

На правах рукописи

Веселов Алексей Александрович

**СКРИНИНГОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ
ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РИТМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.07 – глазные болезни

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Владивосток – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Мельников Валерий Яковлевич

доктор медицинских наук

Маккаева Сакинат Магомедовна

Официальные оппоненты:

Шелудченко Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением морфофункциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ глазных болезней» РАМН, г. Москва.

Кадыков Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 3 неврологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Защита диссертации состоится «10 апреля» 2014 года в «14» часов на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан «7 марта» 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Особенностью болезней глаз является то, что они часто служат причиной стойкой утраты работоспособности. За период с 1985 по 2006 гг. первичная инвалидность вследствие офтальмологической патологии в России увеличилась в 3 раза и составляет 3,5 на 10 тысяч населения (Либман Е.С., 1995 – 2006). Отмечено значительное увеличение инвалидности по зрению среди людей трудоспособного возраста, причиной которой являлись ишемические и нейродегенеративные заболевания глаз. Наибольшее медико-социальное значение среди них имеют ишемические оптические нейропатии, глаукома и травмы (Золотарев А.В., 2003). Результатом стала необходимость поиска маркеров нейродегенерации и малоинвазивных методов предиктивной диагностики, направленных на выявление заболеваний на самых ранних стадиях (Родин А.С., 2009; Bourne R.A., 2005). Соответственно возросли и требования к скрининговым методам диагностики, которые в свою очередь должны быть точными, неинвазивными и простыми в применении (Яблонская Л.Я., 2006). Наиболее подходящим в этом отношении является новый метод функционально-топической диагностики патологии внутренних органов на основе спектрального анализа ритмической активности головного мозга (Рыбченко А.А., Шабанова Г.А., 2006-2011) и разрабатываемый программный комплекс, представляющий собой частотную матрицу «множества функциональных состояний организма». Основное предназначение комплекса заключается в регистрации глобальной биоэлектрической активности (ГБА) мозга, с ее последующим спектральным анализом и выявлением на основе полученных данных признаков дисфункций различных органов и систем организма человека (Шабанов Г.А., 2005). По мнению разработчиков, основная доля ГБА мозга связана с восходящим потоком афферентации от фоновоактивных вегетативных рецепторов организма. Спектральный анализ помогает выявить патологические изменения в периферических и центральных звеньях вегетативной нервной системы (ВНС) при различных заболеваниях внутренних органов, определить спектрографические особенности каждой нозологии, что подтверждено многочисленными теоретическими и экспериментальными работами (Бурсиан А.В., 2008; Рыбченко А.А., Шабанов Г.А. 2006).

Цель исследования: Разработка диагностических критериев патологии зрительных нервов с возможностью использования их для скрининговой технологии на основе спектрального анализа ритмической активности головного мозга.

Задачи исследования

1. Выявить особенности ритмической активности головного мозга здоровых пациентов на фоне инстилляций офтальмологических вегетотропных препаратов.
2. Изучить закономерности данных спектрального анализа и устойчивых изменений ритмической активности мозга у пациентов с заболеваниями зрительных нервов в сравнении с практически здоровыми пациентами.
3. Разработать диагностические критерии скринингового обследования острой ишемической нейрооптикопатии по данным анализа ритмической активности мозга.
4. Разработать диагностические критерии транзиторной монокулярной слепоты.
5. Разработать диагностические критерии при хронической ишемической нейрооптикопатии по данным анализа ритмической активности мозга.
6. Разработать диагностические критерии при травматической оптической нейропатии по данным спектрограмм ритмической активности мозга.
7. Выявить корреляционную зависимость между показателями спектрограмм и данными принятых в офтальмологии методов оценки электропроводимости и глазного кровотока у пациентов исследуемых групп.
8. Разработать технологию скринингового обследования при патологии зрительных нервов с использованием частотной матрицы глобального ритма мозга.

Научная новизна

Впервые исследованы и выявлены закономерности устойчивых изменений спектра по данным анализа ритмической активности мозга при инстилляции офтальмологических вегетотропных препаратов в конъюнктивальные мешки глаз. Выявлено, что инстилляция «альфа1» - адреномиметика «фенилэфрин» 2,5% сопровождается увеличением на спектрограммах разности амплитуд огибающих спектр частотной функции F2-4 в диапазоне C7, Th1 и Th2 что соответствует центральным частотам 6,87; 7,28 и 7,5Гц. Действие М - холиноблокатора «тропикамид» 1% вызывает десинхронизацию частотной функции F6-4, в диапазонах C7, Th1 и Th2 что соответствует частотам 0,42; 0,45 и 0,47Гц.

Изучена частотная специфичность длительно текущих (устойчивых изменений) биоэлектрических процессов мозга у больных с патологией зрительных нервов. Установлено, что при острой передней ишемической нейрооптикопатии происходит увеличение разности амплитуд огибающих спектр полушарий функций F2-4 и F6-4, в диапазоне Th1, достигая значений 0,34 и 0,32 Ед соответственно, а так же в указанных функциях в диапазоне C7,

превышая «нормальные» показатели и достигая значений 0,35 и 0,31 Ед. Для задней ишемической оптической нейрооптикопатии характерно увеличение разности амплитуд F2-4 и F6-4 только в диапазоне Th1.

Определено, что наличие транзиторной монокулярной слепоты характеризуется десинхронизацией функций F2-4 в диапазоне C7, величина которой достигает средних значений 0,49 Ед. При этом при хронической ишемической нейрооптикопатии происходит десинхронизация функции F2-4 диапазона Th1 с разностью амплитуд спектрограмм достигающих средних значений 0,26 Ед с одновременным увеличением амплитуды правого и левого полушарий функции F7-4 до средних значений 0,97 и 0,98 Ед соответственно.

Доказано, что критерием травматической оптической нейропатии является увеличение разности амплитуд огибающих спектр функции F3-1 до 0,39 Ед с одновременным возрастанием амплитуд огибающих спектр обоих полушарий в области функции F7-4, сегментарного центра Th1 до 1,19 и 1,21 Ед соответственно.

Теоретическая значимость исследования

Разработаны новые теоретические положения об органе зрения, вошедшие в базу медицинских знаний для последовательной разработки метода и программно аппаратного комплекса для функционально-топической диагностики патологии внутренних органов на основе анализа ритмической активности головного мозга.

Теоретически обоснованы скрининговые критерии ишемической и травматической патологии зрительных нервов, адаптированные для частотной матрицы «множества функциональных состояний» диагностического программного комплекса.

