НМИЦ МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава РФ применили БТА для лечения сходящегося косоглазия у 12 детей от 3-х до 15 лет [131]. У 7 детей косоглазие было содружественным, у 5-ти пациентов косоглазие сочеталось с парезом или параличом черепно-мозговых нервов. Использовались дозы от 1 до 5 ЕД в зависимости от величины девиации, возраста пациента и типа косоглазия. Инъекции выполнялись в условиях операционной при общей ингаляционной анестезии. У 10 пациентов из 12 (83,33%) удалось добиться ортотропии, однако у 2 пациентов с параличом отводящего нерва только удалось снизить величину девиации, что связано с длительным состоянием паралича (инъекция проведена через 6 месяцев после получения травмы). У 4 пациентов был транзиторный гиперэффект длительностью менее 2 недель, у 7 возник транзиторный птоз верхнего века 1-2 степени, который разрешился менее чем через 45 суток после инъекции. Иные негативные эффекты описаны не были. Коллектив авторов даёт оценку методу хемоденервации как "эффективный, патогенетически обоснованный способ лечения сходящегося косоглазия и серьезной альтернативой традиционным хирургическим методам в детской офтальмологической практике."

Врачи Жукова О.В. и Золотарев А.В. использовали метод хемоденервации 6 пациентам детского возраста с содружественным косоглазием [132]. Со сходящимся содружественным косоглазием в возрасте от 2 до 3 лет было 5 детей, 1 ребёнок возрастом 12 лет был с расходящимся содружественным косоглазием. Добиться желаемого результата (ортотропии) удалось у 5 из 6 пациентов (83,33%), у 1 ребёнка со сходящимся косоглазием произошёл регресс. Об осложнениях и негативных эффектах, выбранных дозировках авторы не сообщают. Согласно выводам авторов,

использованный метод является эффективным и малоинвазивным способом коррекции, как паралитического, так и содружественного косоглазия у детей. Хемоденервация препаратом БГА позволяет достичь ортотропии и при этом сохранить структуру глазодвигательных мышц. Метод может быть применён в ранние сроки после дебюта косоглазия и даёт возможность устранить угол, не прибегая к традиционной хирургической операции. Авторы отмечают недостаточность и противоречивость данных о лечении содружественного косоглазия препаратами БГА, особенно в отечественной научной литературе.

Большую работу по использованию БГА при остром и подостром паралитическом косоглазии провёл в своем исследовании отечественный офтальмолог Плисов И.Л. [133]. В исследуемой группе среди пациентов 43,57 % были дети в возрасте от 7 месяцев до 18 лет, в 56,43 % – взрослые в возрасте от 19 до 78 лет. Результаты показали, что хемоденервация мышцы-ипсилатерального антагониста и/или контралатерального синергиста паретичной глазодвигательной мышцы по предложенным автором методикам является высокоэффективным лечебным методом в острый, подострый и хронический период косоглазия. Введение ботулинического токсина типа А в мышцы-ипсилатерального антагониста обеспечило выздоровление у 75 % пациентов (уменьшение девиации с $17,96 \pm 8,31^\circ$ до $3,11 \pm 3,58^\circ$ ($p = 0,001$)) и не потребовало последующего хирургического лечения. Комбинированная хемоденервация ипсилатерального антагониста и контралатерального синергиста дала положительный результат у 71,43% пациентов (достигнуто уменьшение девиации с $18,07 \pm 8,22^\circ$ до $4,21 \pm 3,53^\circ$ ($p = 0,001$)).

1.5 Проблема подбора оптимальной дозы ботулотоксина при терапии содружественного косоглазия

В настоящее время при лечении сходящегося содружественного косоглазия у детей инъекциями ботулинического токсина имеется проблема подбора дозы препарата БГА. Отсутствуют единые стандарты и дозировки, что негативно влияет на результативность использования ботулотоксина при косоглазии, частоту

нежелательных транзиторных реакций. Однако имеется прямая взаимосвязь дозы ботулинического токсина и величины клинического эффекта. Поэтому в инструкции наиболее распространённого препарата ботулотоксина и в исследованиях врачей-офтальмологов [141, 149, 150, 151, 152], предписывается рассчитывать дозу в соответствии с углом косоглазия. Однако в то же время при увеличении дозы растёт и частота негативных транзиторных эффектов, наиболее распространённым и упоминаемым среди которых является птоз.

Согласно актуальной официальной инструкции наиболее распространённого препарата онаботулотоксин А (Ботокс® – Аббвие Инк, США) рекомендуется дозировка от 1,25 до 2,5 ЕД для любой мышцы при угле косоглазия до 20 ПД; при горизонтальном косоглазии от 20 до 50 ПД доза увеличена от 2,5 до 5 ЕД для любой мышцы [141, 152]. При этом производитель уточняет, что примерно половине пациентов после первой инъекции препарата требуется его повторное введение в связи с недостаточным клиническим ответом на первую процедуру. Тогда возможно увеличение дозы препарата в два раза (до 5-10 ЕД), при этом максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. В инструкции сообщается, что при использовании рекомендованных производителем дозировок препарат не был обнаружен в периферическом кровотоке. Данный факт подтверждается и в данной работе в соответствующих разделах – отсутствовало генерализованное действие ботулинического токсина, наблюдались только местные транзиторные эффекты и реакции.

В итоге врач офтальмолог имеет лишь диапазон доз, не учитывающий возраст ребёнка, направление косоглазия.

Для решения этой проблемы был проведён обзор исследований, посвящённых лечению сходящегося содружественного косоглазия у детей, в ходе которого были выделены и изучены следующие показатели: средний угол сходящегося косоглазия, успешность лечения, дозировка на одну мышцу, количество повторов, возраст при котором была проведена первая инъекция ботулинического токсина, доступ к мышце, виды и количество осложнений.

Критериями выбора исследований были эффективность не менее 65%, обратимость транзиторных эффектов и отсутствие осложнений, потребовавших дополнительного медицинского вмешательства. Срок наблюдения во всех исследованиях составлял от 6 месяцев с момента последней хемоденервации. Поиск был проведён в следующих базах данных: Elibrary, PubMed, Cyberleninka, реестре ClinicalTrials.gov, Международной платформе регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения. Исследования расположены в порядке возрастания среднего возраста пациента и выделены в 2 основные подгруппы. В первой – исследования, где хемоденервация проводилась преимущественно детям грудного возраста только с инфантильной эзотропией (таблица 2): манифестация косоглазия возникла до 6 месяцев жизни – средний возраст при первой инъекции ботулотоксина – менее 36 месяцев (3 года) – 3 исследования. Вторая подгруппа – исследования с пациентами более старшего возраста (таблица 3): средний возраст в исследованиях – более 36 месяцев (3 года), с соответственно более поздней манифестацией косоглазия. Наиболее распространённым явлением среди временных транзиторных нежелательных реакций у детей, получавших лечение с помощью хемоденервации в упомянутых исследованиях, являлся птоз (частота от 31% до 50%). Затем по частоте встречаемости шел гиперэффект, однако многие исследователи не считали их клинически важным явлением – его частота была посчитана только доктором Ваном М. и составила 56% [122].

Таблица 2. Исследования пациентов в возрасте менее 36 месяцев

Название исследования	Кампос Е. К., Шиави С., Беллуски С.. Критический возраст использования ботулотоксина при инфантильной эзотропии. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000	Гурсой Х., Басмак Х., Сахин А., Йолдрым Н., Айдин Й., Чолак Э.. Долгосрочное наблюдение за двусторонними инъекциями ботулотоксина в сравнении с двусторонней рецессией медиальных прямых мышц при лечении детской эзотропии. J AAPOS. 2012	Шпег-Шац К., Бургун П., Готтенкин С. В какой степени инъекции ботулотоксина типа А могут быть альтернативой хирургическому вмешательству при детской эзотропии. Eur J Ophthalmol. 2017
Количество пациентов	60	25	65
Средний угол сходящегося (°)	18	20	20
Успешность (% достигнутой ортотропии)	88%	68%	76%
Доза на одну мышцу (ЕД)	2,5-3	4,0 первично и 2,5 повторные	10
Кол-во вмешательств на 1 пациента	1	1,4	1,3
Возраст 1-ой инъекции (средний) (мес.)	6,5	10	15
Операционный доступ	Через разрез конъюнктивы	Трансконъюнктивально	Через разрез конъюнктивы
Частота транзиторного птоза (%)	Нет информации	32%	43%
Частота транзиторного гиперэффекта/вертикальной девиации	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Наличие тяжёлых осложнений	Нет	Нет	Нет

В исследовании доктора Кампос Е.К, посвящённом лечению инфантильной эзотропии у 60 пациентов со средним углом косоглазия 18° эффективность составила 88% при двухсторонней инъекции во внутренние прямые глазодвигательные мышцы по 2,5-3,0 ЕД [126]. Средний возраст на момент первой хемоденервации составил от 5 до 8 месяцев жизни, в среднем 6,8 месяцев. Инъекция проводилась с предварительным вскрытием конъюнктивальной полости, выделением мышцы крючком и введении ботулинического токсина непосредственно в мышцу. Повторные инъекции в исследовании не проводились. Из транзиторных эффектов/осложнений авторами был описан только птоз. В заключении авторы сообщают, что ботулинический токсин может быть эффективным и безопасным методом лечения при инфантильной эзотропии при лечении детей в возрасте до 7 месяцев.

Врач Шпег-Шац К. с коллегами использовали ботулотоксин для лечения инфантильной эзотропии, средний угол которой также составлял 20° , у 65 детей, успешность при этом составила 76% [121]. Средний возраст пациента в данной работе (15 месяцев) был наибольшим по сравнению с предыдущими исследованиями. Соответственно и дозировки в данной работе были наибольшие – по 10,0 ЕД первично и по 2,5 ЕД при повторной инъекции если происходил частичный возврат косоглазия. Мы вместе с авторами исследования считаем, что данная дозировка, несмотря на относительно малый средний возраст пациентов, была безопасна, так как не выходила за границы максимально рекомендуемой дозы производителя при косоглазии. Здесь уместно упомянуть исследование врачей Мишель Дж. Б. и Тристан М.Б., в рамках которого пациентам с врожденной кривошеей с возрастом от 1 до 6 месяцев, средний возраст 3 месяца, вводили дозы БТА от 25 до 50 ЕД (в среднем 33,3 ЕД) в грудино-ключично-сосцевидную мышцу шеи с эффективностью 75% [98]. Наиболее значимыми осложнениями были только гематомы (синяк) в месте инъекции у 2 пациентов из 15 (13,3%), непродолжительная лихорадка у 1 из пациентов из 15 (6,7%). В заключении своей статьи доктор Шпег-Шац К. предлагает хемоденервацию в качестве альтернативы хирургического вмешательства при лечении эзотропии. Осложнения после

инъекций ботулотоксина по их наблюдениям встречаются редко. Локальными рисками являются субконъюнктивальное кровоизлияние или местные транзиторные эффекты, такие как птоз, вертикальное отклонение из-за диффузии в окружающие ткани, очень редко перфорация склеры.

В работе доктора Гурсой Х., где предметом исследования также было лечение инфантильной эзотропии у 25 детей с средним углом косоглазия 20°, успешность составила 68% [119]. Пациентам проводились двухсторонние инъекции по 4,0 ЕД первично и по 2,5 ЕД при повторной инъекции, если происходил частичный возврат косоглазия. Средний возраст пациентов также был больше, чем в предыдущем исследовании – 10 месяцев. Среднее количество инъекций на одного ребёнка было 1,4. Из транзиторных состояний был птоз с частотой 32%, гиперэффект без указания частоты. Осложнений, потребовавших дополнительного вмешательства, не наблюдалось. Авторы выделяют такие преимущества как техническая простота хемоденервации, отсутствие необходимости интубации при сопоставимой эффективности с традиционной хирургией.

Однако наибольшая дозировка, использованная в исследовании доктора Шпег-Шац К. привела и к наибольшей частоте птозов – их частота составила 43% [121]. Помимо птозов наблюдалась и вертикальная девиация с частотой 23%.

Соответственно, при лечении детей младшего возраста до 3 лет, самой оптимальной из перечисленных является методика, используемая доктором Гурсой Х., с инъекцией ботулотоксина по 4,0 ЕД. Но при этом доза должна быть адаптирована, исходя из возраста и величины угла, а повторные инъекции не должны быть меньше первоначальных в случае низкой эффективности первой инъекции.

Далее идёт описание исследований лечения детей с косоглазием, чей средний возраст более 36 месяцев (таблица 3).

Таблица 3. Исследование детей с косоглазием с средним возрастом более 36 месяцев

Название исследования	<u>Ван М. Ди другие</u> , Сравнение ботулотоксина с хирургическим вмешательством при лечении содружественной эзотропии у детей. Am J Ophthalmol. 176:33. 2017	Скотт А. Б. и др. Лечение косоглазия у детей ботулотоксином Ophthalmology, 97(11). 1990	Ян Х. Г. и другие Инъекции ботулотоксина без электромиографического контроля при последовательной эзотропии. PLoS One. 15(11) 2020:
Количество пациентов	16	265	49
Средний угол косоглазия (°)	17	15	10
Успешность (% достигнутой ортотропии)	81%	65%	69.4%
Доза БТА на одну мышцу (ЕД)	5	От 1,0 до 2,5 стартовая, при повторных в 2 раза увеличение вплоть до 12,5 ЕД в одну мышцу	6-12 в зависимости от угла (от 5 до 22) в среднем 8,5±2,5
Кол-во хемоденерваций на 1 пациента	1,18	1,72	1.3
Возраст 1-ой инъекции	3,3 года (39,6 мес)	4,34 года (52 мес)	15,2 лет (182 мес)
Доступ	Без разреза без ЭМГ контроля захват пинцетом	С ЭМГ контролем, наркоз	Трансконъюнктивально без ЭМГ местное обезболивание
Частота транзиторного птоза (%)	50%	31%	8,2%
Частота транзиторного гиперэффекта/ вертикальной девиации	56%	Нет данных Вертикальная девиация – 16%	Нет данных
Наличие тяжёлых осложнений	Нет	Нет	Нет

Ван М.Д. провёл исследование использования ботулинического токсина у 16 пациентов детского возраста (средний возраст – 3,3 года/39,6 месяцев) с сходящимся содружественным косоглазием с средним углом 17° [122]. Успешность лечения составила 81%. Использовалась доза по 5 ЕД во внутренние прямые глазодвигательные мышцы. Частота птоза здесь составила 50%, что возможно связано с методом доступа – если во всех остальных исследованиях использовался электромиографический контроль или доступ «открытое небо» с разрезом конъюнктивы и последующей чёткой визуализацией самой мышцы и места инъекции, то в данном исследовании мышца захватывалась пинцетом трансконъюнктивально, без непосредственного контроля. Количество инъекций на одного пациента составило 1,18. В конце публикации авторы делают вывод, что метод хемоденервации сопоставим по эффективности с традиционным хирургическим вмешательством, при этом позволяет сократить длительность наркоза и расходы на лечение.

Алан Скотт с коллегами в своей работе пролечили 265 пациентов с эзотропией со средним углом 15° , при этом успешность составила 65% [137]. Несмотря на средний возраст на момент первой инъекции в 4,34 года (52 месяца), первоначальная средняя доза была небольшой – от 1 до 2,5 ЕД в зависимости от возраста и угла косоглазия. Количество хемоденерваций на одного пациента составило 1,7, при повторных хемоденервациях происходило увеличение предыдущей дозы в два раза, вплоть до 12,5 ЕД. Частота временных транзиторных эффектов составила: птоза – 31%, вертикальной девиации – 16%.

В последней в данном сравнении работе (авторы – Ян Х.Г. с коллегами) было исследовано 49 пациентов наиболее старшего возраста – в среднем 15,2 лет [120]. Средний угол косоглазия составил – 10° , при успешности лечения 69,4%. Доза в одну мышцу составила от 6 до 12 ЕД (в среднем 8,5) в зависимости от угла косоглазия (от 5° до 22°), инъекции проводились бинокулярно. Количество хемоденерваций на одного пациента составило 1,3, частота встречаемости одного или нескольких транзиторных эффектов (птоза, гиперэффекта, вертикальной девиации) составила 8,2%.

Исходя из вышеизложенных данных, первоначальная оптимальная доза для детей от 3 до 12 лет составляет от 3 до 9 ЕД, исходя из угла косоглазия и возраста ребёнка. Такой подход позволяет увеличить эффективность хемоденервации при лечении косоглазия, сделав лечение более персонализированным, при этом снизить частоту нежелательных транзиторных реакций.

1.6. Возможные осложнения и нежелательные явления хемоденервации

Все виды хирургического лечения в той или иной степени сопровождаются осложнениями и побочными эффектами. Потенциальные нежелательные явления, возникающие при хемоденервации глазодвигательных мышц немногочисленны, и протекают в легкой форме. Тяжёлые осложнения в виде перфорации склеры встречаются крайне редко.

1. Временный птоз верхнего века чаще всего в легкой степени: происходит за счёт распространения БТА через фасции глазницы в мышцу, поднимающую верхнее веко. Согласно литературным данным, его частота в среднем 30% [134,135]. Наблюдается спустя 1-20 дней после инъекции БТА и длится от 2 до 4 недель [136]. К факторам, повышающим риск птоза, относятся: малый возраст пациента, введение ботулотоксина в верхнюю прямую мышцу и высокие дозы препарата. Проходит без лечения самостоятельно [137].

2. Временное вертикальное отклонение глаза после инъекции БТА в горизонтальные глазодвигательные мышцы: связано с частичной диффузией препарата в верхнюю косую, либо в нижнюю прямую мышцу. Частота встречаемости, согласно различным исследованиям, сильно разнится и составляет от 11 до 78%. Оно также носит временный характер и полностью проходит в течение 1-2 месяцев [131].

3. Временный гиперэффект, при котором глаз смещается в противоположную сторону. Этот временный эффект чаще всего наблюдается при коррекции небольших углов косоглазия с помощью высоких доз БТА [138]. Не требует дополнительного лечения. При этом врачи-офтальмологи Эскудер А. Г. и Хантер

Д.Г. рассматривают гиперэффект, как положительное явление, поскольку он стимулирует ремоделирование мышц и формирование правильной сенсомоторной обратной связи, что увеличивает вероятность достижения ортотропии [139,155]. В нашем исследовании мы также придерживаемся данной точки зрения.

