



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 3/00 (2022.02); A61B 3/06 (2022.02); A61B 3/066 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021114798, 25.05.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.05.2021

Дата регистрации:
01.08.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.05.2021

(45) Опубликовано: 01.08.2022 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

111401, Москва, ул. 1-я Владимирская, 23, к. 3,
кв. 39, Рычковой С.И.

(72) Автор(ы):

Рычкова Светлана Игоревна (RU),
Лихванцева Вера Геннадьевна (RU),
Сандимиров Роман Игоревич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Рычкова Светлана Игоревна (RU),
Лихванцева Вера Геннадьевна (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2760085 C1, 22.11.2021. RU
2078532 C1, 10.05.1997. RU 2212183 C2,
20.09.2003. Бездетко П.А. и др. Физиология и
патология цветоощущения: метод. указ. для
слушателей курсов последипломного
образования и врачей-интернов. Харьков:
ХНМУ, 2015, 24с. Barton J. J. S. Disorders of
color and object recognition. Continuum: Lifelong
Learning in Neurology, (см. прод.)

(54) Способ выявления палочкового монохроматизма у детей

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к офтальмологии. Для определения палочкового монохроматизма ребенку предъявляют первый и второй тип тестовых изображений в виде силуэтных картинок на белом фоне с использованием цветовой модели HSL. В первый тип тестовых изображений входят четыре контрольные ахроматические картинки с L 20% и четыре тестовые картинки с цветовой характеристикой Н 180° - голубой, S 100% и L 20%. Во второй тип тестовых изображений входят четыре контрольные ахроматические картинки

с L 50% и четыре тестовые картинки с цветовой характеристикой Н 180° - голубой, S 100% и L 50%. При отсутствии способности различать силуэтные голубые тестовые картинки только в первом типе тестовых изображений определяют неполный палочковый монохроматизм. При отсутствии способности различать силуэтные голубые тестовые картинки в первом и втором типе тестовых изображений - полный палочковый монохроматизм. Изобретение упрощает выявление палочкового монохроматизма у детей младшего возраста. 4 пр., 1 ил.

(56) (продолжение):

16, 2001, 111-127. Berson E. L. et al. Color Plates to Help Identify Patients with Blue Cone Monochromatism. American Journal of Ophthalmology, 95(6), 1983, 741-747. Neitz M. et al. A new mass screening test for color-vision deficiencies in children. Color Research and Application, 2001; 26(S1): S239-S249.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 3/00 (2022.02); *A61B 3/06* (2022.02); *A61B 3/066* (2022.02)(21)(22) Application: **2021114798, 25.05.2021**(24) Effective date for property rights:
25.05.2021Registration date:
01.08.2022

Priority:

(22) Date of filing: **25.05.2021**(45) Date of publication: **01.08.2022** Bull. № 22

Mail address:

**111401, Moskva, ul. 1-ya Vladimirskaya, 23, k. 3,
kv. 39, Rychkovo S.I.**

(72) Inventor(s):

**Rychkova Svetlana Igorevna (RU),
Likhvantseva Vera Gennadevna (RU),
Sandimirov Roman Igorevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Rychkova Svetlana Igorevna (RU),
Likhvantseva Vera Gennadevna (RU)**(54) **METHOD FOR IDENTIFYING ROD MONOCHROMATISM IN CHILDREN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, namely, to ophthalmology. In order to identify rod monochromatism, the child is presented with test images of the first and second types in the form of silhouette images against a white background using the HSL colour model. The first type of test images includes four reference achromatic images with L 20% and four test images with the colour characteristic H 180° - blue, S 100% and L 20%. The second type of test images includes four reference achromatic images with L 50% and four test images

with the colour characteristic H 180° - blue, S 100% and L 50%. If the child is unable to differentiate between blue silhouette test images only in test images of the first type, incomplete rod monochromatism is identified. If the child is unable to differentiate between blue silhouette test images in test images of the first and second types, complete rod monochromatism is identified.

EFFECT: invention facilitates the identification of rod monochromatism in young children.