Практическая значимость работы заключается в разработке медицинских рекомендаций по применению метода спектрального анализа для проведения скрининговой диагностики пациентов с целью выявления групп риска, а так же групп с наличием заболевания.

Методология и методы исследования

Методологическую основу данного исследования составляют комплексный анализ и системный подход к изучению первоисточников и различной литературы российских и зарубежных авторов по изучаемой теме. При работе над диссертацией использовались методы выдвижения и проверки гипотез, наблюдения, сравнения, абстрагирования и индукции.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные вегетативные рефлексы глаза при действии офтальмологических вегетотропных препаратов в виде капель могут быть зафиксированы при спектральном анализе ритмической активности мозга и имеют строгую частотную специфичность в частотной матрице глобального ритма мозга.
2. Спектральный анализ длительно текущих (устойчивых) изменений ритмической активности мозга позволяет установить наличие у больного патологии зрительных нервов, при этом основными диапазонами являются центры C7 и Th1, а основные поддиапазоны, в которых выявлены отклонения представлены функциями F2-4; F6-4; F7-4; F3-1.
3. Согласно выявленным закономерностям изменений спектра возможно установить ишемический и травматический характер повреждения зрительных нервов, а так же определить стадии приходящих, острых и хронических ишемических нарушений.
4. В целях скрининговой диагностики патологии зрительных нервов применяются разработанные в настоящем исследовании диагностические критерии, а так же методика подготовки пациента к обследованию, регистрации ритмической активности мозга, а так же автоматизированной обработки полученных данных с выявлением наличия заболевания либо предрасположенности к нему.

Степень достоверности результатов исследования основывается на выборочном формировании групп исследуемых с использованием непараметрических критериев описания данных, а так же двойной обработки данных с использованием современных методов качественного и количественного проведения статистического анализа.

Апробация и публикация материалов исследования

Результаты работы докладывались на: VI Дальневосточном конгрессе «Человек и лекарство» (Владивосток, 2009); научно – практической конференции в рамках программы «Участник Молодежного Научно-Инновационного Конкурса» («УМНИК») (Хабаровск, 2010). Работа отмечена грантом с заключением гос. контракта по данной программе; X конгрессе Доказательной медицины (Хабаровск, 2011); 12, 13 заседаниях Приморского офтальмологического общества (Владивосток, 2008, 2009); Межрегиональном офтальмологическом конгрессе «Тихоокеанские чтения» (Владивосток, 2012).

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертаций.

Внедрение работы

Результаты исследования внедрены в работу КГБУЗ «Владивостокский краевой диагностический центр» (Акт внедрения в практическое здравоохранение от 15.01.12). Материалы работы используются при проведении занятий у студентов и слушателей лекций сертификационных циклов кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «ТГМУ» г. Владивосток (Акт внедрения в учебный процесс от 18.06.2012).

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 163 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из списка сокращений, введения, трех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 277 источников (170 – отечественных и 107 – зарубежных авторов). Материал иллюстрирован 18 рисунками и 71 таблицей.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 207 пациентов с патологией ЗН – 117 мужчин и 90 женщины в возрасте от 21 до 73 лет, а так же 126 практически здоровых добровольцев – 79 мужчин и 47 женщин в возрасте от 25 до 65 лет, составивших контрольную группу. Исследуемые были распределены на 5 групп, сведения о которых представлены в таблице 1.

Все группы формировались методом сплошной выборки из числа лиц, госпитализированных в офтальмологическое отделение Краевой клинической больницы №2 (ГБУЗ ККБ №2), 1-го и 2-го нейрохирургического отделения Городской клинической больницы №2 (МУЗ ГКБ №2) г. Владивостока, а так же наблюдавшихся в Краевом диагностическом центре (МУЗ КДЦ) за период 2008 – 2014гг.

Таблица 1 - Распределение пациентов по группам

№	Группы обследования	Численность (человек)	Возраст (лет)
1	Острая ПИН	41 (25 мужчин, 16 женщин)	47 - 72
2	Острая ЗИН	26 (12 мужчин, 14 женщин)	48 - 71
3	Транзиторная монокулярная слепота	30 (22 мужчины, 8 женщин)	42 – 68
4	Хроническая ишемическая нейрооптикопатия	68 (24 мужчины, 44 женщины)	46 - 73
5	Травматическая нейрооптикопатия	42 (34 мужчины, 8 женщин)	23 - 48

Общие заболевания (сахарный диабет, воспалительные заболевания, в т.ч. гигантоклеточный артериит, гиперкоагуляции, энцефалопатии различного генеза, сердечная недостаточность, последствия инфарктов, онкологические заболевания и т.п.) и офтальмологическая патология (миопия по хориоретинальному типу, глаукома, офтальмогипертензия, отслойка сетчатки, катаракта, не позволяющая визуализировать глазное дно и т.п.) являлись противопоказаниями для включения пациентов в исследование. Больные осматривались терапевтом и неврологом. При обнаружении системных и других заболеваний, которые могли способствовать развитию ишемической патологии ЗН, проводился дополнительный осмотр соответствующим специалистом.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, компьютерную периметрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, обратную и прямую офтальмоскопию, тонометрию по Маклакову.

Электрофизиологические методы включали: определение порогов электрочувствительности (ЭЧ) и электролабильности (ЭЛ) ЗН, а так же исследование зрительно - вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку света.

Для оценки кровотока в артериальной системе глаза применяли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) в режиме цветового картирования. Определяли показатели кровотока в глазничных артериях (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Для определения толщины слоя нервных волокон у пациентов с оптическими нейропатиями, применялась оптическая когерентная томография (ОКТ), а так же компьютерная томография (КТ) с целью исключения внутричерепной патологии.

Регистрацию ритмической активности мозга проводили при помощи электроэнцефалографа марки «Нейрон – спектр 1» с последующим спектральным анализом при помощи оригинального программного комплекса, разработанного на базе лаборатории экологической нейрокибернетики научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, для использования в медицине в целях ранней диагностики патологии внутренних органов (Патент № 72395; Заявка №2007145888; Приоритет от 3 декабря 2007г.). Программно-аппаратный комплекс предназначен для спектрального анализа ГБА головного мозга человека и построения частотной "сегментарной матрицы", которая отражает схему строения периферических элементов ВНС. Анализ матрицы позволяет определить топику расположения патологии,

провести диагностику существующих заболеваний внутренних органов человека, качественно оценить состояние различных функций внутренних органов, позволяет отследить зарождающиеся патологические процессы еще на уровне не выраженной дисфункции.