4. Повторная инъекция часто является необходимостью при лечении косоглазия ботулотоксином [134, 140]. Хотя это не считается осложнением в прямом смысле. Некоторые исследователи считают дополнительные инъекции БТА незапланированными и рассматривают как негативный фактор [134].

5. Субконъюнктивальное кровоизлияние – гипосфагма: возникает в результате повреждения сосудов конъюнктивы иглой или из-за механического воздействия пинцета на ткани. Обычно оно самопроизвольно рассасывается за несколько дней и не требует специального лечения [136].

6. Согласно исследованию, перфорация склеры происходит крайне редко (0,28%) и при своевременном лечении не приводит к отслойке сетчатки или ухудшению зрительных функций [141].

7. Проявление системного влияния БТА в изученной нами литературе не было описано при использовании БТА для лечения косоглазия [134, 141]. Это связано с использованием небольших доз в офтальмологии, достаточных для достижения целевого эффекта.

Можно сделать вывод, что применение ботулинического токсина типа А в лечении косоглазия при схожей эффективности имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными хирургическими техниками. Во всех вышеупомянутых исследованиях инъекции ботулинического токсина сопровождались только временными транзиторными состояниями как птоз и временный гиперэффект, разрешившимися менее чем за 2 месяца. Данный перспективный вид лечения в несколько раз снижает травматичность лечения, сокращает или полностью исключает время пребывания пациента под общим наркозом, имеет схожие показатели эффективности с более травматичной традиционной хирургией, является менее трудоемким для врача и имеет короткие сроки постоперационного восстановления.

В настоящее время для клинической практики предложен более эффективный, обладающий меньшей антигенной нагрузкой, удобный в транспортировке и хранении инкоботулотоксин А, но опыт его использованию в клинической практике у офтальмологов практически отсутствует. Очистка препарата от комплексообразующих белков значительно повышает устойчивость препарата к условиям внешней среды – в отличие от других препаратов БТА инкоботулотоксин А имеет самую высокую стабильность и не требует охлаждения при хранении и не теряет своих свойств, что положительно влияет на удобство использования и результаты лечения. Препарат также выпускается в удобных для клинической практики дозировках и может длительно храниться при температуре +25 °С. Другие препараты БТА требуют хранения только в холодильном оборудовании при +5°С и ниже. Более того, даже после экспозиции при температуре +60°С в течение 30 дней инкоботулотоксин А также не теряет эффективности.

Таким образом, подводя итоги анализа литературы, положительные фармакологические свойства препарата инкоботулотоксин А создают благоприятные условия для лечения косоглазия в раннем детстве у детей, в том числе с аллергологическим анамнезом. Удобная форма хранения и расфасовка, отсутствие белков-гемагглютининов создают преимущества при использовании препарата. Преимущества самого метода хемоденервации позволяют начать лечение в более раннем возрасте, избежать осложнений и травматизации, свойственных традиционной хирургии. Однако дефицит препаратов БТА, наблюдаемый в последнее время, небольшое количество противоречивых исследований в мире, посвящённых использованию инкоботулотоксина А при лечении косоглазия, отсутствие исследований по офтальмологическому применению инкоботулотоксина А в России побудили нас провести данное исследование [142].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы офтальмологического обследования

Пациенты перед операцией проходили офтальмологическое обследование, которое включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания, информации о ранее проведённом лечении косоглазия, анамнеза жизни, визометрию, измерение величины первичного и вторичного угла косоглазия, исследование функций глазодвигательных мышц, исследование характера зрения, оценку фиксации, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Оценивался объективный статус.

Остроту зрения определяли монокулярно и бинокулярно по таблицам Орловой Е.М., Сивцева Д.А. и кольцам Ландольта, с помощью проектора знаков ТСП-1000 производства компании «Томей Корпорейшн» (Япония) (рисунок 3) и набора пробных линз с принадлежностями SNC 24 (Япония) (рисунок 4) в стандартных условиях освещенности с определением лучшей остроты зрения в подобранной коррекции.



Рисунок 3 – Проектор знаков ТСП-1000

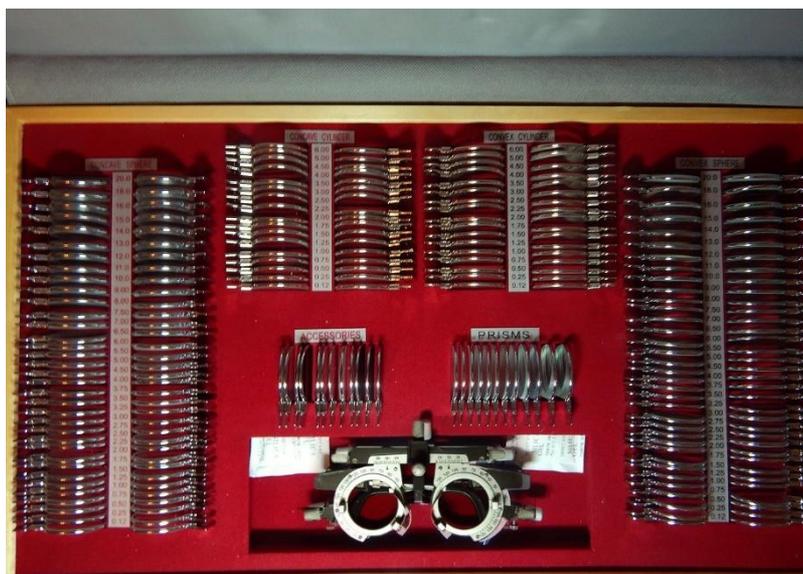


Рисунок 4 – Набор пробных линз SNC24

Измерение величины первичной и вторичной девиации проводилось различными, дополняющими друг друга методами.

Тест Гиршберга (рисунок 5) использовался для оценки величины угла отклонения по положению светового рефлекса на косящем глазу по отношению к центру его зрачка.

Пациента просят смотреть на офтальмоскоп. Пучок света, отражающийся от него, совпадает на роговой оболочке некосящего глаза с центром зрачка. Во втором косящем глазу роговичное отражение света будет смещено от центра. Если роговичное отражение света расположится по краю зрачка, то угол косоглазия составит 15° , между краем зрачка и лимбом – $20-30^\circ$, на лимбе – 45° , за лимбом – 60° и более.

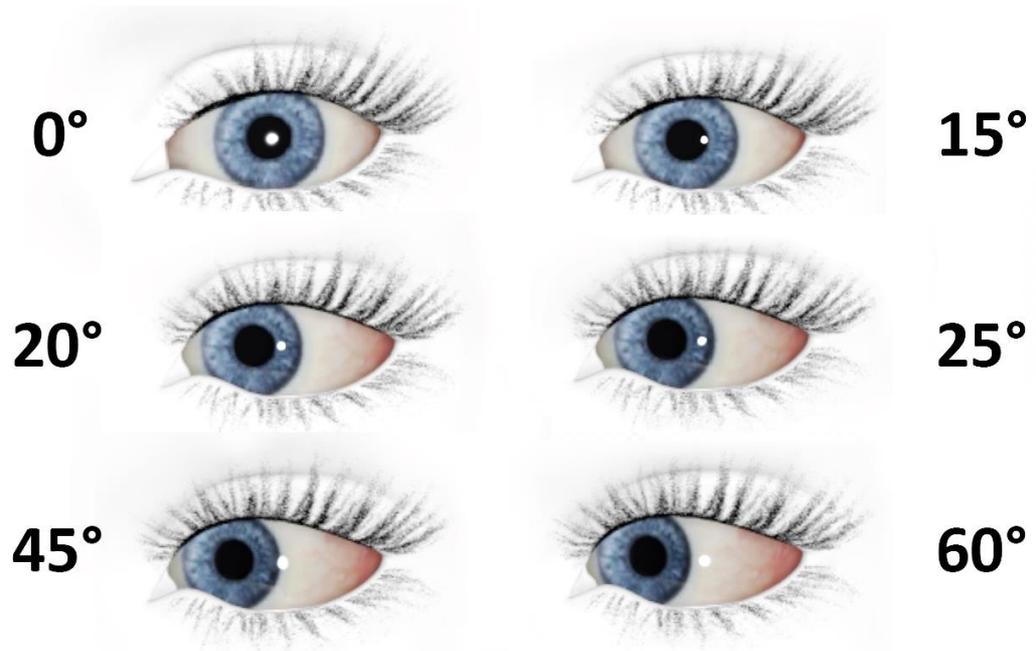


Рисунок 5 – Определение угла косоглазия с помощью теста Гиршберга

Cover-тест (тест с закрыванием-открыванием) проводился с использованием призматической линейки 0-45 ПД (рисунок 6) и полупрозрачным окклюдером Spielmann. (рисунок 7). Тест выполняется в два этапа: 1) поочередное перекрывание обоих глаз заслонкой для выявления направления и величины фории/тропии; 2) одностороннее открывание/закрывание глаза для дифференцировки фории от тропии.

Также для определения величины угла косоглазия использовался синоптофор МГ-1 производства «НПП Медграл» (рисунок 8). Угол косоглазия оценивался также с помощью функции определения угла девиации на авторефрактометре S08 компании «Плюсоптикас ГмбХ» (Германия).

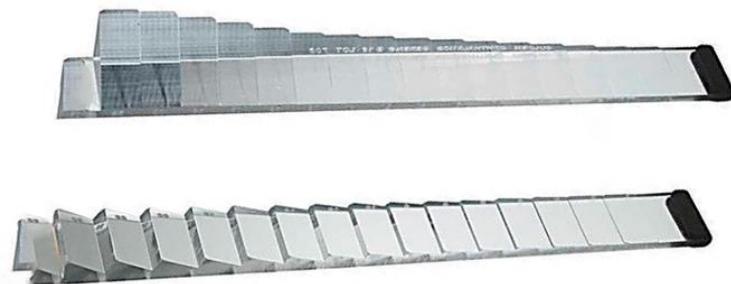


Рисунок 6 – Призматическая линейка



Рисунок 7 – Полупрозрачный окклюдер Spielmann



Рисунок 8 – Синоптофор МГ-1

Оценка фиксации проводилась с помощью прямого офтальмоскопа Beta 200 фирмы «Хайне Оптотехник ГмбХ» (Германия) (рисунок 9) с использованием его диафрагмы «фиксационная звезда» (рисунок 10) с полярными координатами.



Рисунок 9 – Офтальмоскоп Beta 200

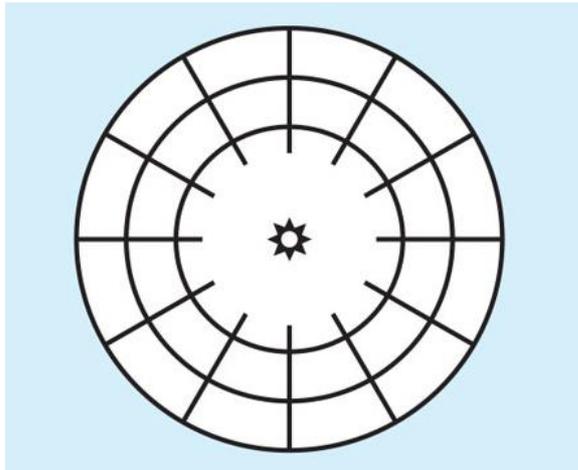


Рисунок 10 – Диафрагма офтальмоскопа «фиксационная звезда»

Луч света офтальмоскопа направляли на глазное дно проверяемого глаза, затем просили пациента посмотреть на центральную метку и после определяли вид фиксации: фовеальная, пара- или перифовеальная.

Характер зрения определялся с помощью теста Уорса в условиях цветовой гаплоскопии на ранее упомянутом проекторе знаков ТСП-1000 (рисунок 3) производства компании «Томей Корпорейшн» (Япония). Тест представляет собой 4 фигуры – 1 красная, которая воспринимается исследуемым через красное стекло на правом глазу; 2 зеленые, которые воспринимаются левым глазом через зеленое стекло и 1 фигура белого цвета, которая воспринимается двумя глазами. При сформированном бинокулярном зрении исследуемый видит 4 фигуры, при одновременном характере зрения – 5 фигур, при монокулярном – 2 или 3 фигуры одного цвета.

Рефрактометрию проводили в естественных условиях и при циклоплегии с помощью инстилляций 0,5% раствора тропикамида двухкратно с перерывами в 15 минут с последующей рефрактометрией через 20 минут после последней инстилляции. Рефрактометрию проводили с помощью различных методов, перечисленных ниже.

1) Скиаскопия – проводилась на расстоянии 67 см, с помощью зеркального скиаскопа с плоским зеркалом, направляя отраженный свет и поворачивая его по

горизонтальной или вертикальной оси, наблюдая за характером движения тени через скиаскопическую линейку ЛС-02 (Россия) (рисунок 11) в области зрачка.



Рисунок 11 – Скиаскопические линейки ЛС-02

2) Авторефрактометрия у детей более старшего возраста проводилась с помощью ручного бинокулярного педиатрического авторефрактометра S08 производства компании «Плюсоптикс Гмбх» (Германия) (рисунки 12-14) и стационарного авторефрактометра URK-700 компании «Юникос Ко., Лтд.» (Южная Корея) (рисунок 15). Достоинством прибора S08 является отсутствие необходимости располагать лицо пациента непосредственно на упоре для подбородка и лицевом креплении, так как данные условия могут вызвать страх и непонимание со стороны ребёнка. Исследование проводится с расстояния 1 метр. От пациента требуется только зафиксировать взгляд на область датчиков прибора в течение 5-10 секунд.



Рисунок 12 – Авторефрактометр S08



Рисунок 13 – Область с датчиками авторефрактометра S08

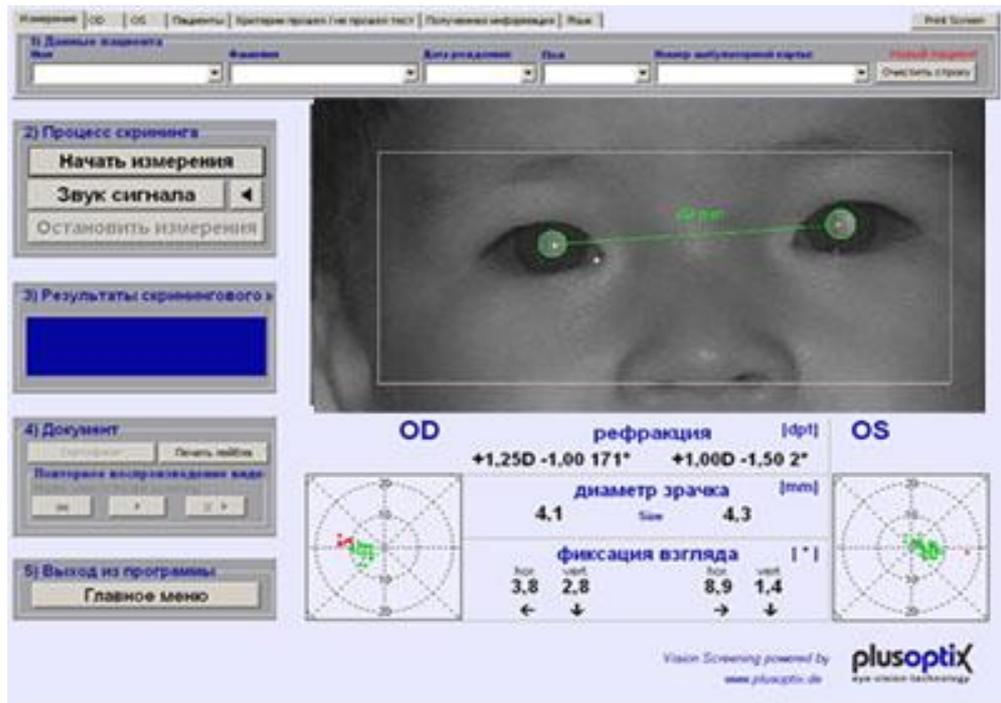


Рисунок 14 – Результат измерения рефракции у ребёнка 2 лет



Рисунок 15 – Авторефрактометр URK-700

Биомикроскопию переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата осуществляли с помощью щелевой лампы HS-5500 производства компании «Хувитц Ко., Лтд.» (Республика Корея) (рисунок 16). Оценивалось состояние век, конъюнктивы, роговицы, состояние радужки, реакция зрачка на свет, наличие помутнений и их локализация в хрусталике, если таковые имелись, состояние стекловидного тела.



Рисунок 16 – Щелевая лампа HS-5500

Прямая офтальмоскопия выполнялась с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа Omega-500, фирмы «Хайне Оптотехник ГмбХ» (Германия) (рисунок 17) / прямого офтальмоскопа Beta 200 фирмы «Хайне Оптотехник ГмбХ» (Германия) (рисунок 9), бесконтактной линзы 15 диоптрий (Поиск TP 15D), фирмы «Поиск» (Россия), бесконтактной линзы 20 диоптрий AR20, фирмы «Хайне Оптотехник ГмбХ» (Германия), бесконтактной линзы 30 диоптрий AR30, фирмы «Хайне Оптотехник ГмбХ» (Германия). Особое внимание при офтальмоскопии уделялось состоянию диска зрительного нерва (цвет, форма, состояние сосудистого пучка) и макулярной зоны сетчатки.

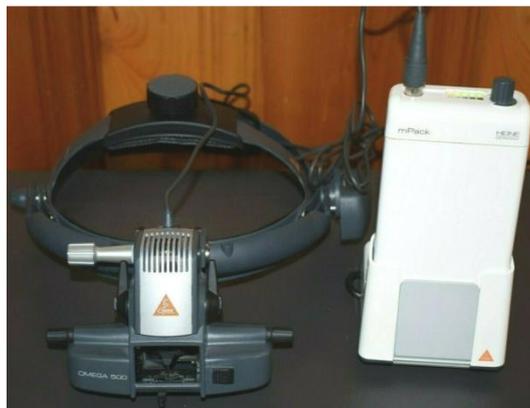


Рисунок 17 – Налобный бинокулярный офтальмоскоп Omega-500

Дополнительные методы обследования при поступлении перед хемоденервацией: клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов и протозоозы, соскоб на энтеробиоз, анализ кала на кишечную группу, биохимический анализ крови по следующим показателям: АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, белок, исследование крови на маркеры гепатитов В и С, исследование крови на сифилис методом ИФА, исследование крови на ВИЧ-инфекцию, исследование свёртывающей системы крови по следующим показателям: протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, определение группы крови и резус-фактора, электрокардиограмма в 12 отведениях, рентген органов грудной клетки.