1 cl, 4 ex, 1 dwg

RU 2 777 211 C1

RU 2 777 211 C1

Предлагаемое изобретение относится к офтальмологии и предназначено для выявления палочкового монохроматизма у детей.

Палочковый монохроматизм (achromatopsia (АСНМ)) - аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, выражающееся в полной или неполной дисфункции колбочковой системы. Характерной особенностью ахроматопсии является выраженная патология цветоощущения вплоть до его отсутствия. Зрительные функции осуществляются при этом в основном за счет палочковой системы (Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей / Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшиновой. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 872 с.; Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Способ диагностики ахроматопсии // Патент RU 2444977 C2 (20.03.2012)).

Частота встречаемости заболевания 1:30000 (Hirji N., et al. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Ophthalmic Genet. 2018, 39: 149-57. doi: 10.1080/13816810.2017.1418389). Причиной его считают мутации (биаллельные патогенные варианты) в 6 генах (ATF6, CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C и PDE6H). При этом наиболее распространенными являются мутации в гене CNGB3 (в 40-50% случаев АСНМ) (Abeijon Martinez S. A Review of Achromatopsia. Trends in Ophthalmology Open Access Journal 3(1) - 2020. TOOAJ.MS.ID.000154. Doi: 10.32474/TOOAJ.2020.03.000154).

Гистологические изменения сетчатки характеризуются уменьшенным количеством колбочек и/или их аномальным строением (содержанием в наружных сегментах родопсина вместо йодопсина, смещением ядра, неправильной формой и размерами клеток, наличием PAS-позитивных гранул).

Типичными клиническими проявлениями данного заболевания являются: начало заболевания с рождения, сниженная стационарная острота зрения в пределах 0,05-0,3 (достигая максимальных значений в мезопических и скотопических условиях), умеренная светобоязнь, маятникообразный нистагм (может уменьшаться и даже исчезать в скотопических условиях), замедленная реакция зрачков на свет, неразличение цветов. Характерно значительное сужение или отсутствие поля зрения на цветовые стимулы. В некоторых случаях выявляется центральная скотома, но при выраженном нистагме определить ее довольно трудно. Глазное дно может быть без видимой патологии, в некоторых случаях может наблюдаться сглаженность или отсутствие фовеальных рефлексов, небольшая диспигментация в макулярной области, побледнение диска зрительного нерва (Иванова М.Е. и др. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13(1): 12-22. Doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22).

Дифференцировать АСНМ с такими заболеваниями как частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) и глазной альбинизм в амбулаторных условиях затруднительно, так как эти заболевания имеют сходные клинические проявления: низкая острота зрения, нистагм, побледнения диска зрительного нерва, сглаженность макулярных рефлексов. Кроме того, нарушения цветового зрения часто выявляются при ЧАЗН, а фотофобия наблюдается при глазном альбинизме. В то же время раннее выявление заболевания необходимо для своевременного направления на дополнительное обследование, назначения специальной оптической коррекции с использованием светофильтров, учета патологии цветового зрения в организации повседневной жизни ребенка и проведении учебных занятий в дошкольных и школьных учреждениях.

В диагностике АСНМ используют объективные и субъективные методы. К объективным методам относятся генетический анализ, ОСТ (характерно локальное

разрежение наружного сегмента фоторецепторов в макулярной зоне, искажение макулярного интерфейса) и электрофизиологические исследования (Иванова М.Е. и др. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13(1): 12-22. Doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22; Rosenberg T. et al. Old Mystery Solved: Achromatopsia, the Fuur Genealogy in Retrospective. Ann Case Report. 2021; 6: 628. DOI: 10.29011/2574-7754.100628). При этом электроретинография на сегодняшний день является наиболее широко используемым методом, позволяющим дифференцировать ахроматопсию от других видов патологии глазного дна (Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Способ диагностики ахроматопсии // Патент RU 2444977 C2 (20.03.2012); Schallhorn C.S. et al. Electronegative electroretinogram in achromatopsia. Retinal Cases & Brief Report. 2018, 12(2): 143-148. Doi: 10.1097/ICB.0000000000000451). Объективные методы исследования наиболее точны и информативны, но требуют специального оборудования (ОСТ и ЭРГ) и лабораторных исследований (молекулярно-генетический метод).