Согласно оригинальной методике, для регистрации ГБА использовалась двухканальная система отведения – соответственно левому и правому полушарию с установкой электродов в височно-теменных отведениях. Чувствительность усилителей – 2 пТл/мм, частотный диапазон 0,1 – 30 Гц. Уровень шума в полосе частот не более 1 мкВ. Число полосовых фильтров при спектральном анализе – 840. Время одного обследования (суммации) – 160 сек. Число съёмов одного пациента - не менее трех. Компьютер автоматически обрабатывает полученную информацию и выводит результаты анализа в графическом виде, в виде графиков 7 “базовых” функций, каждая из которых, в поле сегментарной матрицы разбита на 5 подфункций (Рис.1). Каждый график представлен для определенного частотного диапазона, условно названными «сегментарными центрами» (шейные С1 – С7; грудные Th1 - Th12, поясничные – L1- L5, крестцовые – S1-S5, К). Следует указать, что центры не относятся к истинным сегментарным центрам спинного мозга, а являются лишь условно принятыми частотными координатами программной матрицы, введенными разработчиками метода для простоты и удобства использования диагностического метода. Для наглядного представления данные выводятся на графиках в виде кривых, огибающих спектр правого и левого полушарий. Каждая функция F (ось абсцисс) отражает развертку состояния локального сегментарного вегетативного тонуса мышечных и сосудистых симпатических механизмов спинного мозга - систему «альфа»-, «бета»- адренорецепторов; эпителиальных и мышечных парасимпатических механизмов мезэнцефалического, бульбарного и сакрального отделов – систему «М» - холинорецепторов внутренних органов человека, а так же многих других вегетативных рецепторов (Патент № 2217046; Заявка 2001135734/14; Приоритет от 07.11.2003 г.). При реализации способа для диагностики офтальмологической патологии использовались спектры функций правого и левого полушарий и их разности, при этом, проверялись диапазоны: С7, Th1, Th2 на наличие аномалий. За день до исследования пациент не принимал лекарственные препараты, исключалась физическая нагрузка. В течении пяти минут до проведения обследования пациент находился в расслабленном состоянии в положении сидя, в помещении со звуковой изоляцией.

Непосредственно перед регистрацией, на поверхность скальпа устанавливались кожные электроды с использованием электродного геля. Индефферентный электрод фиксировался на мочке уха.

Для выявления координат очагов патологически усиленного возбуждения, перед началом регистрации первого цикла измерений проводят фотостимуляцию на оба глаза, с использованием светодиодных очков известной конструкции, которые генерируют вспышки силой светового потока 2,5-3,5 Кд/м² в диапазоне частот от 6,95 до 13,5 Гц, при времени экспозиции 5с. Это интенсифицирует «спокойную» активирующую систему мозга, при которой остаются и проявляются наиболее устойчивые очаги патологически усиленного возбуждения. Далее, последовательно проводилось 3 съема ЭЭГ длительностью 160 с. каждый с интервалом в 20 с.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности качественных признаков применялся критерий «хи-квадрат» (χ^2). Количественные признаки включали в себя числовые выражения амплитуды, а так же разности амплитуд огибающих спектры полушарий. Для выявления достоверности сравниваемых выборок применялся непараметрический критерий Манна – Уитни (при выборках до 60 значений признака). В остальных случаях использовался критерий серий Вальда – Вольфовица и Колмогорова-Смирнова. Для парных сравнений зависимых выборок в исследовании действия глазных капель до и после инстилляций использовался Т – критерий Вилкоксона. В качестве описательной статистики применялись выборочные характеристики: среднее (M), медиана (Me), интерквартильный размах в виде 25 (P₂₅) и 75 (P₇₅) перцентилей, а так же лимиты распределения, характеризующие максимальное (Max) и минимальное (Min) значение признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы оказалось важным выявить в глобальном ритме мозга частотные спектры, свойственные центральному представительству вегетативных рефлексов глаза. Определение данных «частотных координат» во множестве спектральных гармоник имело большое значение для отведения зрительному анализатору своей области в частотной сегментарной матрице, что предоставило ценную информацию уже для выявления патологических изменений в зрительном анализаторе на основе полученных данных. Как показали исследования, данной частотной областью явились условно принятые диапазоны C7, Th1 и Th2 и их условные функции F2-4, F6-4, соответствующие

определенным базовым частотам. Для выявления данных «частотных координат» были изучены особенности ритмической активности мозга в ответ на применение глазных вегетотропных препаратов из групп «альфа-1»-адреномиметиков и «м»-холиноблокаторов у обследуемых контрольной группы. Необходимо отметить, что данные препараты применялись с диагностической целью для осмотра глазного дна. Через 30 минут после диагностической инстилляцией препарата «фенилэфрин» 2,5% («альфа-1»-адреномиметик) наблюдался каскад реакций в виде десинхронизации кривых огибающих спектр функции F2-4 в нескольких условных сегментарных областях (диапазонах) – С7, Th1, Th2 (рисунок 1; таблица 2).

Таким образом, действие данных глазных капель на вегетативные рецепторы глаза вызывает указанную реакцию, что послужило основанием для отнесения выявленных частот к частотному спектру вегетативных симпатических рефлексов глаз на действие «альфа-1»-адреномиметика. Иная картина представлялась при диагностической инстилляцией мидриатика из группы «м»-холиноблокаторов – «тропикамид» 1%. Наблюдалась достоверная реакция десинхронизации функции F6-4 сразу в трех условно принятых центрах С7, Th1, Th2 (рисунок 2; таблица.2).