2.2 Методика проведения хемоденервации препаратами ботулотоксина

Процедура хемоденервации из-за детского возраста пациентов проводилась в условиях операционной со специализированным оборудованием для проведения анестезиологического пособия под общим наркозом. Для аппаратно-масочного ингаляционного наркоза использовался севофлуран, длительность манипуляции составляла 5-10 минут на пациента (рисунок 18).



Рисунок 18 – Введение пациента в аппаратно-масочный ингаляционный наркоз, обработка операционного поля

После индукции наркоза проводилась обработка операционного поля антисептическим раствором. Проводилась инстилляционная глазных капель офлоксацин 0,3%. Устанавливался векорасширитель (рисунок 19), далее повторная инстилляционная капель. Затем хирургическим глазным пинцетом отводили глазное яблоко в противоположном направлении действию глазодвигательной мышцы, в которую планировалась инъекция (рисунок 19).

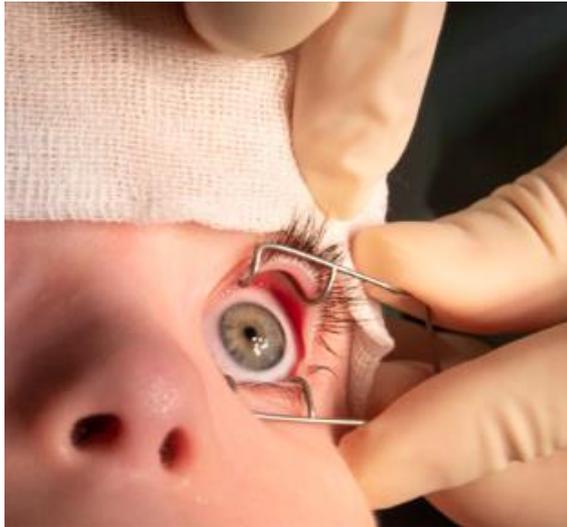


Рисунок 19 – Установка векорасширителя

Захват самой мышцы осуществлялся специальным атравматичным пинцетом (рисунок 20-21), созданным на нашей кафедре для этой цели, что снижает травматичность и риски, позволяя отказаться от разрезов конъюнктивы и обнажения глазодвигательных мышц хирургическим доступом «открытое небо».

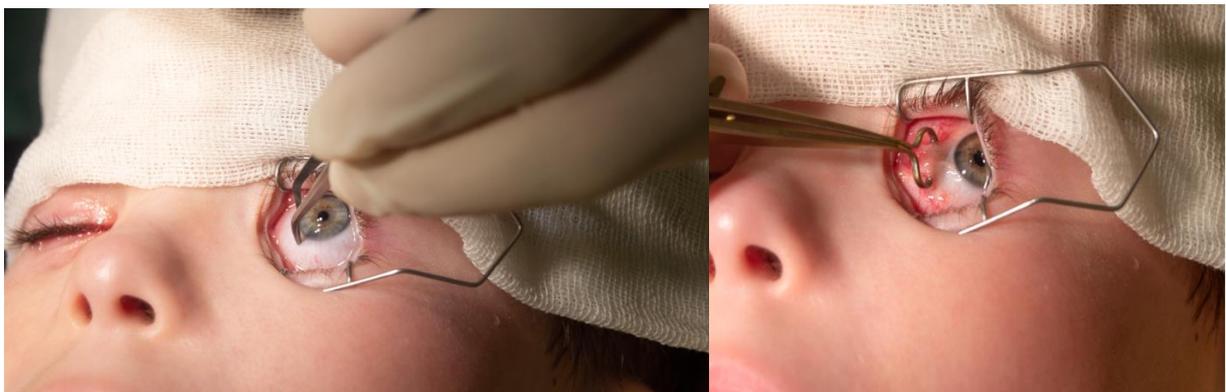


Рисунок 20 – Отведение глазного яблока и захват мышцы атравматичным пинцетом



Рисунок 21 – Инструменты для проведения хемоденервации: слева-направо: векорасширитель, атравматичный пинцет для захвата мышцы, хирургический глазной пинцет, шприц с раствором ботулинического токсина и иглой 30G.

В результате использования данного способа послеоперационное лечение протекает легче, отмечаются только небольшая гиперемия, сосудистая инъекция и отёчность конъюнктивы в местах процедуры, которая проходит в течение 2–3 дней без необходимости назначения дополнительного лечения.

Далее пациенту проводилась инъекция препарата ботулинического токсина (инкоботулотоксина А или онаботулотоксина А), растворённого в физиологическом растворе натрия хлорида 0,9% (рисунок 22-23) в гиперфункциональные горизонтальные прямые мышцы левого и правого глаза (рис. 23): левого и правого глаза (рис. 23): 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.



Рисунок 22 – Растворение инкоботулоксина А в изотоническом растворе



Рисунок 23 – Введение препарата в толщу мышцы

После инъекции препарата БТА выполняли инстилляцию глазных капель офлоксацин в концентрации 0,3% и за нижнее веко закладывалась мазь офлоксацин 0,3% (рисунок 24).



Рисунок 24 – Закладывание мази офлоксацин 0,3%

Далее пациент транспортировался в палату пробуждения и затем в офтальмологическое отделение. После осмотра ребёнок выписывался на второй день после операции. В течение последующих 7 дней назначали инстилляцию антибиотиков офлоксацин 0,3% или тобрамицин 0,5% или антисептика окомистин, по 1–2 капли в оба глаза при наличии у пациента аллергических реакций на антибиотики.

Оценка результатов лечения производилась по величине угла косоглазия через 6 месяцев после последнего проведенного этапа хемоденервации. Результаты лечения считались успешными при выравнивании положения глаз пациента с допустимой периодической девиацией до 0-5°.

Показание к проведению повторного этапа хемоденервации – наличие остаточного угла косоглазия $\geq 10^\circ$ и более в течение 6 месяцев после хемоденервации. Между хемоденервациями соблюдался срок не менее 3 месяцев для снижения риска появления нейтрализующих антител к препаратам ботулинического токсина.

2.3. Рекомендации пациентам после проведения инъекции

После проведения инъекции ботулиническим токсином типа А в глазодвигательные мышцы пациентам при выписке выдавалась специальная памятка (рисунок 25) с написанными на ней рекомендациями:

Памятка пациенту после проведения хемоденервации

1. Лекарственная терапия:
Капли глазные: Тобропт/Тобрекс 0,3% по 1-2 капле 3 раза в сутки в оба глаза

Курс лечения 3 дня, после чего отмена лекарственной терапии.

2. Делать фото фиксации при хорошем освещении положения глаз **1 раз в неделю** в трёх положениях головы (ребенок смотрит прямо, поворачивает голову в право и смотрит прямо, поворачивает голову влево и смотрит при этом прямо) **в очках (если есть) и без очков (итого 6 фото)**. *(желательно со вспышкой телефона) в формате .JPG*
Фотографии и видео **делать каждый день первые 2 нед**, затем **раз в неделю** первые 2 месяца, затем **каждые две недели в 3,4,5,6 мес.**

ВНИМАНИЕ: после инъекции ботулотоксина **противопоказано**

- 1) **Использование миорелаксантов.**
- 2) **Воздействие высоких температур (2-3 нед)**
- 3) **Нежелателен приём ноотропов, антибиотиков группы аминогликозидов, эритромицин, тетрациклин, полимиксины. (3 нед)**

Рисунок 25 – Памятка для пациента

2.4 Статистические методы исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 («Тибко Софтваре Инк.», США). Регистрируемые показатели оценивались по их среднему значению (M) 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 $p \leq 0,05$.

2.5. Клиническая характеристика обследованных больных

Исследования выполнены на кафедре офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в офтальмологическом отделении ГБУЗ НПЦ специализированной помощи детям Министерства здравоохранения г. Москвы в сроки с 2020 по 2025 год. Было обследовано 120 пациентов с диагнозом «косоглазие содружественное сходящееся первичное постоянное неаккомодационное». Пациенты по виду лечения были разделены на три группы (рисунок 26) – основную (40 человек), которых лечили новым методом с применением препарата инкоботулотоксин А, и 2 контрольные (получавшие консервативное лечение – 40 человек, и инъекции ботулинического токсина А в виде препарата онаботулотоксин А – 40 человек).

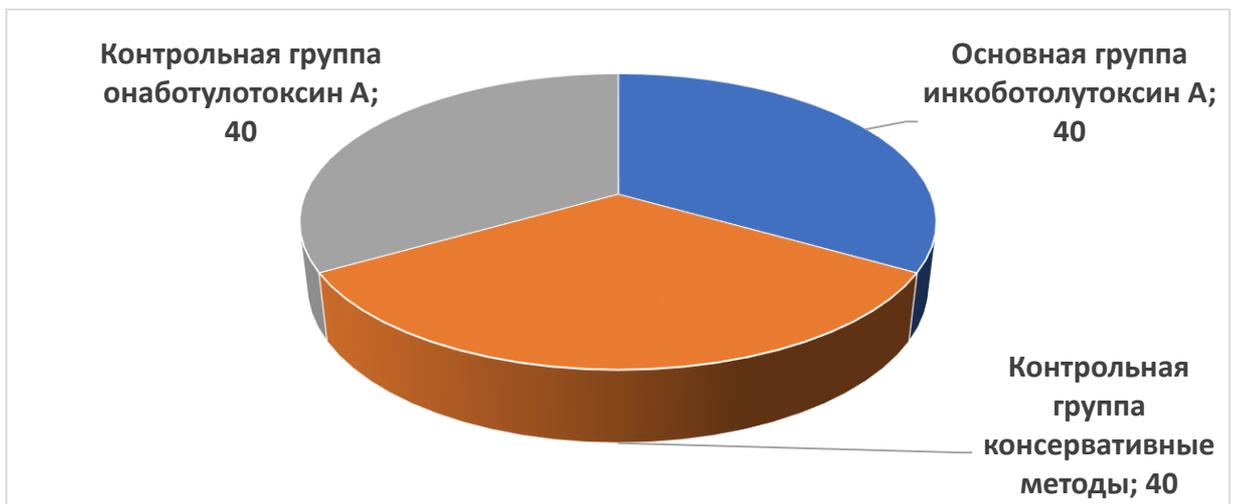


Рисунок 26 – Разделение исследуемых пациентов по группам

В основную группу вошли дети, получавшие лечение косоглазия методом инъекции препарата ботулинического токсина А – инкоботулотоксина А. В

основной группе средний возраст ребёнка на момент первой инъекции составил $4,78 \pm 2,41$ года ($57,45 \pm 28,92$ месяцев). Распределение по возрасту на момент первой инъекции, показало что детей от 1 до 4 лет было 16, (40%), от 4 до 8 лет – было 20 детей (50%), от 8 до 12 лет – 4 ребёнка (10%) . Мальчиков было 22 (55%), девочек – 18 (45%).

В первой контрольной группе дети получали консервативное лечение. Группу, где дети получали консервативное лечение, мы включили в исследование, в связи с тем, что она является традиционной и широко применяемой методикой лечения в детской офтальмологии. Поэтому мы провели сравнение её эффективности с эффективностью метода хемоденервации, что позволяет определить место нового метода в комплексе лечебных мероприятий при лечении косоглазия у детей. Первая контрольная группа включала детей с содружественным косоглазием, получавших консервативное лечение в консультативном центре Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, без хирургического лечения косоглазия в анамнезе. Консервативное 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, макулостимулятор, компьютерах с программой «Eye». После достижения бифовеального слияния проводилось последующее диплоптическое лечение, включающее в себя две методики: компьютерная программа «Диплоптика» и процедуры на приборе «Форбис». Средний возраст ребёнка на момент начала лечения составил $4,88 \pm 2,68$ года ($58,57 \pm 32,16$ месяцев). Распределение по возрасту на момент начала лечения в консервативной группе, показало, что детей от 1 до 4 лет – было 16 (40%), от 4 до 8 лет – 18 детей (45%), от 8 до 12 лет – 6 детей (15%). Распределение по полу показало, что мальчиков было 16 (40%), девочек – 24 (60%).

Во второй контрольной группе, где для хемоденервации использовался препарат онаботулотоксин А, возраст ребёнка на момент первой инъекции составил $4,58 \pm 2,63$ года ($54,96 \pm 31,56$ месяцев). Мальчиков было 18 (45%) девочек – 22 (55%). Возраст детей на момент первой инъекции был от 1 до 4 лет у 22 пациентов (55%), от 4 до 8 лет – у 14 детей (35%), от 8 до 12 лет – у 4 детей (10%).

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, таких как: катаракта, гемофтальм, заболевания сетчатки, любая иная глазная/системная/психическая патология, которая может повлиять на результаты лечения.

Общая характеристика всех пациентов в исследуемых группах отображена в таблице 4.

Таблица 4. Общая характеристика пациентов с косоглазием в группах

Группы		1.Основная группа инкоботуло токсин А (n=40)	2.Контрольная группа консерват. лечение (n=40)	3.Контрольная группа онаботуло токсин А (n=40)	P ₁₋₂ P ₁₋₃
Пол, М / Ж n (%)		22 (55%) / 18(45%)	16 (40%)/ 24 (60%)	18 (45%)/ 22 (55%)	0,18 0,33
Возраст на момент хемоденервации/ начала лечения, M±s (лет)		4,78±2,41	4,88±2,68	4,58±2,63	0,94 0,65
Угол косоглазия с коррекцией, M±s (°)		20,42±8,15 (7-45)	15,73±3,91 (10-25)	21,55±7,95 (7-45)	0,07 0,44
Угол косоглазия без коррекции, M±s (°)		22,39±6,84 (10-40)	16,1±3,95 (10-30)	23,98±7,50 (10-45)	0,06 0,33
Рефракция (сфероквива- лент), M±s (дптр)	правого глаза	+2,65±1,93 (0,0-6,25)	+3,10 ±1,64 (0,38-6,75)	+3,26±1,82 (0,63-6,75)	0,11 0,09
	левого глаза	+2,95±2,16 (0,0-7,5)	+3,14±1,66 (0,63-7,0)	+3,6±1,96 (0,75-7,5)	0,35 0,10
Очковая коррекция назначена, n (%)		35 (87,5%)	40 (100%)	37 (92,5%)	0,06 0,69

При осмотре переднего отрезка глаза, биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов, участвующих в исследовании, патологических изменений, негативно влияющих на зрительные функции, обнаружено не было, суммарный status ophthalmicus представлен ниже:

OU: кожа век нормальной окраски; положение век правильное; смыкание полное. Ресничный край век неизменен; рост ресниц правильный. Слёзные точки выражены, выделения из слёзных точек при пальпации области слёзного мешка нет.

OU: конъюнктивa глазного яблока – бледно-розовая, тонкая, гладкая, блестящая, отделяемого нет, изменения конъюнктивы лимба и склеры нет.

Роговица: в норме средней величины, прозрачна, сферична, зеркальна, чувствительность высокая. Передняя камера: средняя, содержимое прозрачное.

ОУ: радужная оболочка структурна, в цвете и рисунке не изменена. Зрачок округлой формы, диаметр OD=OS, реакции на свет прямая, содружественная живые. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное.

ОУ: глазное дно: фон розовый, диск зрительного нерва жёлто-розовый, границы четкие, рефлекс макулярной зоны дифференцируются; Сосуды сетчатки в ходе не изменены, калибр сосудов неизменен. Видимая периферия без патологий.

Сравнительный анализ значений 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 статистически значимых различий в показателях пациентов между основной и контрольными группами.

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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эффективность лечения косоглазия в основной и контрольных группах

Исследована эффективность использования препаратов инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А, а также консервативного метода при лечении содружественного сходящего косоглазия у детей. Хемоденервация препаратами ботулинического токсина проводилась во внутренние медиальные глазодвигательные мышцы обоих глаз. Осложнений во время операции не отмечалось.

Группу, где дети получали консервативное лечение, мы специально включили в исследование, так как это наиболее широко применяемая методика лечения в клинической практике. Сравнение её эффективности с эффективностью метода хемоденервации позволило определить место нового метода в комплексе лечебных мероприятий при лечении косоглазия у детей.

Первые изменения после проведённой хемоденервации были заметны с 3-4 дня. Максимальный эффект наблюдался начиная со 2-ой недели. Эффект оценивался через 6 месяцев после хемоденервации.

Для более подробного анализа эффективности лечения все пациенты были разделены на подгруппы по величине угла косоглазия (таблица 5).

Таблица 5. Величина угла косоглазия в подгруппах

Группы	1.Основная группа – лечение инкоботулотоксином А (N=40) n M±s	2.Контрольная группа – консервативное лечение (N=40) n M±s	3.Контрольная группа – лечение онаботулотоксином А (N=40) n M±s
Угол девиации не более 15°	15 человек 12,8±2,78°	27 человек 13,51±2,32°	15 человек 14,13±1,78°
Угол девиации от 16° и не более 25°	20 человек 22±2,45°	13 человек 20,31±2,36°	19 человек 22,89±2,46°
Угол девиации от 26° и более	5 человек 37±5,09°	—	6 человек 35,83±5,33°

В основной группе, где использовался препарат инкоботулотоксин А, пациенты были распределены на 3 подгруппы по величине угла косоглазия (для удобства приведены значения величины угла косоглазия в градусах (°) и в призмных диоптриях (ПД). 1 ПД соответствует 0,5°.

1 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации до 15° по Гиршбергу (30 ПД) – 15 пациентов (37,5 % от всех пациентов основной группы), средний угол косоглазия 12,8±2,78° (25,6±5,57 ПД).