Субъективные методы, используемые для оценки цветовосприятия включают полихроматические таблицы Рабкина Е.Б., Юстовой Е.Н., Ишихара и др.; 15-, 32- и 100-оттеночные панельные тесты Фансворта, аномалоскопия (Рабкин Е.Б. Полихроматические таблицы для исследования цветоощущения. - М.: Медицина, 1971. - 72 с.; Юстова Е.Н. и др. Набор таблиц для испытания цветового зрения // Патент RU 2078532 C1 (10.05.1997); Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. - М.: Медицина, 1999; Abeijon Martinez S. A Review of Achromatopsia. Trends in Ophthalmology Open Access Journal 3(1) - 2020. TOOAJ.MS.ID.000154. Doi: 10.32474/TOOAJ.2020.03.000154). Известны также способы оценки цветового зрения у детей по критической частоте слияния мельканий (Рогатина Е.В. и др. Критическая частота слияния мельканий в дифференциальной диагностике патологии зрительного анализатора у детей. Вестник офтальмологии. - 1997. - Т. 113. - №6. - С. 20-22; Голубцов К.В. и др. Компьютерная система для диагностики нарушения цветоощущения у маленьких детей // Патент RU 90667 U1 (20.01.2010)).

Табличные и панельные тесты являются наиболее простыми для оценки цветового зрения в амбулаторных условиях, не требуя сложного оборудования. Между тем, исследование цветового зрения у детей с АСНМ представляет значительные трудности. Пациенты с АСНМ различают цвета по степени их светлоты, и по мере накопления жизненного опыта они учатся правильно называть цвета знакомых объектов (апельсин оранжевый, елка зеленая, клубника красная и т.д.). Поэтому в некоторых случаях дефект цветового зрения может быть незаметен для окружающих, а иногда и для самого пациента (Abeijon Martinez S. A Review of Achromatopsia. Trends in Ophthalmology Open Access Journal 3(1) - 2020. TOOAJ.MS.ID.000154. Doi: 10.32474/TOOAJ.2020.03.000154). В полихроматических таблицах пациенты с АСНМ, благодаря хорошей способности ориентироваться по светлоте, довольно успешно справляются с задачей различения фигуры из фона в большинстве тестовых изображений такого типа. Например, пациент видит цифру «5», состоящую из красных кружков, на фоне зеленых кружков в таблице Е.Б. Рабкина, ориентируясь по контрасту светлоты (красные кружки воспринимаются при этой патологии более темными, а зеленые более светлыми). С другой стороны, различение «скрытых» изображений в полихроматических таблицах требует не только способности к цветоразличению, но и способности к категоризации изображений (цифр, геометрических фигур), что может вызывать трудности у некоторых пациентов (Максимов П.В. и др. Алгоритм имитации зрения дихроматов и его применение для выявления аномалий цветовосприятия. Сенсорные системы. 2019, 33(3): 181-196). Для

детей с офтальмопатологией и возможными неврологическими нарушениями это может оказаться особенно затруднительным.

Ближайшим аналогом предлагаемого способа является способ того же назначения, при котором используют пороговые таблицы, разработанные Е.Н. Юстовой с соавторами для определения порогов цветоразличения (Юстова Е.Н. и др. Набор таблиц для испытания цветового зрения. Патент RU 2078532 C1 (10.05.1997)). С помощью этих таблиц определяют способность пациента уловить минимальные различия в тонах двух цветов, занимающих более или менее близкие позиции в цветовом круге. В набор включено 12 таблиц: по 4 для исследования функции красного и зеленого типов колбочек, 3 - для синего и 1 - контрольная для исключения симуляции. Таким образом, предусмотрена трехступенчатая оценка цветослабости каждого типа колбочек, а для красного и зеленого - тест на цветослепоту.