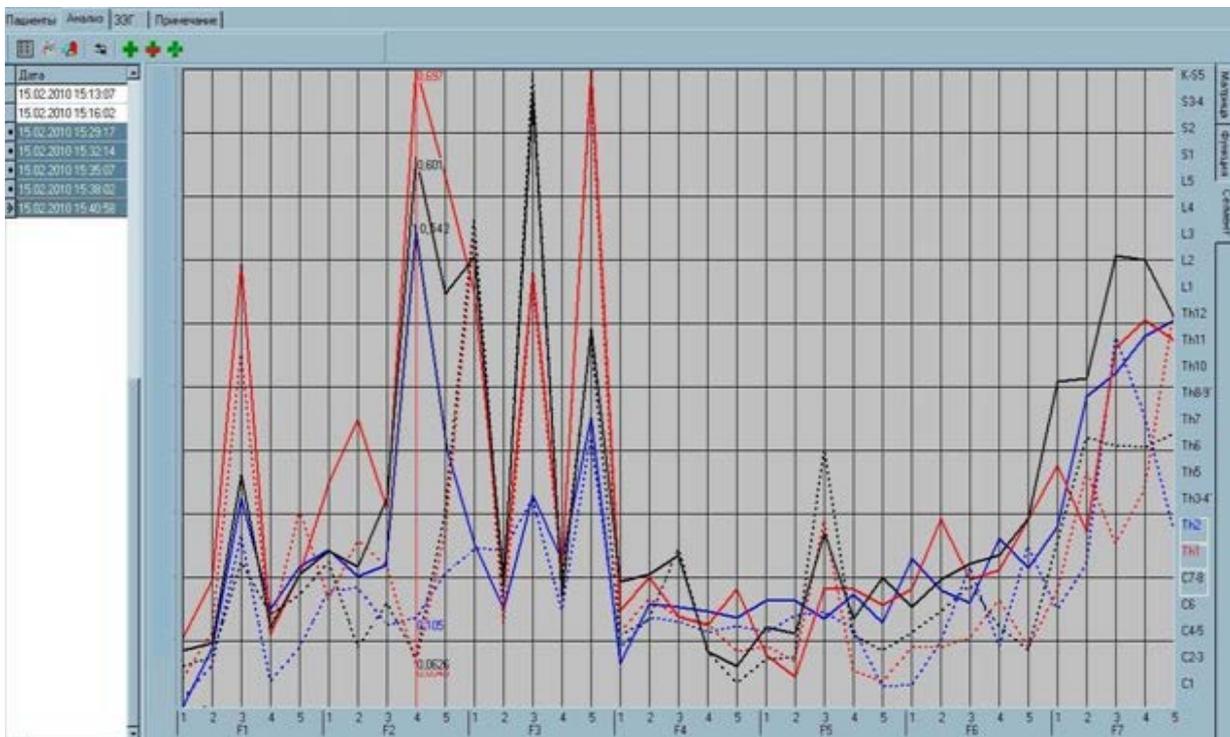


Рисунок 1 - График спектральной оценки. Сегментарная область С7, Th1,Th2. (помечены соответствующими цветами – черный, красный, синий). Десинхронизация функции F2-4. Непрерывная линия – правое полушарие, пунктирная – левое

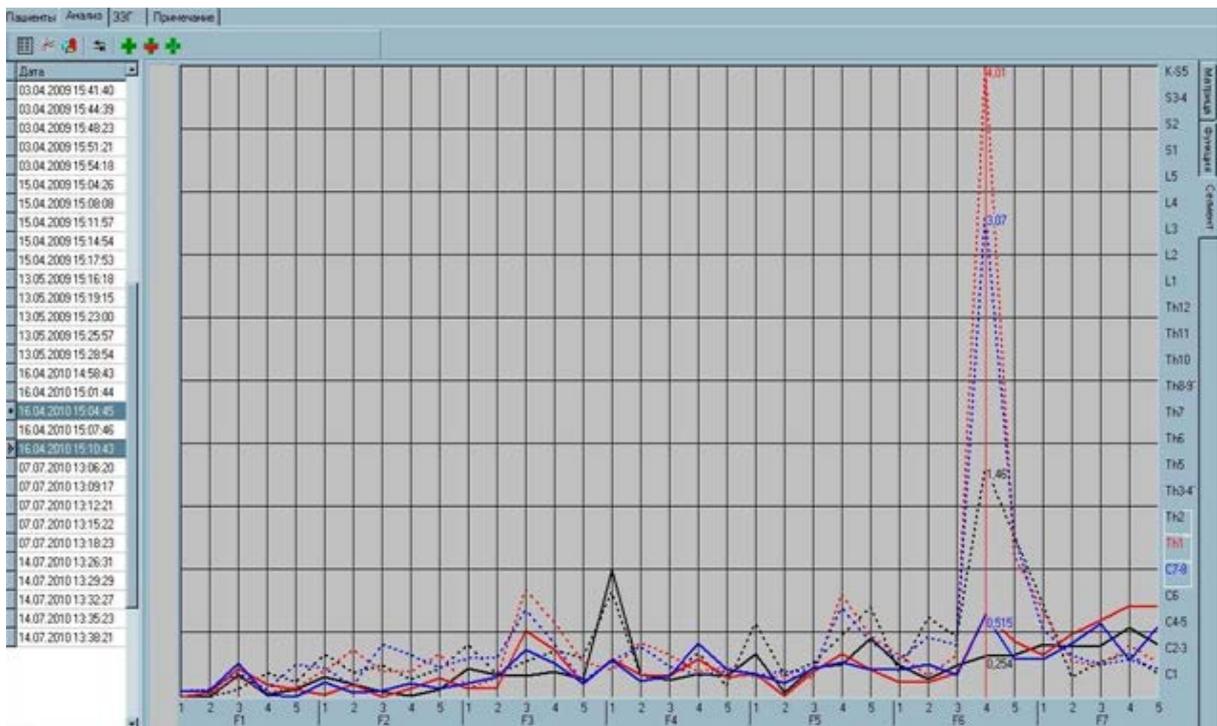


Рисунок 2 - График спектральной оценки. Сегментарная область С7, Th1, Th2. (помечены соответствующими цветами – черный, красный, синий). Десинхронизация базовой функции F6-4. Непрерывная линия – правое полушарие, пунктирная – левое. Указаны цифровые значения амплитуд спектральной оценки в относительных единицах

Таблица 2 - Разность амплитуд спектральной оценки функций F2-4 и F6-4 сегментарного центра Th1, C7, Th2 до и после инстилляций препаратов «Фенилэфрин» и «Тропикамид» в относительных единицах, М; Ме [P_{25%}; P_{75%}]

	Функции		
	F2-4 («Фенилэфрин»2,5%)	F6-4 («Тропикамид»1%)	
До Инстил ляции	Th1	0,16; 0,11 [0,09; 0,22]	0,15; 0,11 [0,09; 0,22]
	C7	0,158; 0,11 [0,08; 0,24]	0,164; 0,16 [0,19; 0,33]
	Th2	0,154; 0,12 [0,09; 0,22]	0,14; 0,12 [0,08; 0,29]
После Инстил ляции	Th1	0,31; 0,28 [0,05; 0,41]*	0,25; 0,23 [0,12; 0,31]*
	C7	0,295; 0,27 [0,09; 0,38]*	0,27; 0,24 [0,19; 0,33]*
	Th2	0,289; 0,26 [0,09; 0,38]*	0,23; 0,22 [0,18; 0,29]*

Примечание: М – среднее; Ме - медиана; P_{25%} - 25 процентиль; P_{75%} - 75 процентиль. Достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы: * - p < 0,05.