2 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации от 16° и не более 25° по Гиршбергу (от 32 ПД и не более 50 ПД) – 20 пациентов (50% от всех пациентов основной группы), средний угол косоглазия 22±2,45° (44±4,90 ПД);

3 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации более 26° по Гиршбергу (более 52 ПД) – 5 пациентов (12,5% от всех пациентов основной группы), средний угол косоглазия 37±5,09° (74±10,18 ПД) (рисунок 27).

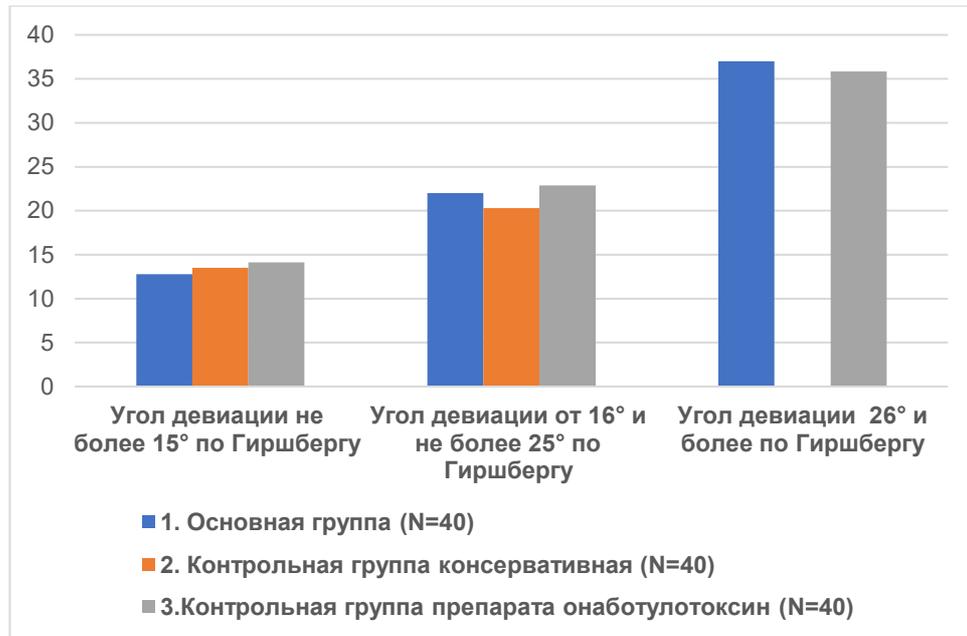


Рисунок 27 – Распределения среднего значения начального угла девиации по группам

24 пациента получили 1 инъекцию, 15 пациентов – 2 инъекции, 1 пациент – 3 инъекции.

Пациенты из первой контрольной группы консервативного лечения были распределены на 2 подгруппы по углу девиации, так как пациентов с большим углом косоглазия на консервативное лечение не брали в связи с малой эффективностью.

1 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации не более 15° по Гиршбергу (30 ПД) – 27 пациентов (67,5 % от всех пациентов контрольной консервативной группы), средний угол косоглазия $13,51 \pm 2,32^\circ$ ($27,02 \pm 4,64$ ПД) (рисунок 27).

2 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации от 16° и не более 25° по Гиршбергу (от 32 ПД и не более 50 ПД) – 13 пациентов (32,5% от всех пациентов контрольной консервативной группы), средний угол косоглазия $20,31 \pm 2,36^\circ$ ($40,62 \pm 4,72$ ПД);

3 подгруппа (пациенты с первоначальным углом девиации более 26°) в группе консервативного лечения отсутствовала.

Пациенты из второй контрольной группы препарата онаботулотоксин А также были распределены на 3 подгруппы по уровню девиации:

1 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации не более 15° по Гиршбергу (30 ПД) – 15 пациентов (37,5% от всех пациентов контрольной группы препарата онаботулотоксина А), средний угол косоглазия $14,13 \pm 1,78^\circ$ ($28,26 \pm 3,56$ ПД).

2 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации от 16° и не более 25° по Гиршбергу (от 32 ПД и не более 50 ПД) – 19 пациентов (47,5% от всех пациентов контрольной группы препарата онаботулотоксина А), средний угол косоглазия $22,89 \pm 2,46^\circ$ ($45,78 \pm 4,92$ ПД).

3 подгруппа – пациенты с первоначальным углом девиации от 26° (более 52 ПД) – 6 пациентов (15% от всех пациентов контрольной группы препарата онаботулотоксина А), средний угол косоглазия $35,83 \pm 5,33^\circ$ ($71,66 \pm 10,66$ ПД).

Пациентов, которые получили 1 инъекцию было 27 человек, 2 инъекции – 11 человек, 3 инъекции – 2 человека.

В таблице 6 отражено количество инъекций в исследуемых группах.

Таблица 6. Распределений пациентов по количеству полученных инъекций в исследуемых группах

Группы	1.Основная группа инкоботулотоксин А(N=40) Абс. (%)	2.Контрольная группа консервативная	3.Контрольная группа онаботулотоксин А (N=40) Абс. (%)
1 инъекция	24 пациентов (60%)	–	27 пациентов (67,5%)
2 инъекции	15 пациентов (37,5%)	–	11 пациентов (27,5%)
3 инъекции	1 пациент (2,5%)	–	2 пациента (5%)
Всего инъекций	57		55

Как видно из таблицы, в основной группе, где использовался инкоботулотоксин А, применение только 1 инъекции было в 60% случаев. В остальных 40% были назначены и проведены повторные инъекции, так как эффекта 1 инъекции было недостаточно для полного нивелирования угла косоглазия. Общее количество проведённых хемоденерваций составляет 57 в основной группе и 55 в группе сравнения препарата онаботулотоксин А, отсутствует статистически значимая разница ($p>0.96$). Это позволяет более наглядно и объективно сравнить эффективность препаратов ботулинического токсина, а также частоту транзиторных эффектов при их использовании.

При контрольном обследовании через 6 месяцев (рисунок 28) после последней инъекции инкоботулотоксина А средний угол эздевиации составил $2,05\pm 4,89^\circ$. Удалось добиться правильного положения глаз – ортотропии у 34 из 40 пациентов (85%).

При использовании препарата онаботулотоксин А средний угол эздевиации в конце наблюдения составил $3,12\pm 5,44^\circ$, правильное положение глаз отмечено у 33 из 40 пациентов (82,5%). При использовании консервативного лечения средний угол эздевиации в конце наблюдения составил $12,13\pm 6,8^\circ$ ортотропии удалось добиться только в 25% случаев, у 10 из 40 пациентов.

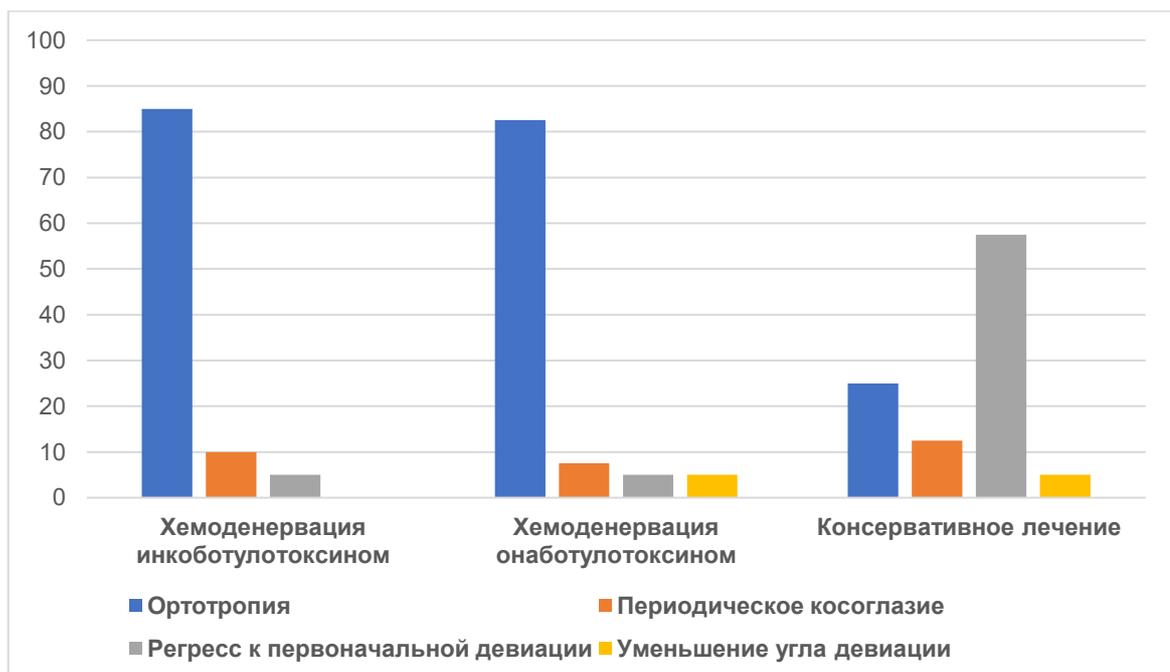


Рисунок 28 – Положение глаз пациентов в конце наблюдения

Таким образом, метод лечения косоглазия препаратом инкоботулотоксин А показал себя наиболее эффективным в исследовании.

Результаты лечения при угле косоглазия до 15°

Далее мы приводим результаты лечения в подгруппах с углом косоглазия до 15° (таблица 7).

Таблица 7. Эффективность исправления косоглазия при угле до 15°

Группа лечения	Результаты лечения	Ортотропия	Переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10°	Отсутствие динамики угла
Хемоденервация инкоботулотоксином А (всего 15 пациентов)		12 пациентов (80%)	2 пациента (13,33%)	1 пациент (6,67%)
Консервативное лечение (всего 27 пациентов)		9 пациентов (33,33%)	4 пациента (14,81%)	14 пациентов (51,84%)
Хемоденервация онаботулотоксином А (всего 15 пациентов)		12 пациентов (80%)	3 пациента (20%)	–

В подгруппе, где применялся препарат инкоботулотоксин А (15 пациентов) у 12 пациентов (80%) был достигнут целевой эффект – ортотропия.

У двоих пациентов (13,33%) произошёл переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10°. У 1 пациента (6,67%) инъекция ботулинического токсина малоэффективна, в течение 3 месяцев произошёл регресс к первоначальному углу косоглазия. Повторные инъекции были выполнены 4 из 15 детей (26,67%), из них 2 пациента достигли целевого эффекта; у 1 из 4 произошёл регресс к первоначальному углу, ещё у 1 произошёл переход в непостоянное косоглазие до 10°.

Результаты в контрольной подгруппе (консервативное лечение) (27 пациентов): у 9 пациентов (33,33%) был достигнут целевой эффект – ортотропия.

У 4 пациентов (14,81%) произошёл переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10° . У 14 пациентов (51,84%) консервативная терапия не привела к изменению изначального угла косоглазия.

В контрольной подгруппе, где применялся онаботулотоксин А (15 пациентов) у 12 пациентов (80%) был достигнут целевой эффект – ортотропия. У троих пациентов (20%) произошёл переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10° . Повторные инъекции (вторая инъекция) были выполнены 4 детям (26,67%), из них 2 пациента достигли целевого эффекта; у 2 детей произошёл переход в непостоянное косоглазие до 10° .

Функциональные результаты: мы отдаём себе отчет, что восстановление зрительных функций и бинокулярного зрения – сложный и долгосрочный процесс и поэтому отслеживание и анализ изменений показателей данных функций не является одной из основных целей нашего исследования, но мы не могли не исследовать их при осмотре ребёнка, если его возраст позволял сделать это. Показатели остроты зрения и характера зрения оценивались после лечения у детей, которые достигли 5-летнего возраста и при понимании пациентом методики тестирования. Максимально скорректированная острота зрения оценивалась в полной коррекции, дающей наибольшую остроту зрения.

Максимально скорректированная острота зрения в подгруппе, где применялся препарат инкоботулотоксин А представлена в таблице 8. Острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра в начале наблюдения составляла $0,61 \pm 0,21$, лучше видящего глаза составляла $0,67 \pm 0,23$. На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,66 \pm 0,24$, лучше видящего глаза составляла $0,75 \pm 0,22$. Заметен положительный клинический эффект по остроте зрения обоих глаз.

Острота зрения в контрольной подгруппе консервативного лечения хуже видящего глаза на момент осмотра в начале наблюдения составляла $0,61 \pm 0,22$, лучше видящего глаза составляла $0,74 \pm 0,21$ (таблица 8). На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза в среднем составляла $0,71 \pm 0,24$, лучше видящего глаза составляла $0,81 \pm 0,20$.

В подгруппе, где применялся препарат онаботулотоксин А, острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,55 \pm 0,28$, лучше видящего глаза составляла $0,64 \pm 0,23$. На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,64 \pm 0,23$, лучше видящего глаза составляла $0,70 \pm 0,22$.

Таблица 8. Максимально корригированная острота зрения при поступлении и в конце наблюдения

	Группа инкоботулотоксин А		Группа Консервативное л.		Группа онаботулотоксин А	
	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз
Острота зрения максимально корригированная						
При поступлении	$0,61 \pm 0,21$	$0,67 \pm 0,23$	$0,61 \pm 0,22$	$0,74 \pm 0,21$	$0,55 \pm 0,28$	$0,64 \pm 0,23$
В конце наблюдения	$0,66 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,22$	$0,71 \pm 0,24$	$0,81 \pm 0,20$	$0,64 \pm 0,23$	$0,70 \pm 0,22$

Характер зрения: среди пациентов, возраст которых позволял пройти тест на характер зрения в подгруппе использования препарата инкоботулотоксин А, бинокулярного зрения в конце наблюдения удалось добиться у 7 пациентов (70%) пациентов, одновременного характера зрения у 1 пациента, монокулярного альтернирующего у 1 пациента, монокулярного OS у 1 пациента. Перед первой хемоденервацией монокулярный характер зрения был у 4 пациентов, одновременный у 3 пациентов, у остальных пациентов тестирование провести не удалось из-за возраста пациента. После первой хемоденервации в период наблюдения 11 пациентов носили назначенную оптическую коррекцию, 2 пациентам проводили окклюзию, 9 пациентов ходили на аппаратное лечение (плеоптику и/или ортоптику/диплоптику). Таким образом, использование метода лечения косоглазия с помощью хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А в сочетании с другими методами терапии косоглазия позволяет достичь

правильного положения глаз, повысить остроту зрения и развить бинокулярные функции у ребёнка.

В подгруппе консервативного лечения в начале наблюдения – монокулярный характер зрения был у 6 пациентов, одновременный у 1 пациента, у остальных пациентов тестирование провести не удалось. Бинокулярное зрение в конце наблюдения отмечено только в 3 случаях, монокулярное в 5, одновременное – в 4. Таким образом, лечение косоглазия только консервативными методами оказывает положительное влияние на остроту зрения и слабopоложительное влияние на формирование бинокулярных функций ребёнка при сохранении косоглазия.

В подгруппе лечения косоглазия препаратом онаботулотоксин А после лечения бинокулярного зрения удалось добиться у 7 пациентов (63,64%), одновременного характера зрения у 1 пациента, монокулярного у 3 пациентов. Перед первой хемоденервацией монокулярный характер зрения был у 4 пациентов, у остальных пациентов тестирование провести не удалось. После первой хемоденервации в период наблюдения 14 пациентов носили назначенную оптическую коррекцию, 7 пациентов проводили окклюзию, 9 пациентов – аппаратное лечение: плеоптику и/или ортоптику/диплоптику.

Таким образом, был замечен положительный клинический эффект по остроте зрения обоих глаз, вероятно обусловленный правильным положением глаз. Эффективность лечения косоглазия с углами косоглазия до 15° сопоставима между лечением инкоботулотоксином А и препаратом онаботулотоксин А (по 80%). Консервативное лечение значительно уступало в эффективности устранения косоглазия методу хемоденервации (33,3%).

Результаты лечения при угле косоглазия 16-25°

В основной подгруппе, где применялся препарат инкоботулотоксин А (20 пациентов), у 18 пациентов (90%) (таблица 9) был достигнут целевой эффект – ортотропия. У 1 пациента (5%) произошёл переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением не более 10° , у другого пациента инъекции

ботулинического токсина показали низкую эффективность, после двух проведённых инъекций у него произошёл регресс к первоначальному углу косоглазия. Повторная инъекция была выполнена 9 детям из 20 (45%).

Таблица 9. Эффективность исправления косоглазия при угле 16-25°

Группы лечения	Результаты лечения	Ортотропия	Переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10°	Уменьшение угла постоянного косоглазия	Отсутствие динамики угла
Хемоденервация инкоботулотоксином А (всего 20 пациентов)		18 пациентов (90%)	1 пациент (5%)	–	1 пациент (5%)
Консервативное лечение (всего 13 пациентов)		1 пациент (7,69%)	1 пациента (7,69%)	2 пациента (15,38%)	9 пациентов (69,23%)
Хемоденервация онаботулотоксином А (всего 19 пациентов)		16 пациентов (84,21%)	3 пациентов (15,78%)	–	–

В контрольной подгруппе консервативного лечения (13 пациентов), у 1 пациентов (7,69%) был достигнут целевой эффект – ортотропия, у 1 пациента (7,69%) произошёл переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением не более 10°, у 2 пациентов (15,38%) произошло уменьшение постоянного угла косоглазия не менее чем на 10°. У 9 пациентов (69,23%) консервативная терапия не привела к изменению изначального угла косоглазия, из них 2 пациентам (15,38%) было приведено традиционное хирургическое лечение.

В контрольной подгруппе, где применялся препарат онаботулотоксин А (19 пациентов) у 16 пациентов (84,21%) был достигнут целевой эффект – ортотропия, у 3 пациентов (15,78%) инъекции ботулинического токсина показали низкую эффективность, произошёл регресс к первоначальному углу косоглазия. Повторные (вторая инъекция) были выполнены 6 детям (31,57%), из них 5 пациентов получили 2 инъекции, 1 пациент получил 3 инъекции.

Функциональные результаты: максимально корригированная острота зрения в подгруппе, где использовался препарат инкоботулотоксин А оценивалась на осмотре при поступлении и через 6 месяцев после проведения последней хемоденервации методом визометрии (таблица 10). Острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра в начале наблюдения составляла $0,56 \pm 0,23$, лучше видящего глаза составляла $0,65 \pm 0,21$. На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,69 \pm 0,26$, лучше видящего глаза составляла $0,72 \pm 0,23$. Был замечен положительный клинический эффект по остроте зрения обоих глаз в связи с уменьшением косоглазия и правильным положением глаз.