Недостатками способа при обследовании детей являются: 1) трудности с определением формы геометрических фигур, состоящих из отдельных квадратов, у детей младшего школьного возраста в связи с еще недостаточно развитым пространственным анализом (особенно у детей с офтальмопатологией); 2) пациенты с АСНМ могут хорошо различать соседние по спектру тона по светлоте и правильно показывать «разрыв» в фигуре, несмотря на ахроматопию (ложноотрицательный результат); 3) пациенты с менее тяжелыми нарушениями цветового зрения (аномальной трихромазией или дихромазией) могут не справляться с тестами (ложноположительный результат). Таким образом, данные особенности могут приводить к ошибкам в интерпретации результатов и делают способ недостаточно эффективным для выявления АСНМ.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка доступного, простого и эффективного способа выявления палочкового монохроматизма (АСНМ) у детей.

Техническим результатом предлагаемого способа является эффективное выявление АСНМ у детей младшего возраста с помощью скринингового метода.

Технический результат достигается за счет предъявления детям хроматических голубых (тестовых) и серых (контрольных) силуэтных картинок на белом фоне с определенными цветовыми характеристиками.

Способ основан на физиологических различиях колбочковой и палочковой систем фоторецепторов сетчатки. Классическая трехкомпонентная теория цветового зрения основана на том, что в трех различных типах колбочек («красных», «зеленых» и «синих») содержится зрительный пигмент йодопсин с различными показателями поглощения света. У «красных» R(L)-колбочек он максимально адсорбирует спектральные лучи с длиной волны около 567 нм, у «зеленых» G(M)-колбочек - 558 нм, у «синих» B(S)-колбочек - 448 нм (максимальная чувствительность при 440 нм, 10% колбочек). В отличие от колбочек, палочки содержат фотопигмент родопсин с максимальным поглощением световых лучей в сине-зеленой части спектра электромагнитного светового излучения (с длиной волны 505-510 нм). Кроме того, в сетчатке обнаружены особые светочувствительные ганглионарные клетки, содержащие светочувствительный пигмент меланопсин. Считают, что они напрямую возбуждаются под действием света даже без участия палочек и колбочек. Нервные импульсы от этих ганглионарных клеток идут от сетчатки к гипоталамусу тремя разными путями, обеспечивая световое управление циркадными ритмами, а также участвуют в обеспечении реакции зрачка на свет (Brown T.M. et al. Melanopsin Contributions to Irradiance Coding in the Thalamo-Cortical Visual System. PLoS Biol. 2010, 8(12): e1000558. doi:10.1371/journal.pbio.1000558).

Таким образом, при отсутствии или значительно сниженном количестве нормально функционирующих колбочек, ведущую роль в работе зрительной системы берут на

себя палочки, патологически измененные колбочки, содержащие родопсин, а также, в некоторой степени, светочувствительные ганглионарные клетки. В результате этого рецепторы сетчатки у пациентов с АСНМ наиболее чувствительны как к белому свету, так и к сине-зеленой (голубой) части спектра.

5 Силуэтные картинки для детей представляют собой простые изображения знакомых детям объектов, что позволяет использовать их в том числе у детей младшего возраста (<https://dioptria555.ru/product/jekrannyj-proektor-znakov-191>).

10 Характеристики цветов используют в известном формате HLS, в котором H (Hue) обозначает - цветовой тон (в градусах в соответствии со спектральным кругом), S (Saturate) - насыщенность (в процентах), L (Lightness) - светлота или яркость (в процентах) (<https://html5book.ru/>; https://en.wikipedia.org/wiki/HSL_and_HSV).

Мы предлагаем в способе определения палочкового монохроматизма у детей использовать два типа теста, первый из них позволяет выявлять наличие или отсутствие неполного АСНМ, второй - полного АСНМ.

15 Тест №1 содержит на белом фоне четыре контрольные ахроматические (серые) силуэтные картинки с яркостью L 20% в верхнем ряду и четыре тестовые хроматические картинки с цветовыми характеристиками (H 180° (голубой), S 100%, L 20%) в нижнем ряду.