Данные частоты были внесены в базу программно комплекса, как частотный спектр, парасимпатических рефлексов глаза. Следует указать, что центры С7, Th1, Th2, определяемые в наших исследованиях не относятся к истинным сегментарным центрам спинного мозга, а являются лишь условно принятыми частотными координатами программной матрицы, введенными

разработчиками метода для простоты и удобства использования диагностического метода.

Определение частотных координат вегетативных рецепторов глаза способствовало более быстрому и качественному анализу спектрограмм пациентов с офтальмологической патологией. Для более наглядного и детального изучения ишемической патологии ЗН были представлены группы пациентов с разными стадиями клинического проявления ГИС, что помогло разобраться в отличительных особенностях и закономерностях спектральных характеристик ритмической активности мозга с последующей разработкой диагностических критериев. Данный подход помог проследить основной или «регулярный» критерий, свойственный ишемической патологии ЗН в не зависимости от стадии заболевания, что дало основание для представления выявленных критериев как скрининговых маркеров ранней диагностики.

Таким образом, при исследовании ритмической активности мозга пациентов с ГИС выявлен ряд закономерностей, отличающих нормальные показатели, пациентов без указанной патологии и обследуемых с верифицированными формами ишемического поражения ЗН.

По результатам статистического анализа, видно, что наиболее регулярным признаком ГИС, проявляющимся как при всех ишемических нейрооптикопатиях является наличие на спектрограммах «заинтересованности» функции F2-4 в виде десинхронизации (разнонаправленности) в данной области кривых огибающих частотный спектр (рисунок 3; таблицы. 3, 4, 5, 6).

Таблица 3 - Результаты исследований 1 группы с острой ПИН. Разность амплитуд спектральной оценки функций F2-4 и F6-4 сегментарного центра Th1 и C7 контрольной и 1 группы в относительных единицах, М; Ме [P_{25%}; P_{75%}]

Группы	Функции		
		F2-4	F6-4
1	Th1	0,34; 0,24 [0,05; 0,42]*; (n=41)	0,321; 0,23 [0,09; 0,43]*; (n=41)
	C7	0,35; 0,24 [0,09; 0,48]**; (n=41)	0,31; 0,21 [0,09; 0,4]*; (n=41)
Контроль	Th1	0,168; 0,1 [0,06; 0,21] ; (n=60)	0,197; 0,11 [0,05; 0,255]; (n=60)
	C7	0,167; 0,11 [0,07; 0,195]; (n=60)	0,196; 0,1 [0,04; 0,27] (n=60)

Примечание М – среднее; Ме - медиана; P_{25%} - 25 процентиль; P_{75%} - 75 процентиль. Достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы: * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

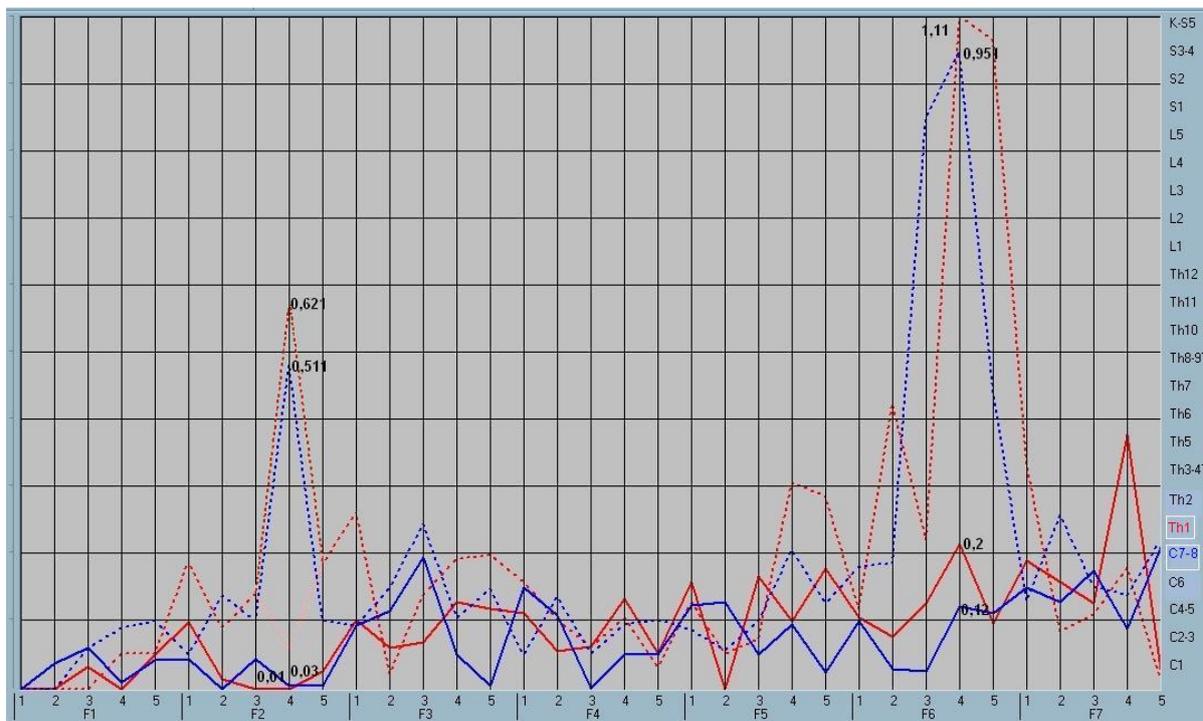


Рисунок 3 - График спектральной оценки пациента с острой ПИН. Кривые спектральной оценки Th1 и C7. Десинхронизация базовой функции F2-4 и базовой функции F6-4. Непрерывная линия – правое полушарие, пунктирная – левое. Указаны цифровые значения амплитуд спектральной оценки в относительных единицах