В подгруппе консервативного лечения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра в начале наблюдения составляла $0,65 \pm 0,26$, лучше видящего глаза составляла $0,85 \pm 0,18$ (таблица 10). На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,76 \pm 0,18$, лучше видящего глаза составляла $0,93 \pm 0,10$.

В подгруппе, где использовался препарат онаботулотоксин А, острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,50 \pm 0,25$, лучше видящего глаза составляла $0,55 \pm 0,24$. На контрольном осмотре в конце наблюдения острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,62 \pm 0,19$, лучше видящего глаза составляла $0,67 \pm 0,24$. Был замечен положительный клинический эффект по остроте зрения обоих глаз.

Таблица 10. Максимально корригированная острота зрения при поступлении и в конце наблюдения

Показатель	Группа инкоботулотоксин А		Группа Консервативное л.		Группа онаботулотоксин А	
	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз
Острота зрения максимально корригированная						
При поступлении	0,56±0,23	0,65±0,21	0,65±0,26	0,85±0,18	0,50±0,25	0,55±0,24
В конце наблюдения	0,69±0,26	0,73±0,23	0,76±0,18	0,93±0,10	0,62±0,19	0,67±0,24

Таким образом, отмечено улучшение зрительных функций после всех методов лечения в том числе и при использовании инкоботулотоксина А. Хотя само применение препарата не является прямой причиной успеха, устранение косоглазия оказывает положительное влияние на развитие зрительных функций.

Характер зрения пациентов в подгруппе, где был использован препарат инкоботулотоксин А, оценивался при условиях, описанных ранее. Перед первой хемоденервацией монокулярный характер зрения был – у 9 пациентов, одновременный у 1 пациента, у остальных пациентов тестирование провести не удалось. Бинокулярного зрения при осмотре в конце наблюдения удалось добиться у 5 пациентов, одновременного характера зрения – у 4 пациентов, монокулярного альтернирующего характера – у 2 пациентов. После первой хемоденервации в период наблюдения все пациенты носили назначенную оптическую коррекцию, 8 пациентов проводили окклюзию, 12 пациентов – аппаратное лечение (плеоптику и/или ортоптику/диплоптику). Таким образом, применение метода хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А совместно с другими методами лечения косоглазия

у детей позволило достичь правильного положения глаз – ортотропии, что возможно способствовало повышению остроты зрения и формированию бинокулярных функций у ребёнка.

В консервативной подгруппе в начале наблюдения – монокулярный характер зрения был – у 6 пациентов, одновременный у 1 пациента. Бинокулярного характера зрения при осмотре в конце наблюдения удалось добиться у 2 человек, одновременного – у 2 пациентов, монокулярного – у 3 пациентов. У остальных пациентов тестирование провести не удалось. Использование консервативных методов лечения косоглазия положительно повлияло на остроту зрения и в меньшей степени на формирование бинокулярного зрения у детей.

В подгруппе, где использовался препарат онаботулотоксин А, перед первой хемоденервацией монокулярный характер зрения был – у 2 пациентов, у остальных пациентов тестирование провести не удалось. При осмотре в конце наблюдения бинокулярного зрения удалось добиться у 6 пациентов, одновременного характера зрения – у 5 пациентов, монокулярного альтернирующего – у 1 пациента. После первой хемоденервации в период наблюдения 17 пациентам назначена оптическая коррекция, 6 пациентам проводили окклюзию, 3 пациентам – проводилось аппаратное лечение: плеоптику и/или ортоптику/диплоптику.

Таким образом, эффективность препаратов ботулинического токсина при лечении косоглазия с углом от 16° до 25° была сравнима с 1-ми подгруппами, где угол косоглазия был не более 15° , но одной инъекции инкоботулотоксина А и онаботулотоксина А не всегда было достаточно и приходилось чаще делать повторные инъекции – фактически каждому второму ребёнку.

Результаты лечения при угле косоглазия более 25°

В основной подгруппе, где использовался препарат инкоботулотоксин А (5 пациентов), у 4 из 5 пациентов (80%) (таблица 11) 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 проведённые 2 инъекции произошёл переход из постоянного в непостоянное косоглазие до 10° . Повторные инъекции в этой подгруппе были выполнены 3 детям (60,0%),

Данная подгруппа (пациенты с первоначальным углом девиации от 25°) в группе консервативного лечения отсутствовала, так как с таким углом косоглазия детей чаще направляют на хирургическое лечение.

Таблица 11. Эффективность исправления косоглазия при угле более 25°

Результаты лечения	Ортотропия	Переход в непостоянное косоглазие с периодическим отклонением до 10°	Уменьшение угла постоянного косоглазия	Отсутствие динамики угла
Группы лечения				
Хемоденервация инкоботулотоксином А (всего 5 пациентов)	4 пациента (80%)	1 пациент (20%)	–	–
Консервативное лечение	–	–	–	–
Хемоденервация онаботулотоксином А (всего 6 пациентов)	5 пациентов (83,33%)	–	1 пациент (16,67%)	–

В контрольной подгруппе лечения препаратом онаботулотоксин А (6 пациентов) у 5 пациентов (83,33%) был достигнут целевой эффект: у 3 пациентов после 1 инъекции, у 2 пациентов – после 2-ой инъекции.

У 1 пациента (16,67%) уменьшился постоянный угол косоглазия не менее чем на половину от первоначального значения (с 45° до 20° и с 55° до 15°), пациенту было проведено 3 инъекции.

Функциональные результаты: максимально корригированная острота зрения в подгруппе, где использовался препарат инкоботулотоксин А, оценивалась на осмотре при поступлении и через 6 месяцев после проведения последней

хемоденервации методом визометрии (таблица 12). Острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра составляла $0,47 \pm 0,03$, лучше видящего глаза составляла $0,75 \pm 0,21$. На контрольном осмотре острота зрения на хуже видящем глазу была $0,85 \pm 0,07$, на лучше видящем глазу $0,85 \pm 0,07$.

В подгруппе, где использовался препарат онаботулотоксин А, острота зрения хуже видящего глаза на момент осмотра в начале наблюдения составляла $0,51 \pm 0,23$, лучше видящего глаза составляла $0,63 \pm 0,29$. На контрольном осмотре в конце наблюдения острота хуже видящего глаза составляла $0,74 \pm 0,29$, лучше видящего глаза составляла $0,86 \pm 0,1$. Был замечен положительный клинический эффект по остроте зрения обоих глаз, после исправления положения глаз у детей с косоглазием.

Таблица 12. Максимально корригированная острота зрения при поступлении и в конце наблюдения

Показатель	Группа инкоботулотоксин А		Группа онаботулотоксин А	
	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз	Хуже видящий глаз	Лучше видящий глаз
Острота зрения максимально корригированная				
При поступлении	$0,47 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,23$	$0,63 \pm 0,29$
В конце наблюдения	$0,85 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,29$	$0,86 \pm 0,10$

Характер зрения: в подгруппе, где использовался препарат инкоботулотоксин А, у пациентов, у которых была возможность провести тест на характер зрения бинокулярного зрения перед первой хемоденервацией – одновременный характер зрения был у 1 пациента, у остальных пациентов тестирование провести не удалось. После первой хемоденервации в период наблюдения 4 пациента носили назначенную оптическую коррекцию, 3 пациентам

проводили окклюзию, 2 пациентам – проводилось аппаратное лечение: плеоптику и/или ортоптику/диплоптику. Бинокулярного зрения удалось добиться у 1 пациента (33%), одновременного характера зрения – у 2 пациентов (66,67%).

В подгруппе, где использовался препарат онаботулотоксин А, бинокулярного зрения в конце наблюдения удалось добиться у 2 пациентов (40%), одновременного характера зрения – у 1 пациента (20%) монокулярный характер был у 2 пациентов (40 %).

После первой хемоденервации в период наблюдения все пациенты носили назначенную оптическую коррекцию, 3 пациентам проводили окклюзию, 2 пациентам – проводилось аппаратное лечение (плеоптику и/или ортоптику/диплоптику).

Обсуждение эффективности метода хемоденервации и консервативного лечения при различных углах косоглазия

Таким образом, при больших углах косоглазия более 25° приходится делать большее количество инъекций на одного пациента (от 1 до 3, в среднем 1,8 инъекций на пациента). Однако, учитывая, что в нашем исследовании в подгруппах с наиболее большими углами косоглазия более 25° было малое количество больных, так как врачи-офтальмологи поликлиник направляют таких пациентов в основном на хирургическое лечение, сравнение эффективности которого с эффективностью метода хемоденервации не является задачей исследования. Для предотвращения развития больших углов косоглазия целесообразно проводить лечение с раннего возраста, в том числе и при малых углах косоглазия, что позволяет ботулинотерапия, которая успешно проводится в различных направлениях медицины с возраста 1 год и меньше. При этом консервативная терапия наиболее эффективна с 3-5 лет жизни ребёнка.

3.2. Поиск факторов повторной хемоденервации

Также был проведён поиск факторов, которые могут быть связаны с необходимостью проведения повторной инъекции после первой хемоденервации. Для этого мы поделили пациентов исследуемой группы препарата инкоботулотоксин А на две группы: пациенты, которым было достаточно 1-ой инъекции для достижения ортотропии – 22 пациентов (55%) и пациенты, которым для достижения ортотропии понадобились повторные инъекции, либо ортотропии добиться не удалось – 18 пациентов (45%). Сравнили следующие усредненные параметры в этих двух групп между собой: угол девиации перед лечением, возраст начала лечения, использованная доза (в ЕД), максимально корригируемая острота зрения, сферозэквивалент, величину рефракции цилиндра (таблица 13).

Таблица 13. Сравнимые параметры пациентов

Показатель	Группа	Достигн. эфф. 1 инъекц.	Понадобил. повт. инъекции	P-value
Угол девиации перед лечением (°).		18,72±9,07°	22,5±6,29°	0,045
Использованная доза (ЕД)		4,61±2,21	4,11±1,25	0,65
МКОЗ лучше вид. глаза		0,77±0,22	0,54±0,15	0,05
МКОЗ хуже вид. глаза		0,65±0,23	0,48±0,17	0,08
СЭ средний (Диоптрий)		+3.19±2,27	+2,32±1,68	0,12
Цилиндр модуль средний (Диоптрий)		1,01±0,62	1,03±0,74	0,74

Было выявлено, что самым значимым признаком, который связан с недостаточной эффективностью одной инъекции и необходимостью проведения повторных, является изначально бóльший угол девиации и острота зрения лучше видящего глаза. При сравнении данного показателя у группы, где для хемоденервации было недостаточно одной инъекции, с группой, где одной инъекции было достаточно, уровень значимости p составил $<0,045$ (рисунок 29).

Низкая острота зрения также может влиять на необходимость повторной инъекции – в группе с одной инъекцией острота зрения была выше (при этом уровень значимости p составил $<0,03$). Возраст на момент хемоденервации, примененная доза, показатели рефракции глаза меньше влияют на результат эффекта одной инъекции.

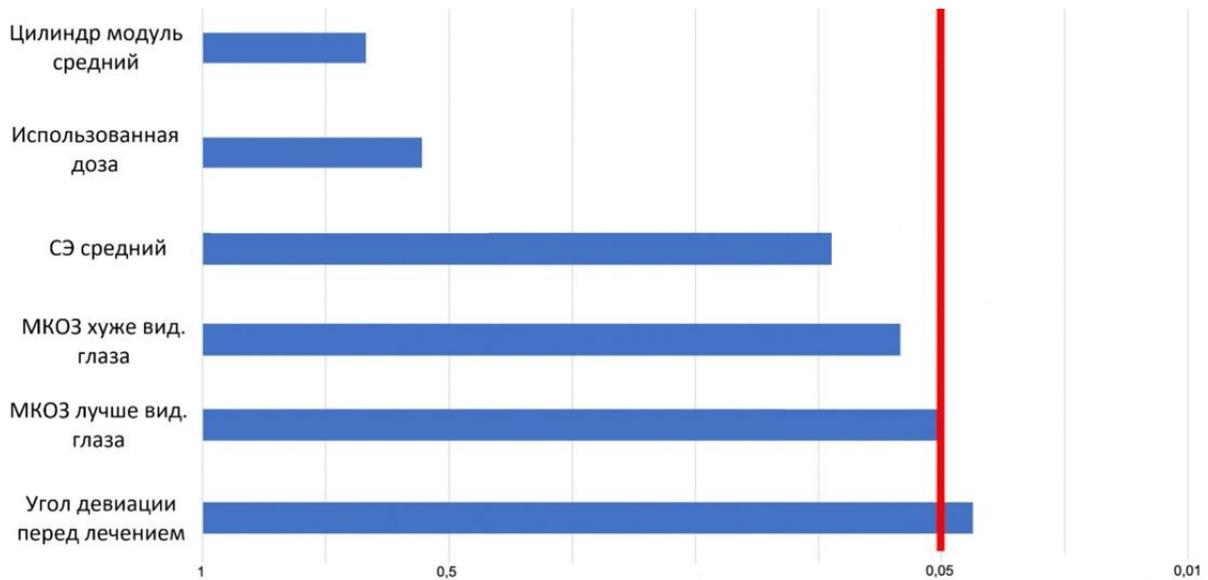


Рисунок 29 – Причины повторных инъекций после хемоденервации при косоглазии (значимое различие при $p \leq 0,05$)

3.3. Оценка реакции организма на хемоденервацию инкоботулотоксином А

Изучена реакция организма ребёнка на инъекции инкоботулотоксина А. Все пациенты находились под наблюдением педиатра, офтальмолога до и после инъекции. Исследование безопасности препарата также проходило по анкете, которая была разработана нами с учётом возможного влияния инкоботулотоксина А на состояние органа зрения и общее состояние ребёнка. Поэтому, помимо оценки локального статуса и показателей зрительных функций, были оценены аллергоanamнез и общее состояние ребёнка 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 оболочки (таблица 14). Учитывались данные

осмотра при поступлении и выписке, опроса пациента и его родителей до и после проведённой хемоденервации.

Таблица 14. 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: пуэрильное. Хрипы: нет	Дыхание через рот и нос: свободное, регулярное. Перкуторно легочный звук: ясный легочный. Аускультативно дыхание: пуэрильное 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

У детей, получавших инъекции инкоботулотоксина А, не было тяжёлых сопутствующих заболеваний. Аллергоанамнез был отягощен у 7 человек: у них проявляются аллергические реакции на некоторые лекарственные препараты и пищевые аллергены. При оценке общего состояния детей учитывались: средняя частота дыхательных движений в одну минуту; средняя частота сердечных сокращений в одну минуту; средняя температура тела (таблица 15).

Таблица 15. 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±0,17	102,00±10,27	23,73±2,50
После хемоденервации	36,52±0,16	100,07±10,25	23,35±3,10
$R_{\text{до-после}}$	0,58	0,32	0,15

После проведения хемоденервации инкоботулотоксином А и онаботулотоксином А общее состояние ребёнка не изменилось. У всех детей аппетит и сон были хорошими, сознание при поступлении и выписке было ясным, показатели пищеварительной и мочевыделительной систем без изменений. Температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений изменялись незначительно, уровень значимости различия $r_{\text{до-после}}$ по показателям температуры тела, ЧСС, ЧДД составил соответственно 0,58, 0,32 и 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, что доказывает безопасность его использования в детской офтальмологии.

3.4. 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 16), они все разрешились самостоятельно в срок менее чем за 2 месяца.

Таблица 16. 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%

В итоге, можно выделить 3 вида транзиторного эффекта (рисунок 30) при лечении косоглазия препаратами ботулинического токсина в «ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям»: птоз, гиперэффект, гипосфагма в месте введения.

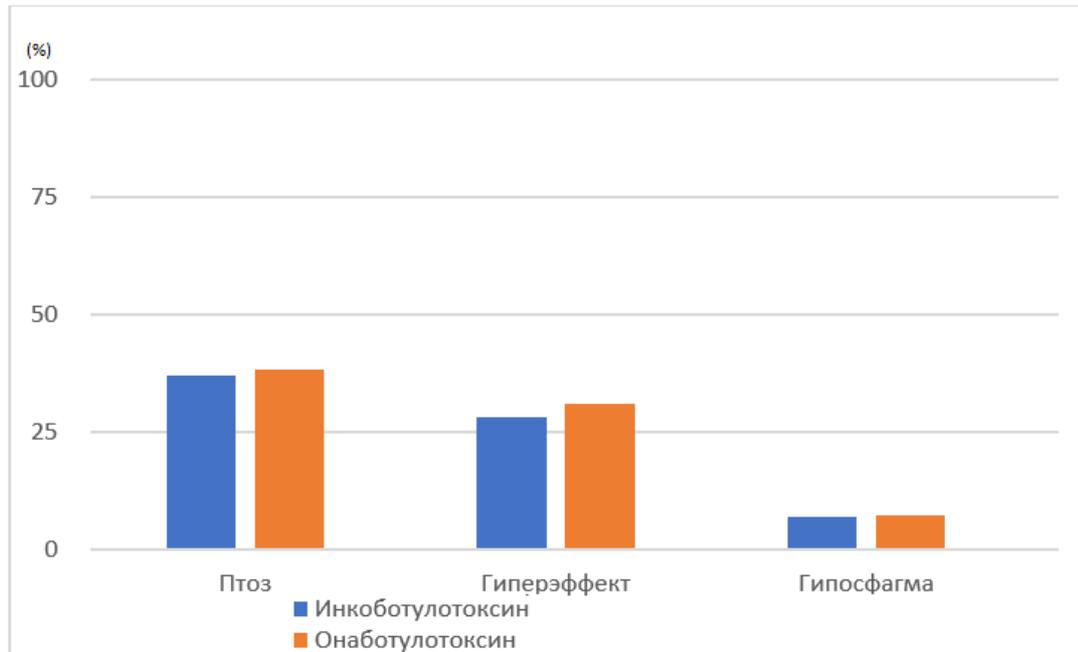


Рисунок 30 – Транзиторные эффекты и их частота

Субконъюнктивальное кровоизлияние (гипосфагма) – это кровоизлияние под конъюнктиву (рисунок 31), 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 онаботуло毒素ина А.