20 Тест №2 содержит на белом фоне четыре контрольные ахроматические (серые) силуэтные картинки с яркостью L 50% в верхнем ряду и четыре тестовые хроматические картинки с цветовыми характеристиками (H 180° (голубой), S 100%, L 50%) в нижнем ряду.

Задачей обследуемого является найти и показать в нижнем ряду тестовые картинки, соответствующие контрольным картинкам верхнего ряда. Критериальной величиной яркости, определяющей наличие/отсутствие неполного АСНМ является L 20% (в тесте №1). Полный АСНМ характеризует отсутствие восприятия тестовых голубых картинок как при L 20%, так и при L 50% (в тесте №1 и в тесте №2, соответственно).

Способ иллюстрируют Фиг. 1: Тест №1, L 20%; Тест №2, L 50%.

30 В предложенном способе проводят исследование цветового зрения, как принято, в освещенном помещении, предъявляя используемые в тестах изображения на экране монитора, или в распечатанном на бумаге виде. Соответственно, при наличии у ребенка аметропии исследование проводят в условиях соответствующей оптической коррекции без светофильтров.

Способ осуществляют следующим образом.

35 Ребенку предъявляют первый и второй тип тестовых изображений в виде силуэтных картинок на белом фоне с использованием цветовой модели HSL, в каждый из которых входят по четыре контрольные ахроматические картинки с L 20% для первого типа, L 50% для второго типа и по четыре тестовые картинки с цветовой характеристикой H 180° - голубой, S 100% и L 20% для первого типа, L 50% для второго типа. При
40 отсутствии способности различать голубые тестовые картинки только в первом типе тестовых изображений определяют неполный палочковый монохроматизм, при отсутствии способности различать голубые тестовые картинки в первом и втором типе тестовых изображений - полный палочковый монохроматизм.

Пример 1.

45 Пациентка С.М. 8 лет.

Корригированная острота зрения: vis OD=0,08; vis OS=0,08. Рефракция - смешанный астигматизм. Умеренная светобоязнь. Маятниковобразный нистагм, уменьшающийся в мезопических условиях. Вторичное расходящееся альтернирующее косоглазие.

Состояние глазного дна обоих глаз - диск зрительного нерва немного монотонный, границы четкие; макулярные рефлексы сглажены; на периферии незначительная диспигментация без очаговой патологии; сосуды немного извиты.

При предъявлении тестов №1 и №2 - в обоих тестах различает все контрольные ахроматические картинки, но не различает тестовые голубые картинки.

Итоговым результатом исследования является предварительный диагноз «Полный палочковый монохроматизм». Для уточнения диагноза требуется направление пациента на дополнительное обследование - ОСТ, электрофизиологическое исследование, генетическое исследование.

10 Пример 2.

Пациент Г.М. 10 лет.

Корригированная острота зрения: vis OD=0,1; vis OS=0,15. Рефракция - миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм. Умеренная светобоязнь.

15 Маятникообразный нистагм, уменьшающийся в мезопических условиях. Вторичное расходящееся альтернирующее косоглазие.

Состояние глазного дна обоих глаз - диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, узкий миопический конус; макулярная зона без видимых изменений; на периферии незначительная диспигментация без очаговой патологии; сосуды немного извиты.

20 Тест №1 - различает все контрольные ахроматические картинки, но не различает тестовые голубые картинки.

Тест №2 - различает все контрольные ахроматические картинки и все тестовые голубые картинки.

25 Итоговым результатом исследования является предварительный диагноз «Неполный палочковый монохроматизм». Для уточнения диагноза требуется проведение дополнительного обследования - ОСТ, электрофизиологическое исследование, генетическое исследование.

Пример 3.

Пациент С.Д. 9 лет.

30 Корригированная острота зрения: vis OD=0,1; vis OS=0,1. Рефракция - гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм. Умеренная светобоязнь. Горизонтальный нистагм.