Примечательным является то, что в исследованиях с контрольной группой при диагностических инстилляциях «альфа-1»-адреномиметика так же наблюдалось «срабатывание» именно этой функции и данная же функция является экспериментально подтвержденным частотным спектром артериальных «альфа-1»-адренорецепторов, о чем свидетельствуют работы авторов методики (Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., 2007). При этом можно провести ассоциацию между основным, гемодинамическим фактором, лежащим в основе развития ГИС и закономерностью, проявляющейся на спектрограммах в виде десинхронизации вышеописанной функции, ведь зачастую именно вазоспастические расстройства гемодинамики наблюдаются при ГИС по данным многочисленных авторов (Мамиконян В.Р., 2008; Бакшинский П.П., 2008). Так и в наших исследованиях, наиболее характерным признаком ишемического поражения ЗН являлось ухудшение глазного кровотока в системе ГА с преимущественной асимметрией на стороне пораженного либо худшего глаза. Подтверждающим фактором наличия связи между показателями кровообращения ЗН и данными спектрограмм является статистически подтвержденная обратная корреляционная зависимость между средней скоростью кровотока в ГА и разностью амплитуд спектральной оценки функции F2-4 у больных с острой ПИН ($R_s = -0,423$; $p = 0,005$) и ЗИН ($R_s = -0,494$;

$p=0,01$). При этом мы не можем отрицать предположение о связи нарушений в центральных звеньях ВНС с их проявлениями на периферии – в виде ухудшения глазного кровотока. Как видно по результатам исследований, ГИС не является однородным по своему проявлению на спектрограммах. В зависимости от формы его клинического проявления выявлен ряд признаков, отличающих острую ишемию ЗН от хронической и транзиторной. Так при острой ПИН и ЗИН, помимо изменения функции F2-4, которая наблюдалась при всех формах ГИС, представленных работе, выявлен дополнительный критерий, проявляющийся десинхронизацией функции F6-4 (таблицы 3;4).

Таблица 4 - Результаты исследований 2 группы с острой ЗИН. Разность амплитуд спектральной оценки функции F2-4 и F6-4, сегментарного центра Th1 контрольной и 2 группы в относительных единицах, М; Ме [$P_{25\%}$; $P_{75\%}$]

Группы	Функция		
		F2-4	F6-4
2	Th1	0,37;0,175[0,07; 0,178] *	0,34;0,225 [0,09;0,49]*
Контроль	Th1	0,169; 0,09 [0,03; 0,165]	0,194;0,09[0,04; 0,21]

Как видно по результатам анализа, при ПИН десинхронизация F6-4 встречалась в частотном диапазоне C7 и Th1, при ЗИН изменения наблюдались в диапазоне Th1. Указанная особенность была расценена, как отличительный критерий острой ишемической нейрооптикопатии от хронической и транзиторной. Обращает на себя внимание то, что в исследованиях с контрольной группой при диагностических инстилляциях «М»-холиноблокатора так же наблюдалась заинтересованность именно этой функции и данная же функция является экспериментально подтвержденным частотным спектром «М» - холинергических вегетативных рецепторов, о чем свидетельствуют научные труды авторов разработанной методики (Лебедев Ю.А., 2008). Таким образом, указанный фактор единства проявления на спектрограммах изменений одной функции в случаях с фармакологическими пробами и при обследовании больных с острой ишемией ЗН позволяет отнести выявленные частотным координатам вегетативных рефлексов глаза в спектре частот «сегментарной матрицы».

При исследовании спектрограмм пациентов с транзиторной монокулярной слепотой, был выявлен и статистически подтвержден критерий, характеризующий наличие ГИС – десинхронизация функции F2-4, но проявляющийся только в диапазоне C7 (таблица 5).

Таблица 5 - Разность амплитуд спектральной оценки функций F2-4 сегментарного центра С7 контрольной и 3 группы в относительных единицах, М; Ме [P_{25%}; P_{75%}]

Группы	Функции	
	F2-4	
3	С7	0,49; 0,2 [0,08; 0,79] * (n=30)
Контроль	С7	0,165; 0,09 [0,03; 0,17](n=60)

В отличие от других групп с ишемией ЗН, это был единственный критерий, характеризующий указанную патологию. Напротив, спектрограммы пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией представляли помимо десинхронизации функции F2-4 дополнительную анаомальную частотную область F7-4 (таблица 6).

Таблица 6 - Разность амплитуд спектральной оценки функции F2-4 и амплитуда правого и левого полушарий функции F7-4 сегментарного центра Th1 контрольной и 4 группы в относительных единицах, М; Ме [P_{25%}; P_{75%}]

Группы	Функции			
		F2-4	F7-4 (п.п.)	F7-4 (л.п.)
4	Th1	0,26; 0,1 [0,05; 0,355]* (n=68)	0,97; 0,73 [0,385; 1,415]** (n=68)	0,98; 0,82 [0,385; 1,44]** (n=68)
Конт- роль	Th1	0,134; 0,1 [0,04; 0,19] (n=126)	0,54; 0,4 [0,23; 0,75] (n=126)	0,52; 0,335 [0,21; 0,71] (n=126)

Примечание: М – среднее; Ме - медиана; P_{25%} - 25 процентиль; P_{75%} - 75 процентиль. Достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы: * - p < 0,05; ** - p < 0,01. п.п. – правое полушарие, л.п. – левое полушарие.

Учитывая литературные данные, указанный частотный спектр относится к принятым в нейрофизиологии медленным электрическим потенциалам мозга (МЭП) (Dervim V.,1999). Данный вид ритмической активности, отражает возникновение функционального и метаболического напряжения в нейронно-глиальном взаимоотношении (Leopold.V.,2003). Существенным фактором представляется отчетливая тенденция многих исследователей в той или иной степени связывать генез МЭП с процессами метаболизма в головном мозге (Алоджалова В.А., 1969; Filippov I., 2005), а так же в ЗН (Матвеев Ю.К., 1986) или интерпретировать двойственность их происхождения, указывая на тесную связь, с одной стороны, с метаболизмом нервной ткани, с другой – с активностью нейронов. Повышение спектральной мощности МЭП наблюдается при активных нейродегенеративных процессах в ЦНС, связанных

с нарушением трофики и кровоснабжения их элементов. В нашей работе мы выявили значительное повышение спектральной оценки частотной функции, представляющей спектр МЭП у пациентов с хронической ишемией ЗН, что в свою очередь отражает наличие нейродегенеративного процесса. Попытки транскраниальной регистрации МЭП при различных видах атрофий ЗН были предприняты и ранее, но при этом фиксировалась спектральная мощность МЭП. В нашей же работе исследована пространственно-временная организация биопотенциалов с выделением наиболее устойчивого ритма во временном промежутке. При этом преобладание МЭП у пациентов с хронической ишемией ЗН было определяющим фактором наличия данной патологии. Повышение спектральной оценки МЭП функции F7-4 было подтверждено статистически и в группе обследуемых с травматической нейрооптикопатией (таблица.7).