Рисунок 31 – Гипосфагма после проведения хемоденервации

Транзиторный птоз – это частичное опущение края верхнего века в послеоперационном периоде. Птоз исчезал без лечения. Длительность птоза не превышала 8 недель (рисунок 32).

После проведения инъекции инкоботулотоксином 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 онаботулотоксин А частота птоза составила 38,18% (21 из 55 хемоденерваций).



Рисунок 32 – А) пациент до хемоденервации Б) транзиторный птоз слева после хемоденервации

Также была проанализирована частота гиперэффекта – временного отклонения глаза при лечении косоглазия в противоположную сторону (рисунок

33). Данное состояние было временным и по нашим наблюдениям не снижало вероятность достижения целевого результата. Длительность гиперэффекта также не превышала 4 недель. В 71,92% случаях (при 41 хемоденервациях) препаратом инкоботулотоксин А гиперэффекта не было, в 28,07% случаях (при 16 хемоденервациях) гиперэффект был. В группе препарата онаботулотоксин А частота гиперэффекта составила 30,09% (17 случаев хемоденервации из 55).



Рисунок 33 – А) пациента до хемоденервации Б) гиперэффект справа после хемоденервации.

Гиперэффект мы расценивали как допустимое прогнозируемое транзиторное состояние в послеоперационном периоде, так как со временем у детей с зафиксированным гиперэффектом развивается более устойчивое правильное положение глаз.

3.4.1. Выявление и анализ факторов возникновения транзиторных эффектов

Мы предполагаем, что вероятность развития птоза и гиперэффекта была связана с величиной дозы препарата ботулинического токсина. Для проверки гипотезы данные пациентов и проведённых им хемоденерваций в основной группе, где использовался препарат инкоботулотоксин А, были дополнительно разделены на случаи, когда хемоденервация вызвала птоз и когда он отсутствовал. В 63,15% случаях птоз не наблюдался, в 36,84% случаях птоз был выявлен.

Средняя доза инкоботулотоксина А, когда птоза не было, составила $4,17 \pm 1,85$ ЕД, на один глаз. Минимальная доза, не вызвавшая птоз – 2 ЕД, максимальная – 8 ЕД. (рисунок 34).

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.

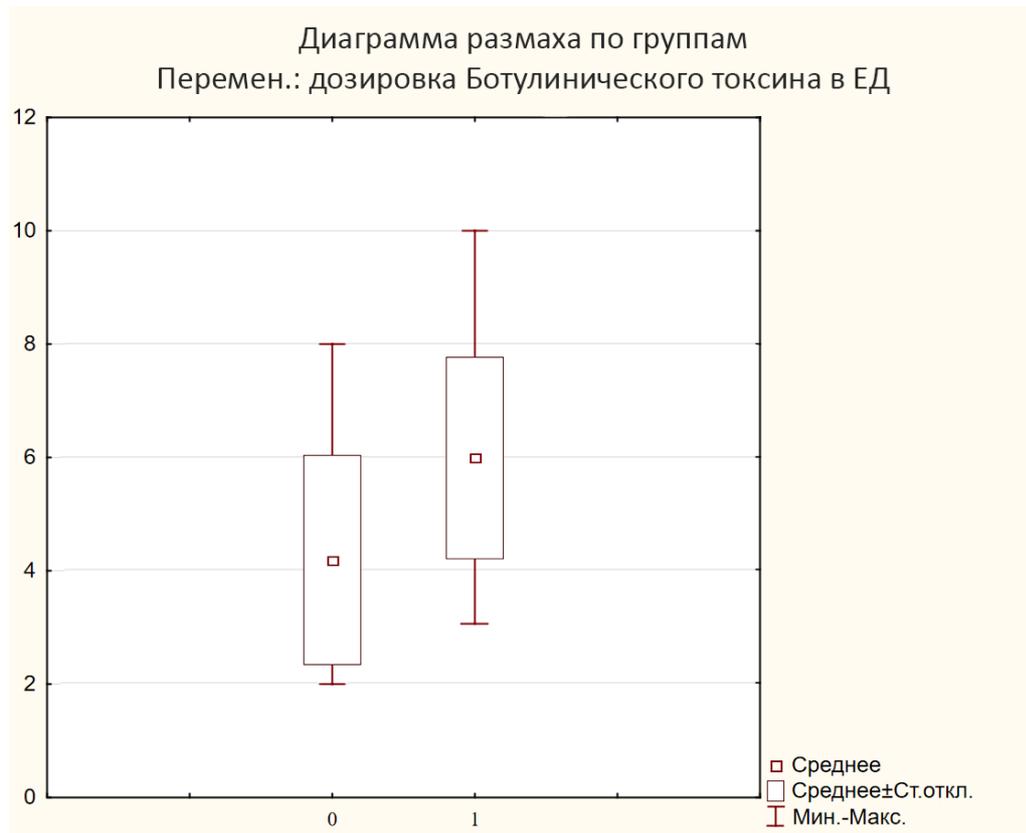


Рисунок 34 – Дозировки инъекций препарата инкоботулотоксин А, при которых птоз не наблюдался – 0/наблюдался – 1 ($p < 0,05$)

Имеется достоверная разница в большую сторону (полученное значение $p < 0,05$) в величине доз препарата у пациентов, у которых был наблюдался птоз по сравнению с теми, у кого птоз не наблюдался.

Аналогичным образом была проанализирована частота гиперэффекта. Гиперэффект – транзиторное отклонение глаза после хемоденервации в противоположную сторону, то есть переход сходящегося косоглазия в расходящееся. Данное состояние являлось временным и по нашим наблюдениям не

снижало вероятность достижения целевого результата. Для получения показателей частоты гиперэффекта также проанализировали все случаи хемоденервации. В 71,92% случаях гиперэффекта не было, в 28,07% случаях отмечен гиперэффект.

Было проведено сравнение доз инъекций инкоботулотоксина А, когда гиперэффект наблюдался или наоборот отсутствовал (рисунок 35).

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. (рисунок 35).

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.

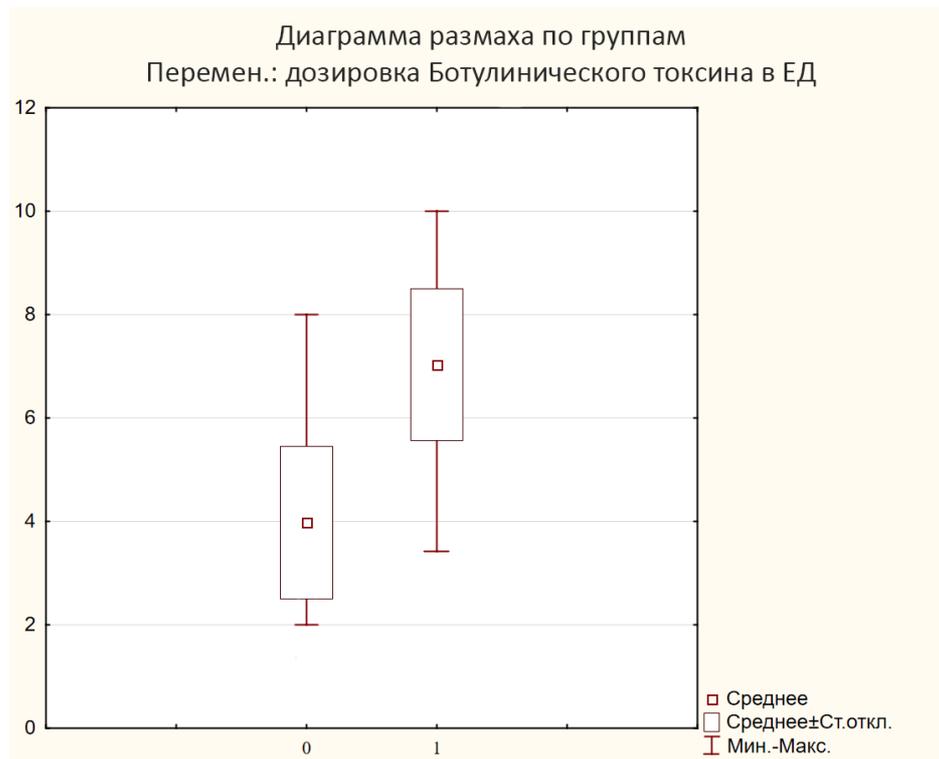


Рисунок 35 – Дозировки инъекций БТА, при которых гиперэффект не наблюдался/наблюдался ($p < 0,05$)

Имеется достоверная разница в большую сторону (полученное значение $p < 0,05$) в величине доз БТА у пациентов, у которых наблюдался гиперэффект по сравнению с теми, у кого гиперэффект не наблюдался.

Вероятность возникновения птоза и гиперэффекта напрямую зависела от величины дозировки ботулинического токсина, однако большой размах дозировок в обеих группах говорит о высоком значении индивидуальной чувствительности, техники введения препарата и, в итоге, сложности точного прогнозирования возникновения транзиторных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в нашей стране стандартом лечения косоглазия является многоступенчатый и ресурсоёмкий комплекс, включающий в себя консервативную терапию и хирургические вмешательства.

Хирургическое лечение у детей связано с рисками и травматичностью, поэтому часто отдается предпочтение терапевтическим методам лечения. Это затягивает и снижает эффективность терапии косоглазия. При этом наблюдается низкая приверженность детей к лечению. При назначении аппаратного лечения от ребёнка требуются понимание и выполнение процедур, что ограничивает время начала лечения до достижения возраста 3-5 лет. Ежедневное посещение кабинетов охраны зрения является утомительной нагрузкой для ребёнка и его родных. Курсы терапевтического лечения, проводимые по 2-4 недели несколько раз в год затягиваются на года. Но надежда на исцеление побуждает родных продолжать терапевтическое лечение. Наши исследования отметили низкую эффективность терапевтического лечения для устранения постоянного косоглазия. Устранить косоглазие с помощью консервативного лечения удалось только в 25% случаев, у 10 из 40 пациентов (средний угол в начале лечения: $15,73 \pm 3,91^\circ$, после проведённого лечения: $12,12 \pm 6,8^\circ$).

Благодаря появлению препаратов ботулинического токсина появились новые возможности в лечении косоглазия, что позволяет заменить травматичные хирургические манипуляции на глазодвигательных мышцах на хемоденервацию – инъекцию препарата ботулинического токсина.

К сожалению, в России подобные исследования в детской офтальмологии малочисленны, так как не было разрешения Минздрава РФ на лечение косоглазия у детей препаратами ботулотоксина. В последнее время возрос интерес к этому методу лечения, но возникла проблема со снабжением лечебных учреждений препаратами БТА. Это требует поиска новых препаратов данного класса для лечения косоглазия.

Наши исследования, проведённые впервые в России, показали, что препарат ботулотоксина инкоботулотоксин А является наиболее эффективным и доступным методом лечения косоглазия у детей. При оценке спустя 6 месяцев после последней инъекции препарата инкоботулотоксина А средний угол эздевиации резко уменьшился и составил $2,05 \pm 4,89^\circ$. Добиться ортотропии при помощи 1-ой инъекции инкоботулотоксина А удалось в 50% случаев. Повторные инъекции позволили получить правильное положение глаз у 34 из 40 пациентов (85%).

Было оценено влияние различных факторов на эффективность лечения инкоботулотоксином А: угол девиации перед лечением, возраст начала лечения, использованная доза в ЕД, максимально корригируемая острота зрения, величина рефракции в виде сферэквивалента. Было выявлено, что самым значимым признаком, которой связан с недостаточной эффективностью одной инъекции и необходимостью проведения повторных, является изначально больший угол девиации у пациентов. Разница величины углов статистически значима – уровень значимости p составил $<0,045$. Второй причиной, которая может влиять на эффект одной инъекции, является острота зрения обоих глаз. Для лучшего результата острота зрения обоих глаз должна быть более 0,5 ($p=0,05$). Возраст на момент хемоденервации, примененная доза, показатели рефракции глаза меньше влияют на результат проведения инъекции инкоботулотоксина А.

Также внимание было уделено проблеме определения тактики лечения: выбора операционного доступа к глазодвигательной мышце, определению оптимальной, персонифицированной дозы инкоботулотоксина А при лечении косоглазии у детей. Сегодня отсутствуют единые стандарты и дозировки, что негативно влияет на результативность использования ботулотоксина при косоглазии, частоту нежелательных транзиторных реакций. Исследователи отмечают прямую взаимосвязь дозы ботулинического токсина и величины клинического эффекта. В инструкции производителя наиболее распространённого препарата ботулотоксина А онаботулотоксина А предписывают изменять дозу в соответствии с углом косоглазия: при горизонтальном косоглазии до $\sim 10^\circ$ (менее 20 ПД) для первичной инъекции рекомендуется дозировка от 1,25 до 2,5 ЕД для

любой мышцы; при горизонтальном косоглазии от 10° до 25° (20-50 ПД): от 2,5 до 5 ЕД для любой мышцы [141, 149]. Вместе с тем при увеличении дозы растет и частота негативных транзиторных эффектов. При этом производитель уточняет, что приблизительно половине пациентов после первой инъекции препарата требуется его повторное введение в связи с возможным недостаточным клиническим ответом мышц на первую процедуру. Тогда возможно увеличение дозы препарата до двух раз. При этом максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. В инструкции сообщается, что при использовании рекомендованных производителем дозировок, препарат не был обнаружен в периферическом кровотоке. Данный факт подтверждается и нашими клиническими наблюдениями – отсутствовало генерализованное действие ботулинического токсина. Наблюдались только местные транзиторные эффекты и реакции. Таким образом, врач офтальмолог имеет лишь диапазон доз, не учитывающий возраст ребёнка и направление косоглазия.

В клинических исследованиях, упомянутых в литературном обзоре, при лечении детей с косоглазием младшего возраста (до 3 лет и менее) хорошо показали себя методики, используемые доктором Гурсой Х.: применялись инъекции ботулотоксина средней дозой 4,0 ЕД, эффективность составила 68%, и доктором Кампос Е.: использовалась доза 2,5-3 ЕД, эффективность составила 88% [119, 126]. В обоих исследованиях у пациентов из нежелательных реакций наблюдались только транзиторные эффекты. Осложнений, потребовавших дополнительного медицинского вмешательства, не было.

Имеется положительный опыт использования ботулотоксина при лечении косоглазия у детей и более старшего возраста (от 3 до 12 лет). Однако здесь подходы разных врачей сильно отличаются друг от друга: Ван М. Дж. с коллегами из-за отсутствия стандартизированных таблиц всем пациентам с возрастом от 3 до 10 лет использовал единую дозу 5 ЕД вне зависимости от возраста и угла косоглазия. Успешность лечения в его работе составила 81% [122]. Первооткрыватель метода доктор Алан Скотт использовал малые начальные дозы

ботулотоксина – от 1,0 до 2,5 ЕД в зависимости от возраста и угла косоглазия, с увеличением дозы повторной инъекции от первоначальной в 2 раза [137]. Эффективность такого подхода составила 65%. Доктор Ян Х.Г. в своей работе применял дозу от 6 до 12 ЕД, в среднем $8,5 \pm 2,5$ ЕД [120]. Во всех 3 исследованиях метод хемоденервации снова доказал свою безопасность – у пациентов отмечались только временные транзиторные реакции, без серьезных осложнений. Исходя из вышесказанного, оптимальная доза у детей старше 3 лет находится в интервале от 3 до 8 ЕД. Вышеперечисленные результаты учитывались при лечении косоглазия у детей в этом исследовании

Наше исследование также показало, что консервативное лечение, наиболее часто используемое при лечении косоглазия у детей, значительно уступает по эффективности методам хемоденервации препаратами онаботулотоксин А и инкоботулотоксин А. Эффективность лечения при использовании препарата инкоботулотоксин А составила 85% (34 из 40 пациентов), консервативного лечения 25% (10 из 40 пациентов) и лечения препаратом онаботулотоксин А 82,5% (33 из 40 пациентов). Эффект достигается при меньшей дозе инкоботулотоксина А. Восстановление ортотропии при использовании метода хемоденервации происходит в 2-3 раза эффективнее чем при консервативном лечении. Угол косоглазия наиболее активно устраняется при использовании препарата инкоботулотоксин А – так средний угол девиации в конце наблюдения составил $2,05 \pm 4,89^\circ$. При использовании препарата онаботулотоксин А угол отклонения составил $3,12 \pm 5,44^\circ$. После консервативного лечения средний угол отклонения составил $12,12 \pm 6,8^\circ$.

Таким образом, наши исследования подтвердили эффективность и безопасность применения инкоботулотоксина А, а также его преимущества, установленные фармакологами перед другими препаратами этого ряда. Отмечено, что инкоботулотоксин А – препарат с минимальной антигенной и белковой нагрузкой на организм, что снижает вероятность развития резистентности к повторному его введению.

Мы согласны с выводами, опубликованными в работе учёного Блюмель Й.: повторное введение инкоботулотоксина А, в отличие от повторных инъекций онаботулотоксина А и аботулотоксина А, не приводит к образованию нейтрализующих антител к препарату ботулинического токсина и снижению эффективности [115]. Это подтверждает анализ отчетов FDA о нежелательных явлениях, показавший, что частота снижения терапевтического эффекта при использовании инкоботулотоксина А была наименьшей среди препаратов БГА и составила 2,2%; тогда как при использовании препарата аботулотоксин А результат составил 9,2% и для препарата онаботулотоксин А 11,6% [156]. Мы также отметили в наших исследованиях отсутствие аллергических реакций у детей при использовании инкоботулотоксина А.

Инкоботулотоксин А выпускается в удобных для клинической практики дозировках и может длительно храниться при температуре до +25°C. В то время как препараты онаботулотоксин А и аботулотоксин А требуют строгого соблюдения температуры хранения от +2°C до +8°C.