35 Состояние глазного дна обоих глаз - сетчатка светлая, диск зрительного нерва немного монотонный, границы четкие; макулярные рефлексы не выражены; периферия без очаговой патологии; сосуды без особенностей.

При предъявлении тестов №1 и №2 - в обоих тестах различает все контрольные ахроматические картинки и все тестовые голубые картинки.

Итоговым результатом исследования является предварительный диагноз «Глазной альбинизм», для уточнения которого требуется электрофизиологическое исследование.

40 Пример 4.

Пациент Р.Ш. 10 лет.

Корригированная острота зрения: vis OD=0,1; vis OS=0,1. Рефракция - простой гиперметропический астигматизм. Горизонтальный нистагм. Вторичное сходящееся альтернирующее косоглазие.

45 Состояние глазного дна обоих глаз - диск зрительного нерва бледный с височной стороны, границы четкие; макулярные рефлексы сглажены; периферия и сосуды без особенностей.

При предъявлении тестов №1 и №2 - в обоих тестах различает все контрольные

ахроматические картинки и все тестовые голубые картинки.

Итоговым результатом исследования является предварительный диагноз «Частичная атрофия зрительного нерва», для уточнения которого требуется электрофизиологическое исследование.

- 5 Таким образом, предложенный способ является простым и доступным компонентом комплексной системы обследования пациентов с патологией сетчатки и зрительного нерва, позволяющим даже на поликлиническом уровне выявлять полный и неполный палочковый монохроматизм, проводить предварительную дифференциальную диагностику с другими нарушениями цветовосприятия и определять тактику дальнейшего
- 10 обследования (необходимость проведения ОСТ, электрофизиологического и генетического исследований) для уточнения диагноза.

(57) Формула изобретения

- Способ определения палочкового монохроматизма у детей, отличающийся тем, что
- 15 ребенку предъявляют первый и второй тип тестовых изображений в виде силуэтных картинок на белом фоне с использованием цветовой модели HSL, в каждый из которых входят по четыре контрольные ахроматические картинки с L 20% для первого типа, L 50% для второго типа и по четыре тестовые картинки с цветовой характеристикой H 180° - голубой, S 100% и L 20% для первого типа, L 50% для второго типа, и при
- 20 отсутствии способности различать силуэтные голубые тестовые картинки только в первом типе тестовых изображений определяют неполный палочковый монохроматизм, при отсутствии способности различать силуэтные голубые тестовые картинки в первом и втором типе тестовых изображений - полный палочковый монохроматизм.

25

30

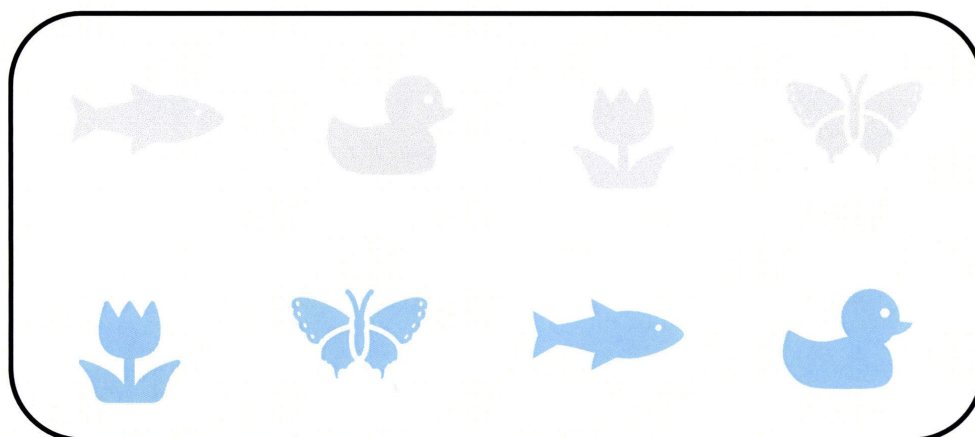
35

40

45

Фиг. 1

Тест №1



Тест №2