Таблица 7 - Разность амплитуд спектральной оценки функций F3-1; амплитуда правого и левого полушарий функции F7-4 сегментарного центра Th1 контрольной и 5 группы в относительных единицах, М; Ме [P_{25%}; P_{75%}]

Группы	Функции		
	F3-1	F7-4 (п.п.)	F7-4 (л.п.)
5	0,395; 0,27 [0,09;0,52]* (n=42)	1,19; 1 [0,49; 1,89]** (n=42)	1,21; 0,99 [0,43; 1,91]** (n=42)
Конт- роль	0,185;0,09 [0,045; 0,25] (n=60)	0,677; 0,56 [0,34;0,995] (n=60)	0,71; 0,66 [0,335; 1,015] (n=60)

Примечание: М – среднее; Ме - медиана; P_{25%} - 25 перцентиль; P_{75%} - 75 перцентиль. Достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы: * - p < 0,05; ** - p<0,01. п.п. – правое полушарие, л.п. – левое полушарие.

Данный вид активности наблюдался как спустя 3 недели после травмы ЗН, так и спустя 2 месяца. При этом наблюдались проявления нейродегенерации на глазном дне в виде побледнения дисков ЗН и снижения электрофизиологических параметров проводимости по ЗН. Таким образом, как при нейродегенеративном процессе вызванном хронической ишемической нейрооптикопатией, так и при травме ЗН наблюдается общий критерий – увеличение спектральной оценки МЭП в виде синхронного повышения амплитуд огибающих частотный спектр функции F7-4, который может быть представлен как маркер нейродегенеративных изменений в ЗН. Так в работах по исследованию МЭП после интракраниальных операций, предлагают использовать данный критерий в качестве объективной оценки функционального состояния ЦНС (Baillet S., 2001. Показано, что снижение

амплитуды и уменьшение межполушарной асимметрии МЭП предшествует клиническому улучшению состояния больных (Хилько В.А., 1990). Отдельные авторы регистрировали появление высокоамплитудных медленных колебаний потенциала частотой 0,28Гц, у больных с изолированным поражением ЗН. Авторы отмечают, что такие колебания появляются в первые несколько дней после травмы. При динамическом обследовании отмечается параллельное клиническому улучшению снижение амплитуды МЭП, что представляет интерес с практической точки зрения, позволяя судить о скорости нормализации метаболических процессов в нервной ткани и прогнозировать длительность пребывания больного в стационаре (Фролов М.В., 1997).

Так же на спектрограммах пациентов с травматической нейропатией был установлен дополнительный признак - десинхронизация функции F3-1. В экспериментах, описанных в литературе, устойчивые изменения спектральной оценки данной частотной области фиксировались при раздражении D1-дофаминовых рецепторов. Помимо роли нейромедиатора в ЦНС, дофамин действует как ингибирующий медиатор в сонном синусе и в симпатических ганглиях. Полагают также, что существует особая периферическая дофаминергическая система. Дофамин вызывает целый ряд реакций, не относящихся к реакциям на стимуляцию классических «альфа» и «бета» адренорецепторов. В частности раздражение D1 рецепторов, опосредованно через каскад биохимических реакций влияет на тонус артериальных и венозных сосудов головного мозга, расширяя их, и тем самым, усиливая приток крови. В литературных данных акцентируется внимание на то, что при различных патологических состояниях организма, в том числе и травмах отмечается усиление активности указанных рецепторов (Ажипа Я.И., 1990, 1992).

Таким образом, результаты работы, показывают возможность определения патологии ЗН ишемического и травматического генеза при использовании способа регистрации и программного анализа спектрограмм частотной матрицы. Установлен основной критерий ишемических нейрооптикпатий, проявляющийся у пациентов с ишемическим поражением ЗН на всех стадиях – приходящих нарушений кровообращения, острой и хронической ишемии. Дополнительно определены критерии, отличающие каждый вид ишемического синдрома. Выявлены особенности спектрограмм при травматической атрофии ЗН. Полученные данные вошли в базу медицинских знаний, используемых в разработке диагностического

программно-аппаратного комплекса на основе анализа ритмической активности головного мозга. Частотные функции, выявленные в работе внесены в программный комплекс, как скрининговые критерии для диагностики патологии ЗН.

ВЫВОДЫ

1. Определены особенности ритмической активности головного мозга здоровых пациентов на фоне инстилляций офтальмологических вегетотропных препаратов, при этом инстилляция в конъюнктивальные мешки глаз «альфа» - адреномиметика «фенилэфрин» 2,5% сопровождается увеличением на спектрограммах разности амплитуд огибающих спектр частотной функции F2-4 в условном диапазоне Th1. Действие M - холиноблокатора «тропикамид» 1% вызывает десинхронизацию частотной функции F6-4, условного диапазона Th1.

2. Изучены закономерности данных спектрального анализа ритмической активности мозга у пациентов с заболеваниями зрительного нерва, при этом основными частотными диапазонами при патологии зрительных нервов являются центры C7 и Th1, а основные поддиапазоны, в которых выявлены отклонения представлены функциями F2-4; F6-4; F7-4; F3-1.

3. Диагностическим критерием скринингового обследования острой передней ишемической нейрооптикопатии по данным спектрограмм является увеличение разности амплитуд огибающих спектр правого и левого полушарий функций F2-4 и F6-4, в диапазоне Th1, превышающих «нормальные» показатели в 0,17 и 0,18 Ед и достигающих значений 0,34 и 0,32 Ед соответственно, а так же в указанных функциях в диапазоне C7, превышая «нормальные» показатели в 0,17 и 0,2 Ед, достигая значений 0,35 и 0,31 Ед. Для задней ишемической оптической нейрооптикопатии характерно увеличение разности амплитуд F2-4 и F6-4 только в диапазоне Th1.

4. Диагностическим критерием транзиторной ишемической нейрооптикопатии является увеличение разности амплитуд кривых огибающих спектр правого и левого полушарий функций F2-4 сегментарного центра C7, превышающего «нормальные» показатели в 0,17 Ед и достигающих средних значений 0,49 Ед соответственно.

5. Критерием хронической ишемической нейрооптикопатии является десинхронизация функции F2-4 с разностью амплитуд спектрограмм достигающих средних значений 0,26 Ед с одновременным увеличением амплитуды правого и левого полушарий функции F7-4 более 0,541 и 0,52 Ед, достигая средних значений 0,97 и 0,98 Ед соответственно.