По нашим данным, осложнений, потребовавших дополнительного медицинского вмешательства, не наблюдалось. Можно сделать вывод, что применение препаратов ботулинического токсина в лечении косоглазия при схожей эффективности имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными хирургическими техниками. Во всех вышеупомянутых исследованиях инъекции ботулинического токсина сопровождались только временными местными транзиторными состояниями, такими как птоз и временный гиперэффект, разрешившимися самостоятельно. Данный перспективный вид лечения в разы снижает травматичность лечения, значительно сокращает время пребывания пациента под общим наркозом: временные затраты на манипуляцию хемоденервация составляют до 15 минут, имеет схожие показатели эффективности (в среднем от 77,51% согласно литературе) с более травматичной традиционной хирургией, является менее трудоемким и затратным, имеет короткие сроки постоперационного восстановления.

Ввиду благоприятных фармакологических свойств препарата инкоботулотоксин А, создаются условия для проведения лечения косоглазия в раннем детстве у детей, в том числе с отягощенным аллергологическим анамнезом. Полученная в результате лечения ортотропия создаёт условия для развития бинокулярного зрения, что отмечено в наших исследованиях. Нетребовательность к условиям и температуре хранения, удобная расфасовка, отсутствие комплексообразующей белковой фракции делают удобным использование препарата в детской страбизмологии.

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 эзодевиации 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 $16-25^\circ$ 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 через определённые временные промежутки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А

кДа – килодальтон

МКОЗ – максимально корригируемая острота зрения

ПД – призмальная диоптрия

ЭМГ – электромиография

SNAP-25 – synaptosomal-associated protein, 25-kD – синаптосомальный белок-25

кДа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончарова, С. А. Функциональное лечение содружественного косоглазия / С. А. Гончарова Г. В. Пантелеев. – Луганск, 2002. – 225 с.
2. Louwagie, C. R. Is the incidence of infantile esotropia declining? : a population-based study from Olmsted County, Minnesota 1965 to 1994 / C. R. Louwagie, N. N. Diehl, A. E. Greenberg, B. G. Mohny // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 127. – №2. – P. 200-203.
3. Donnelly, U M. Horizontal strabismus worldwide what are the risk factors / U. M. Donnelly // Ophthalmic Epidemiol. – 2012. – №19(3). – P. 117-119.
4. Cotter, S. A. Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies / S. A. Cotter, R. Varma., K, Tarczy-Hornoch // Ophthalmology. – 2011. – №118(11). – P. 2251-2261.
5. Ефимова, Е. Л. Применение ботулинического токсина типа *a* в лечении пациентов с различными видами косоглазия / Е. Л. Ефимова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – №3. – С. 128-193.
6. Erichsen, J. T. Morphology and ultrastructure of medial rectus subgroup motoneurons in the macaque monkey / J. T. Erichsen, N. F. Wright, P. J. May // Comp Neurol. – 2014. – №522. – 626–641.
7. Spencer, R. F., McNeer K. W. Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alterations in orbital, singly innervated muscle fibers // R. F. Spencer, K. W. McNeer // Arch Ophthalmol. – 1987. – № 105. – P. 1703-1711.
8. Rayner, S. A. Botulinum toxin in childhood strabismus / S. A. Rayner, E. J. Hollick, J. P. Lee // Strabismus. – 1999. – №7. – P.103-111.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации: инструкция по медицинскому применению препарата Ксеомин. – URL:

https://medi.ru/docplus/kseomin_2396.pdf?ysclid=m17lni8bm3359374754

(дата обращения: 12.03.2024). – Текст: электронный.

10. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Клинические рекомендации. Косоглазие содружественное. – URL: https://oofd72.ru/upload/documents/14-Kosoglazie-sodruzhestvennoe-KR_110_Kosoglazie_sodruzhestvennoe.pdf (дата обращения: 12.03.2024). – Текст: электронный.
11. Аветисов, Э. С. Особенности содружественного косоглазия, возникающего с рождения / Э. С. Аветисов, Т. З. Хведелидзе // Вестник офтальмологии. – 2001. – №4. – С. 46-47.
12. Маглакелидзе, Н. М. Влияние хирургического этапа лечения на состояние аккомодационной способности и бинокулярные функции у пациентов с содружественным косоглазием / Н. М. Маглакелидзе // Вестник офтальмологии. – 2008. – №2. – С. 30-33
13. Dombrow, M. Rates of strabismus surgery in the United States: implications for manpower needs in pediatric ophthalmology / M. Dombrow, H. M. Engel // J. AAPOS. – 2007. – Vol. 11. – №4. – P. 330-335.
14. Greenberg, A. E. Incidence and types of childhood esotropia: a population-based study / A. E. Greenberg, B. G. Mohnney, N. N. Diehl, J. P. Burke // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – № 1. – P. 170-174.
15. Катаргина, Л. А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012-2013 гг.) / Л. А. Катаргина, Л. А. Михайлова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10 – № 1. – С. 5-10.
16. Al-Tamimi, E. R. A clinic-based study of refractive errors, strabismus, and amblyopia in pediatric age-group / E. R. Al-Tamimi, A. Shakeel, S. A. Yassin, S. I. Ali, U. A. Khan // J Family Community Medicine. – 2015. – Vol 3. – № 22. – P. 158

17. Heike, M. Amblyopieprävalenz in Deutschland / M. Heike, S. Fresenius, J. Lamparter, S. Pitz, N. Pfeiffer, H. Binder, P. Wild, A. Mirshahi // *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. – 2015. – Vol. 112. – P.338-344
18. Basic and clinical science course (bcsc), section 6: pediatric ophthalmology and strabismus // P. 15.
19. Michaelides, M. The genetics of strabismus // M. Michaelides, A. T. Moore // *J Med Genet*. – 2004. – №9. – P. 641-646.
20. Сидоренко, Е. И. Офтальмология: учебник // Е. И. Сидоренко. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 450 с.
21. Аветисов, С. Э. Зрительные функции и их коррекция у детей / С. Э. Аветисов, Т. П. Кащенко, А. М. Шамшинова. – М.: Медицина, 2005. – С. 80-92.
22. Аветисов, Э. С. Результаты и особенности лечения содружественного косоглазия у детей раннего возраста / Э. С. Аветисов, Т. П. Кащенко, М. М. Тарасцова // *Офтальмологический журнал*. – 1987. – №6. – С.325-326.
23. Тейлор, Т. Детская офтальмология // Т. Тейлор, К. Хойт. – М.: Издательство Панфилова, 2015. – 672 с.
24. Cumurcu, T, Cumurcu BE, Ozcan O, Demirel S, Duz C, Porgalı E, Doganay S. Social phobia and other psychiatric problems in children with strabismus // T. Cumurcu, B. E. Cumurcu, O. Ozcan O // *Ophthalmol*. – 2011. – №46(3). – P. 67-70.
25. Bez, Y. Adult strabismus and social phobia: a case-controlled study / Y. Bez, E. Coşkun, K. Erol, A. K. Cingu // *J AAPOS*. – 2009. – №13(3). – P. 249-52.
26. Mohney, B.G. Mental illness in young adults who had strabismus as children / B.G. Mohney, J. A. McKenzie, J. A. Capo, K. J. Nusz // *Pediatrics*. – 2008. – №122. – P. 1033-8.
27. Gunton, K. B. Impact of strabismus surgery on health-related quality of life in adults / K B. Gunton // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2014 Sep. – №25(5). – P. 406-10.

28. Estes, K. J. Effects of corrective strabismus surgery on social anxiety and self-consciousness in adults / K. J. Estes, R. K. Parrish, J. Sinacore, P. B. Mumby, J. F. McDonnell // J AAPOS. – 2020. – №24(5). – P. 280.
29. Рыков, С. А. Виды косоглазия и их классификация / С. А. Рыков, А. С. Сенякина А.С // Российская детская офтальмология. – 2013. – № 5. – С. 45.
30. Кански, Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход / Д. Кански. – М.: Логосфера, 2006. – С. 517–556.
31. Аклаева, Н. А. Диагностика и лечение содружественного косоглазия. Федеральные клинические рекомендации по офтальмологии // Н. А. Аклаева, А. В. Апаев, Г. Л. Губкина, О. В. Жукова О.В. и др. – М.: 2017. – 33 с.
32. Косоглазие: классификация, методы обследования и лечение: учебное пособие / Матросова Ю. В., Кутимова Е. Ю., Фабрикантов О. Л. и др. – Тамбов: Издательский дом «Державинский», 2022. – С. 3–10.
33. Попова, Н. А. Несодружественное косоглазие. Предложения по клинической классификации / Н. А. Попова // Вестник офтальмологии. – 2008. – №5. – С. 59-61.
34. Терещенко, А. В. Хирургическое лечение вертикального косоглазия. Часть 1. Классификация патологии, диагностика / А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, А. А. Выдрина // Вестник офтальмологии. – 2020. – №136(5). – С.142–148.
35. Burian, H. M. Accommodative esotropia. Classification and treatment / H. M. Burian // Int Ophthalmol Clin. – 1971. – №11(4). – P. 23-26.
36. MSD Manual Professional Edition. Pediatrics: Strabismus / MSD Manual. – URL: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/eye-defects-and-conditions-in-children/strabismus> (дата обращения: 13.06.2024). – Текст: свободный.

37. Аветисов, Э. С. Динамическая рефракция глаза и её основные понятия / Э. С. Аветисов, Ю. З. Розенблюм // Динамическая рефракция глаза в норме и при патологии. Сборник научных работ. – М., 1981. – С.73-84.
38. Катаргина, Л. А. Состояние рефракции у детей с ретинопатией недоношенных первых двух лет жизни / Л. А. Катаргина, Л. В. Коголева, И. Р. Мамакаева // Российский офтальмологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 25-28.
39. Катаргина, Л. А. Особенности рефракции у детей с ретинопатией недоношенных в дошкольном возрасте / Л. А. Катаргина, Л. В. Коголева, И. Р. Мамакаева // Современная оптометрия. – 2011. – № 2. – С. 15-18
40. Basic and Clinical Science Course. Sect. 6. Pediatric Ophthalmology and Strabismus 1997-1998. – San Francisco, 1998. – P. 259-265.
41. Cuppers, C. Amblyopiebehandlung. Grenzen und Möglichkeiten der pleoptischen / C. Cuppers, A. Bangerter // Therapie: Schielen, Stuttgart, 1961. – P. 27-28.
42. Stability of visual acuity in amblyopic patients after visual maturity// Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmology. – 1988. – Vol. 226. – P. 154-157.
43. Iwata, Y. Comparison between Amblyopia Treatment with Glasses Only and Combination of Glasses and Open-Type Binocular «Occlu-Pad» Device. Biomed Res Int. / Y. Iwata, T. Handa, H. Ishikawa, T. Goseki. – 2018. – P. 1-4.
44. Плисов, И. Л. Амблиопия: методы диагностики и лечения. Практические советы / И. Л. Плисов // Российская офтальмология онлайн. – 2011. – №2(4). – С.132-154.
45. Сомов, Е. Е. К вопросу об амблиопии, ее закономерностях и лечении / Е. Е. Сомов, Н. Е. Кононова // Российская детская офтальмология. – 2021. – №(2). – С. 15–21.
46. Хаценко, И. Е. Патогенез и описания амблиопии. Часть 1. Причины эволюции представлений / И. Е. Хаценко, Г. И. Рожкова, М. А. Грачева и др. // Российская детская офтальмология. – 2023. – № 3. – С. 83-90.

47. Fielberg, A., Complicance in amblyopia therapy: objective monitoring of occlusion / A. Fielberg, M. Irvin., R. Auld et al. // *British. J. Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 75. – №8. – P. 585-589.
48. Аветисов, Э.С. Содружественное косоглазие /Э.С. Аветисов. – М.: Медицина, 1977. – С.312.
49. Гончарова, С. А. Амблиопия / С. А. Гончарова, Г. В. Пантелеев, Е. И. Тырловая. – Луганск: Янтарь, 2006. – 255 с.
50. Курганова, О. В. Клинико-экономические аспекты диагностики аномалий рефракции у детей с содружественным косоглазием: дис... канд. мед. наук / О. В. Курганова. – Москва, 2018. – 145 с.
51. Селезнев, А. В. Эффективность комплексного лечения косоглазия и амблиопии у детей в условиях специализированного детского сада / А. В. Селезнев, Е. А. Вакурин, Т. Ф. Абрамова // *Вестник ИВГМА.* – 2009. – Том 14. – 76 с.
52. Руководство по эксплуатации: Аппарат лазерный офтальмотерапевтический для лечения методом стимуляции сетчатки амблиопии и других рефракционных заболеваний у детей и подростков «Спекл-М». – ООО НПП «Лазма». – 18 с.
53. Аубакирова, А. Ж. Рефлекторные методы лечения амблиопии / А. Ж Аубакирова, А. К. Раденко // *Офтальмол. журн.* – 1994. – №5. – С. 282-283
54. Об использовании гелий-неонового лазера в лечении амблиопии у детей / М. В. Гацу, Е. В. Пузанова, Т. Д. Платонова, А. И. Горбань. // *Вестник офтальмологии.* – 1990. – Т. 106, №2. – С. 19-21.
55. Джалилов, Э. С. Эффективность применения синоптофора в лечении косоглазия / Э. С. Джалилов, Ю. М. Шаакрамова // *Интернаука.* – 2020. – № 15-1(144). – С. 47-48.
56. Рабичев, Н. Э. Что препятствует лечению различных форм содружественного косоглазия? / Н. Э. Рабичев // *Рефракционные и*

- глазодвигательные нарушения: Труды международной конференции. – М., 2007. – С.64.
57. Кононова, Н.Е. Клиника и лечение детей дошкольного возраста с монолатеральным и альтернирующим содружественным косоглазием / Н.Е. Кононова, Е.Е. Сомов // // Российская детская офтальмология. – 2020. – №2. – С. 7–11.
58. Кащенко, Т. П. Бинокулярная зрительная система при содружественном косоглазии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 274 с.
59. Азнаурян, И. Э. Сравнение эффективности восстановления сенсорной фузии при лечении на синоптофоре и жидкокристаллическими очками детей с оперированным содружественным косоглазием / И. Э. Азнаурян, А. А. Шпак, В. О. Баласанян, Э. И. Азнаурян, С. Г. Агагулян // Офтальмология. 2023. – № 2. – С. 2-4.
60. Дубовская, Л. А. Комплексная терапия содружественного косоглазия у детей: методические рекомендации / Л. А. Дубовская, М. Р. Гусева, Е. Ю. Жильцова, С. Г. Матвеев и др. – М., 2002. – 22 с.
61. Ковалевская, И. С. Клинические особенности глазодвигательных нарушений у детей с ретинопатией недоношенных / И. С. Ковалевская и соавтор. // сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М. 2011. – С. 179-182.
62. Никифоров, А. С. Офтальмоневрология / А. С. Никифоров, М. Р. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 246-250.
63. Селезнев, А. В. Восстановление бинокулярных зрительных функций при содружественном косоглазии у детей с использованием вращающихся призм и динамических цветовых импульсов: дис. ...кан. мед. наук: 14.01.07 / А. В. Селезнев. – М., 2010. – С.11-20.
64. Селезнев, А. В. О методике восстановления фузионного рефлекса при косоглазии с помощью диплоптических упражнений / А. В. Селезнев, Е. А.

- Вакурин, Т. П. Кащенко, А. Е. Вакурина // Российская педиатрическая офтальмология. – 2009. – №4. – С. 39-42.
65. Хуснутдинова, Э. Г. Тактика лечения детей с аккомодационным, частично-аккомодационным и неаккомодационным косоглазием / Э. Г. Хуснутдинова // Точка зрения. Восток-запад. – 2015. – № 2. – С. 88-90.
66. Курочкин, В. Н. Применение призм Френеля в комплексном лечении содружественного косоглазия / В. Н. Курочкин, Т. В. Терехова, Ю. Д. Глумскова, Ю. И. Трилюдина, О. А. Шелихова // Офтальмология. – 2018. – 15(2). – С. 98-105.
67. Матросова, Ю. В. Наш опыт применения призматической коррекции в лечении детей с косоглазием / Ю. В. Матросова // Актуальные проблемы офтальмологии. – 2013. – №3. – С. 172.
68. Гладышева, Г. В. Призматическая коррекция остаточного или рецидивирующего косоглазия / Г.В. Гладышева, И. Л. Плисов // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 3. – С. 31-39.
69. Remy, C. Histoire de la chirurgie du strabisme (History of strabismus surgery) / C. Remy, P. Aracil // J Fr Ophtalmol. – 1984. – №7(6-7). – P:493-8.
70. Kolling, G. H. Editorial comment to Otto Albert von Pflugk's first description of graded strabismus surgery / G. H. Kolling // Strabismus. – 2008 Jul-Sep. – №16(3). – P. 93-4.
71. Almahmoudi, F. H. The use of one muscle recession for horizontal strabismus / F. H. Almahmoudi, M. Al Shamrani, A. M. Khan // Ophthalmol. – 2018. – №32(3). –P. 200-203.
72. Dadeya, S. Long-term results of unilateral lateral rectus recession in intermittent exotropia / S. Dadeya, J Kamlesh // Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2003. – №40. – P. 283-7.
73. Коровенков, Р. И. О первых операциях по поводу косоглазия / Р. И. Коровенков // Новое в офтальмологии. – 2022. – № 1. – С. 123-138.

74. Евтушенко, О. В. Применение тенотомии в лечении косоглазия у взрослых / О. В. Евтушенко, В. А. Евтушенко, Е. В. Дацко, Л. Н. Петросова // Федоровские чтения – 2011. – Раздел IX. Патология глазодвигательной системы и бинокулярного зрения.
75. Stephenson, S. Some recent developments in the surgical treatment of strabismus / S. Stephenson // The Lancet, Volume 166, Issue 4282. – 1905. – P. 880-883.
76. Jethani, J. Effect of bilateral superior oblique split lengthening on torsion / J. Jethani, K. Shah, S. Amin // Ophthalmol. – 2015. – №63(3). – P. 250-3.
77. Малиновская, Н. А. Особенности хирургического лечения синдрома Брауна у детей / Н. А. Малиновская, Е. В. Семенова, А. В. Тория и др. // Патология глазодвигательного аппарата. Амблиопия. – 2020. – № 3. – С. 107-108.
78. Kühne, J. Plication versus Resection in Horizontal Strabismus Surgery / J. Kühne, A. Palmowski-Wolfe // Klin Monbl Augenheilkd. – 2019. – №236(4). – P. 442-445.
79. Sonwani, P. Plication as an alternative to resection in horizontal strabismus: A randomized clinical trial / P. Sonwani, A. K. Amitava, A. A. Khan, S. Gupta, S. Grover, N. Kumari // Indian J Ophthalmol. – 2017. – №65(9). – P. 853-858.
80. Зотов, В. В. Наш опыт применения метода срединной дубликатуры в лечении косоглазия / В. В. Зотов, Н. А. Поздеева // Актуальные проблемы лечения косоглазия. Современная страбизмология. – 2010. – № 2. – С.18-23.
81. Harms, H. Über muskelvorlagerung / H. Harms // Klein. Monatsbl. Augenheilk. – 1949. – №115. – P. 319-324.
82. Dang, Y. Scleral penetrations and perforations in strabismus surgery and associated risk factors / Y. Dang, C. Racu, S. J. Isenberg // J AAPOS. – 2004. – №8. – P. 325-31.
83. Wan, M. J. Complications of strabismus surgery: incidence and risk factors / M. J. Wan, D. G. Hunter // Semin Ophthalmol. – 2014. Sep-Nov. – №29(5-6). – P. 421-8.

84. Bradbury, J. A. Severe complications of strabismus surgery / J. A. Bradbury, R. H. Taylor // J AAPOS. – 2013. – №17(1). – P. 59-63.
85. Olitsky, S. E. Complications of Strabismus Surgery / S. E. Olitsky, D. K. Coats // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2015. – №22(3). – P. 271-278.
86. Выдрина, А. А. Осложнения хирургии косоглазия / А. А. Выдрина, С. В. Исаев // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – №4(35). – С.241-242
87. France, T. D. Anterior segment ischemia syndrome following muscle surgery: The AAPO&S experience / T. D. France, J. W. Simon // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 1986. – №23(2). – P. 87–91
88. Saunders, R. A. Anterior segment ischemia syndrome following rectus muscle transposition / R. A. Saunders, G. S. Sandall // Am J. Ophthalmol. – 1982. – №93(1). – 34–3.
89. Kushner, B. J. The efficiency of strabismus surgery in adults: a review for primary care physicians / B. J. Kushner // Postgraduate Medical Journal. – 2011. – № 43. – P. 269–273.
90. Christiansen, S. P. Extraocular muscle force generation after ricin-mAb35 injection: Implications for strabismus treatment / S. P. Christiansen., B. A. Becker., P. A. Iaizzo, L. K. McLoon // J. AAPOS. – 2003. – Vol. 7. – №1. – P. 1-6.
91. Gomez de Liano, R. Toxina botulinica. Indicaciones generadas en el tratamiento de la patologia oculomotora / R. Gomez de Liano // Actualizacion en cirugia oflalmica pediatrica. –2000. – Parte 6. Estrabismo. – P. 35.
92. Артеменко, А. Р. Механизм действия ботулинического токсина типа А / А. Р. Артеменко и соавторы // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 1. – С. 65-69.
93. Scott, A. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery / A. Scott // Ophthalmology. – 1980. – №87(10). – P. 1044–1049.

94. Simpson, L. The life history of a botulinum toxin molecule / L. Simpson // *Toxicon*. – 2013. – №68. – C.40-59.
95. Dong, M. Sv2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin / M. Dong, F. Yeh., W. H. Tepp, C. Dean // *A. Science*. – 2006. – №312. P. 592–596.
96. Kocaelli, H. Ultrastructural evaluation of intramuscular applied botulinum toxin type A in striated muscles of rats / H. Kocaelli, M. Yaltirik, M. Ayhan, F. Aktar, B. Atalay // *Hippokratia*. – 2016. – №20(4). – P. 292-298.
97. Scott, A. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position / A. Scott // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. – 1994. – №31(2). – P.85-88.
98. Joyce, M. B. Treatment of recalcitrant idiopathic muscular torticollis in infants with botulinum toxin type a / M. B. Joyce, T. M. de Chalain // *J Craniofac Surg*. – 2005. – №2. – P.321-7.
99. Kowal, L. Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects / L. Kowal, E. Wong, C. Yahalom // *Disabil Rehabil*. – 2007. – №29 (23). – P. 1823-31.
100. Loftis, G. K. Anesthesia-induced neuronal apoptosis during synaptogenesis: a review of the literature / G. K. Loftis, S. B. Collins, M. McDowell // *AANA J*. – 2012. – №80(4). – P.291-298.
101. Perna, R. B. Prenatal and Perinatal Anesthesia and the Long-Term Cognitive Sequelae: A Review / R. B. Perna, A. R. Loughan, J. A. Le, J. Hertzka // *Applied Neuropsychology: Child*. – 2015. – №4(1). – P.65-71.
102. Noguchi, K. K. Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain / K. K. Noguchi, S. A. Johnson, G.A. Dissen // *British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – №119(3). – P. 524-531.
103. Escuder, Anna G. The Role of Botulinum Toxin in the Treatment of Strabismus / Anna G.Escuder, David G. Hunter // *Seminars in Ophthalmology*. – 2019. – №5 – 1-7.
104. Wang Y, Efficacy of initial dose botulinum toxin A injection in acute concomitant esotropia with different clinical characteristics. / Y. Wang, L. Lang, J. Zhang, L.

- Xu, J. Rong, K. Guo, L. Zhang, Z. Li, G. Zheng // *Chin Med J* – 2023. – №136. – P.18.
105. Alam M, Evaluation of the efficacy of botulinum toxin injection for the treatment of infantile esotropia. / M. Alam, S. Alshammari, S. Alobaisi, S. Alfreihi // *Saudi J Ophthalmol.* – 2023. – №37 – P. 107-110.
106. Biglan, A. W. Management of strabismus with botulinum A toxin / A. W. Biglan, R. A. Burnstein, G. L. Rogers, R. A. Saunders // *Ophthalmology.* – 1989. – №96. – P. 935.
107. Gomez de Liano, R. Inyeccion bimedial de toxine botulinica / R. Gomez de Liano, J. M. Rodriguez, C. Ogaliar, M. A. Zato // *Acta Estrabologica.* – 1991. – №19. – P. 71.
108. Ing, M. R. Botulinum alignment for congenital esotropia / M. R. Ing // *Ophthalmology.* – 1993. –№ 100. – P. 318.
109. McNeer, K. W. Observations on bilateral simultaneous botulinum toxin injection in infantile esotropia / K. W. McNeer, R. F. Spencer, M. G. Tucker J // *Pediatr Ophthalmol Strabismus.* – 1994. – №31. – P. 214.
110. McNeer, K. W. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children / K. W. McNeer, R. F. Spencer, M. G. Tucker // *J. Arch Ophthalmol.* – №115. – P. 1411.
111. Rayner, S. A. Botulinum toxin in childhood strabismus / S. A. Rayner, E. J. Hollick, J. P. Lee // *Strabismus.* – 1999. – № 7. – P. 103.
112. Nigam, P. K. Botulinum toxin / P. K. Nigam, A. Nigam // *Indian J Dermatol.* – 2010. – №55(1). – P.8–14.
113. Cliff, S. H. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study / S. H. Cliff, H. Judodihardjo, E. Eltringham // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – №7. – P. 50–54.
114. Costa, A. Comparative study of the diffusion of five botulinum toxins type-A in five dosages of use: are there differences amongst the commercially-available

- products? / A. Costa, E. S. Pegas Pereira, M. de Oliveira Pereira, F. B. Calixto dos Santos, R. Favaro // *Dermatol Online J.* – 2012. – №2. – P.15-18.
115. Blümel, J. Comparative antigenicity of three preparations of botulinum neurotoxin type A in the rabbit / J. Blümel, J. Frevert, A. Schwaier // *Neurotox Res.* – 2006. – №9. – P. 238.
116. Rzany, B. Long-term results for incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines / B. Rzany, T. C. Flynn, A. Schlöbe, M. Heinz, L. Harrington // *Dermatol Surg.* – 2013. – №39. – P. 95-103.
117. Carruthers, A. Multicenter, randomized, phase III study of a single dose of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines / A. Carruthers, J. Carruthers, W. P. et al. // *Dermatol Surg.* – 2013. – №39(4). – P. 551.
118. Батышева, Т. Т. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами / Т. Т. Батышева, А. Л. Куренков, С. С. Никитин и др. // *Методические рекомендации.* – М., 2011. – 34 с.
119. Gursoy, H. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia / H. Gursoy, H. Basmak, A. Sahin, N. Yildirim, Y. Aydin, E. Colak // *J AAPOS.* – 2012. – №16(3). – P. 269-273.
120. Yang, Hee Kyung & Kim. Botulinum toxin injection without electromyographic guidance in consecutive esotropia / Yang, Hee Kyung & Kim, Deok-Heon & Hwang, Jeong-Min // *PLOS ONE.* – 2020. – №15. – P. 27-31.
121. Speeg-Schatz, C. Gottenkiene ST o what extent may Botulinum toxin type A injections be an alternative choice to surgery in infantile esotropia? / C. Speeg-Schatz, P. Burgun, S. Gottenkiene // *Eur J Ophthalmol.* – 2017. №11. – P. 285–288.
122. Wan, M. J. Comparison of Botulinum Toxin With Surgery for the Treatment of Acute-Onset Comitant Esotropia in Children / M. J. Wan, I. S. Mantagos, A. S. Shah, M. Kazlas, D. G. Hunter // *Am J Ophthalmol.* – 2017. – №176. – P. 33-39.

123. Su, H. Comparison of Botulinum toxin type A with surgery for the treatment of intermittent exotropia in children / H. Su, J. Fu, X. Wu, A. Sun, B. Zhao, J. Hong // BMC Ophthalmol. – 2022 Feb 4. – №22(1). – P. 53.
124. Scott, A. B. Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis / A. B. Scott, S. P. Kraft // Ophthalmology. – 1985. – №92(5). – P.676–683.
125. Holmes, J. M. PEDIG: botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis / J. M. Holmes // J Aapos. –2000. –№4. – P.145–149.
126. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000 Nov-Dec;37(6):328-32;
127. Росельо Кесада, Н. М. Эффективность лечения содружественного косоглазия у детей с гиперметропией методом хемоденервации ботулиническим токсином типа А / Н. М. Росельо Кесада, Д. В. Мигель, И. А. Останина, В. С. Ча., Е. И. Сидоренко, Е.Е. Сидоренко // Российская детская офтальмология. –2021. – №1. – С. 17–22.
128. Останина, И. А. Применение ботулотоксина типа А у детей раннего возраста с глазодвигательными нарушениями / И. А. Останина, Е. Е. Сидоренко, Д. В. Мигель и др. // Российский педиатрический журнал. – 2021. – № 24(4). – С. 270.
129. Мигель, Д. В. Влияние величины угла косоглазия, возраста пациентов, дозировки препарата на эффективность лечения содружественного косоглазия у детей методом хемоденервации ботулиническим токсином типа А / Д. В. Мигель, Н. М. Росельо Кесада, Е. Е. Сидоренко, И. А. Останина, В. С. Ча, Е. И. Сидоренко // Russian Journal of Clinical Ophthalmology. – 2022. – №2. – С. 1-4.
130. Сидоренко, Е. И. Клинический случай применения ботулинического токсина типа А без гемагглютининового комплекса у пациента с редким типом нистагма (spasmus nutans) / Е. И. Сидоренко, И. А. Останина, Д. В.

- Мигель, Е. Е. Сидоренко // Российская клиническая офтальмология. – 2023. – №3. – С.30-33.
131. Трифаненкова, И. Г. Применение ботулотоксина типа А при лечении сходящегося косоглазия различной этиологии у детей / И. Г. Трифаненкова, А. В. Терещенко, А. А. Выдрин, М. С. Терещенкова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 3. – С. 31-39.
132. Жукова, О. В. Эффективность хемоденервации глазодвигательных мышц при лечении содружественного косоглазия у детей / О. В. Жукова, А. В. Золотарев. // Патология глазодвигательного аппарата. Амблиопия. – 2020. – № 4. – С. 16-21.
133. Плисов, И. Л. Клиническое обоснование создания индуцированного пареза экстраокулярных мышц – синергистов и антагонистов при лечении паралитического косоглазия: дис. на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / И. Л. Плисов. – М., 2006. – 167 с.
134. Rowe, F. J. Botulinum toxin for the treatment of strabismus / F. J. Rowe, C. P. Noonan // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – № 21. – P.51-56.
135. Couser, N. L. Botulinum toxin a treatment of consecutive esotropia in children / N. L. Couser, S. R. Lambert // Strabismus – 2012. Dec. – №20(4). – P. 158-61.
136. Lennerstrand, G. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications / G. Lennerstrand, O. A. Nordbø, S. Tian, B. Eriksson-Derouet, T. Ali // Acta Ophthalmol Scand. – 1998 Feb. – №76(1). – P. 27-7.
137. Magoon, E. H. Botulinum toxin chemo-denervation in infants and children: an alternative to incisional surgery / E. H. Magoon, A. B. Scott // J Pediat. – 1987. – №110. – P. 719-722.
138. Balkan, R. J. A five-year analysis of botulinum toxin type A injections: some unusual features / R. J. Balkan, T. Poole // Ann Ophthalmol. – 1991. – №23(9). – P. 326-333.

139. Escuder, A. G. The Role of Botulinum Toxin in the Treatment of Strabismus / A. G. Escuder, D. G. Hunter // *Semin Ophthalmol.* – 2019. – №34(4). – P. 198-204.
140. Leffler, C. T. Rates of Reoperation and Abnormal Binocularity Following Strabismus Surgery in Children / C. T. Leffler, K. Vaziri., S. G. Schwartz, K. M. Cavuoto., C. A. McKeown // *Am J Ophthalmol.* – 2016. – №162. – P. 159-166.
141. Ботокс инструкция по применению. – URL: https://medi.ru/instrukciya/botoks_18269/ (дата обращения: 20.09.2024). – Текст: электронный.
142. Aurore & Zanin, Aziz. Incobotulinum toxin A (Xeomin) injection in congenital and acquired strabismus: First results and side effects on 10 cases / Aziz, Aurore & Zanin, Elis & Benso, Corinne & Denis, Daniele. – URL: https://www.researchgate.net/publication/303763593_Incobotulinum_toxin_A_Xeomin (дата обращения: 15.07.2023). – Текст: электронный.
143. Терещенко, А. В. Ботулинотерапия в лечении остро возникшей эзотропии / А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, А. А. Выдрина // *Вестник офтальмологии.* – 2022. – №138(2). – С.31-36.
144. Зырянов, С. К. Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией / С. К. Зырянов, Д. Ю. Белоусов, А. Е. Чеберда // *Качественная клиническая практика.* – 2016. – № 2. – С. 8-11.
145. Ramos, V. F. Clinical Response to IncobotulinumtoxinA, after Demonstrated Loss of Clinical Response to OnabotulinumtoxinA and RimabotulininumtoxinB in a Patient with Musician's Dystonia / V. F. Ramos, B. I. Karp, C. Lungu, K. Alter, M. Hallett // *Mov Disord Clin Pract.* – 2014. – №1(4). – P. 383-385.
146. Rosenbaum, A.L. Costenbader Lecture. The efficacy of rectus muscle transposition surgery in esotropic Duane syndrome and VI nerve palsy / A. L. Rosenbaum // *J AAPOS.* – 2004. – №8(5). – P. 409-19.
147. Кутимова, Е. Ю. Сравнительный анализ результатов хирургии приобретенной содружественной горизонтальной девиации у взрослых / Е.

- Ю. Кутимова, В. Г. Кутимова, Е. А. Балабаева // Вестник российских университетов. Математика. – 2017. – №4. – С. 32-37.
148. Al Enezi, Mona H. Anterior segment ischemia in a young myopic following transposition surgery / Mona H Al Enezi, Adnan H Al Wayel // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2008. – №15(1). – P. 31-33.
149. Abbasoglu, O. E. Factors influencing success and dose-effect relation of botulinum A treatment / O. E. Abbasoglu, E. C. Sener, A. S. Sanac // Eye (Lond). – 1996. – №10 (Pt 3). – С. 385.
150. Alshamlan, F.T. The Efficacy of Dose Increments of Botulinum Toxin A in the Treatment of Childhood Esotropia / F. T. Alshamlan, H. A. Al Abdulhadi, M. M. Alwalmany, K. S. Alotaibi // Clin Ophthalmol. – 2021. – №12. – P. 113-120.
151. AlShamlan, F. T. Comparison of Dose Increments of Botulinum Toxin A with Surgery as Primary Treatment for Infantile Esotropia and Partially Accommodative Esotropia / F. T. AlShamlan, F. Alghazal // Clin Ophthalmol. – 2022 Aug. – №27. – P. 2843-2849
152. Highlights of prescribing information for BOTOX AbbVie inc. North Chicago, Illinois, U.S.A. – URL: https://www.rxabbvie.com/pdf/botox-cosmetic_pi.pdf. (дата обращения: 21.03.2024). – Текст: электронный.
153. Liu, M. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A / M. Liu, H.C. Lee, R.W. Hertle, A.C. Ho // American journal of ophthalmology. – №137(1). – P. 201
154. Solebo, A.L. Botulinum toxin chemodenervation for childhood strabismus in England: National and local patterns of practice / A.L. Solebo, A.M. Austin, M. Theodorou, C. Timms, J. Hancox, G.W. Adams // PLoS One. – 2018. – №13(6)
155. Gómez de Liaño R. The use of botulinum toxin in strabismus treatment / R. Gómez de Liaño // Journal of binocular vision and ocular motility. – 2019. – Т. 69. – №. 2. – P. 51-60.
156. Gómez de Liaño R., Sebastian J. M. R. Toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo: factores que influyen en el resultado / R. Gómez de Liaño, J.

Sebastian //Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. – 1993. – №. 2. – P. 61-66.

157. Kerscher, M. IncobotulinumtoxinA: A Highly Purified and Precisely Manufactured Botulinum Neurotoxin Type A / M. Kerscher, R. Wanitphakdeedecha, A. Almeida, M. Corey, J. Frevert // Journal of Drugs in Dermatology. – 2019. – №18. – P. 52-57.