6. Диагностическим критерием травматической оптической нейропатии является увеличение разности амплитуд огибающих спектр в области функции F3-1 более 0,18 Ед достигая среднего значения в 0,39 Ед с одновременным возрастанием амплитуд огибающих спектр как правого, так и левого полушарий в области функции F7-4, сегментарного центра Th1 более 0,68 и 0,71 Ед, достигая средних значений 1,19 и 1,21 Ед соответственно.

7. Установлена обратная корреляционная зависимость между величиной десинхронизации функции F2-4 диапазона Th1 и средней скоростью кровотока в глазничных артериях у пациентов с острой передней и задней ишемической нейрооптикопатией.

8. Разработана технология скринингового обследования больных с патологией зрительных нервов, включающая специфическую подготовку к исследованию, предварительную фотостимуляцию и регистрацию ритмической активности головного мозга, программный спектральный анализ, автоматизированное занесение информации в базу данных. При «срабатывании» диагностических критериев, пациента относят в группу с подозрением на наличие болезни или в группу риска развития болезни, для детального обследования у офтальмолога.

Практические рекомендации

1. Метод спектрального анализа может быть рекомендован в качестве метода скрининговой диагностики патологии ЗН.

2. Для верификации острой ишемической патологии ЗН используются графики диапазона Th1 и C7, принимается во внимание десинхронизация функций F2-4 и F6-4, Оценивается разность амплитуд данных функций.

3. Для диагностики хронической ишемической патологии ЗН используются графики диапазона Th1. Принимаются во внимание десинхронизация функции F2-4, а так же синхронные высокоамплитудные пики функции F7-4. Производится оценка разности амплитуд функции F2-4 и амплитуда правого и левого полушарий функции F7-4.

4. Для верификации травматических изменений ЗН используются графики диапазона Th1. Принимаются во внимание десинхронизация функции F3-1 и амплитуда функции F7-4 с оценкой разности амплитуд F3-1 и величины амплитуды F7-4.

5. При выявлении транзиторной монокулярной слепоты используются графики диапазона C7. Производится оценка разности амплитуд функции F2-4.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Анализ спектральных характеристик биопотенциалов мозга больных глаукомой на фоне нейропротекторной терапии бетаксололом/ **А.А. Веселов** [и др.]// Актуальные проблемы офтальмологии: сб. тезисов науч. практ. конф. – Москва, 2009. – С.16 – 17.
2. Веселов, А.А. Исследование биопотенциалов мозга в диагностике атрофий зрительных нервов /А.А. Веселов// Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: тез докладов. - Владивосток, 2009. – С.118 – 119.
3. Роль центральных звеньев вегетативной нервной системы в ранней диагностике глазного ишемического синдрома/ **А.А. Веселов** [и др.]// Актуальные проблемы офтальмологии: сб.науч.тр. – Москва, 2009. – С. 108 – 111.
4. Организация центральных отделов вегетативной нервной системы у больных с возрастной макулодистрофией/ **А.А. Веселов** [и др.]// Всероссийская науч. – практ. конференция Федоровские чтения: тез докладов. – Москва, 2009. – С.427-428.
5. Индукционная магнитоэнцефалография в ранней диагностике возрастной макулодистрофии/ **А.А. Веселов** [и др.] //Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. тр. науч.- практ. конф. – Москва, 2009. – С.41-45.
6. Веселов, А.А. Роль центральных звеньев вегетативной нервной системы в ранней диагностике возрастной макулодистрофии/ **А.А. Веселов**// Тихоокеанский медицинский журнал (приложение). Человек и лекарство: сб.науч.тр. – Владивосток, 2009. – С.185 – 186.
7. Исследование локального тонуса вегетативной нервной системы у больных с дегенеративными заболеваниями зрительного нерва и сетчатки /**А.А. Веселов** [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез докладов. - Владивосток, 2010. – С.237 – 238.
8. Исследование центральных звеньев вегетативной нервной системы у больных с передней ишемической и глаукомной нейрооптикопатиях//**А.А. Веселов** [и др.]/ 5 Всероссийская научная конференция «Актуальные проблемы офтальмологии» сб. науч.тр. – Москва, 2010. – С.47-49.
9. Веселов, А.А. Исследование действия офтальмологических стимуляторов и блокаторов вегетативных рецепторов по данным индукционной магнитоэнцефалографии/ **А.А. Веселов**, В.Я. Мельников, Г.А. Шабанов//

- 3 Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика 2010»: сб. статей. – Москва, 2010. – Т.4. – С.290 – 293.
10. Исследование рефлексов глаза по данным спектрального анализа индукционной магнитоэнцефалографии/ **А.А. Веселов** [и др.]// 21 съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: тез докладов. – Москва – Калуга, 2010. – С.115 – 116.
11. Веселов, А.А. К вопросу о роли вегетативной нервной системы в развитии ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки/ **А.А. Веселов**, А.А. Рыбченко, Г.А. Шабанов// **Глаукома**. – 2010. - №4. – С.57 – 64.
12. Влияние офтальмологических стимуляторов и блокаторов вегетативных рецепторов на биоэлектрическую активность головного мозга по данным индукционной магнитоэнцефалографии/ **А.А. Веселов** [и др.]// **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2011. - №1. – С.62 – 65.
13. Особенности магнитоэлектрической активности головного мозга у пациентов с патологией зрительных нервов/ **А.А. Веселов** [и др.] // **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2011. - №4. – С.51 – 56.
14. Диагностические критерии ишемической окулопатии по данным анализа биоэлектрической активности головного мозга/ **А.А. Веселов** [и др.]// **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2013. - №2. – С.63 – 66.
15. Сравнительный анализ данных электроэнцефалографии и индукционной магнитоэнцефалографии у пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией и глаукомой/ **А.А. Веселов** [и др.]// **Успехи современного естествознания**. – 2013. - №4. – С.9 – 13.

Список принятых сокращений

- ГА – глазничная артерия
 ЗВП – зрительно – вызванные потенциалы
 ЗИН – задняя ишемическая нейрооптикопатия
 ЗН – зрительный нерв
 ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
 КТ – компьютерная томография
 МЭП - медленные электрические потенциалы
 ПИН – передняя ишемическая нейрооптикопатия
 УЗДГ – ультразвуковая доплерография
 ЦАС – центральная артерия сетчатки

Веселов Алексей Александрович

**СКРИНИНГОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ
ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РИТМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 10.02.2014 Формат 60x84/16.
Бумага писчая. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии ООО "Литера V",
690091, г. Владивосток, ул. Светланская, 31В
e-mail: litera_v@mail.ru