

*На правах рукописи*

**Выборная Тамара Резоевна**

**РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА  
НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНОЙ  
АТРОФИЕЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА  
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва.

Научный руководитель – доктор медицинский наук, профессор **Давыдов Дмитрий Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Серова Наталья Константиновна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы офтальмологических исследований, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

**Будзинская Мария Викторовна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований в офтальмологии, Федеральное государственное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор Овечкин Игорь Геннадьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Несмотря на технологический прорыв во многих сферах медицины, атрофия зрительного нерва (АЗН) остается одной из главных причин необратимой слепоты (21%) и инвалидизации (68%) пациентов вследствие патологии органа зрения. Определены высокая необходимость (98%) в медицинской реабилитации инвалидов с АЗН, а также важность их лечения (Лимбан Е. С. 2000).

В лечении пациентов с ЧАЗН традиционно используется фармакологическая терапия. Применение лекарственных препаратов дает возможность воздействовать на различные звенья патогенеза процесса атрофии (Астахов Ю. С., Логинов Г. Н., 1989).

Предпринимались попытки повышения эффективности лечения путем введения лекарственных препаратов с помощью различных ирригационных систем в околоорбитальную область (Гусева М. Р., Дубовская Л. А. 1997-2005, Березников А. И. 2002 и др.).

Для повышения эффективности лечения, наряду с фармакотерапией, применяются лазерстимуляция и электростимуляция (ЭС) ЗН.

В процессе экспериментальных исследований было установлено, что низкоинтенсивное импульсное инфракрасное лазерное излучение (НИЛ) улучшает микроциркуляцию, обладает противоотечным, противовоспалительным и регенераторным действием (Даниличев В. Ф., 2000). Есть работы об "остаточной теории активации зрения", в которых говорится, что выживающие нейронные элементы могут быть активированы для опосредованного восстановления в результате переменной электростимуляции. (Sabel et al., 2011).

Предложено большое количество различных методик ЭС зрительного нерва: электростимуляция с использованием транскраниального подхода для установки электрода и последующей прямой ЭС (Шандурина А. Н., 1985), трансконъюнктивальные и пункционные способы подведения электрода (Линник Л. Ф. с соавт., 1993-1994), чрезкожная ЭС (Компанеев Е. Б. с соавт., 1991).

Предложено много различных комбинированных методов, сочетающих медикаментозное и физиотерапевтическое лечение пациентов с ЧАЗН. Положительные результаты лечения ЧАЗН с использованием комбинированных методов были достигнуты, по данным разных авторов, в 40-84% случаев, в зависимости от исходной остроты зрения и этиологии атрофии ЗН (Бездетко П. А., Линник Л. Ф., Гаджиева Н. С., Руднева М. А., 1995; Тюрина Т. В., 1995; Басинский С. Н. с соавт., 2000; Березнеков А. И., 2001, Шигина Н. А., 2003).

В последние десятилетия во всем мире широко применяются методы нейромодуляции – малоинвазивные оперативные вмешательства, связанные с электрической и лекарственной стимуляцией различных отделов нервной системы, предложенной в 1965 году Wall, Melzak. В доступной нам литературе не обнаружены данные по использованию нейромодуляции в лечении пациентов с ЧАЗН. В связи с этим нами выдвинуто предположение о возможном положительном эффекте нейромодуляции на пораженный зрительный нерв. Предположение основывается на одинаковой природе воздействующего на зрительный нерв физического фактора, а именно электростимуляции, доказывающего свою неизменную эффективность в научных работах прошлых лет.

### **Цель работы**

Разработка и комплексная (клинико-функциональная, электрофизиологическая) клиническая оценка методики лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза на основе метода нейромодуляции.

### **Основные задачи исследования:**

1. Проанализировать результаты лечения пациентов с ЧАЗН различного генеза с использованием традиционных схем комплексного лечения (фармакотерапии и физиотерапии).
2. Разработать методику введения электродов, подтвердить ее безопасность и малотравматичность для окружающих тканей.
3. На основе метода нейромодуляции разработать оригинальную методику лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии.

4. Оценить эффективность разработанного способа лечения по результатам клинико-функциональных и электрофизиологических показателей у больных с ЧАЗН различного генеза.

5. Определить показания и противопоказания к разработанному способу лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

#### **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:**

1. Впервые методика нейромодуляции модифицирована для лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

2. Клинически обоснована эффективность и безопасность амбулаторного применения разработанного метода лечения у пациентов с ЧАЗН различного генеза.

3. Разработанный способ нейромодуляции зрительного нерва обладает более стойким терапевтическим эффектом на протяжении исследуемых 6 месяцев наблюдения в основной группе лечения пациентов с ЧАЗН различной этиологии, по сравнению с результатами лечения в контрольной, у которой применялись традиционные схемы лечения.

#### **Научная новизна работы**

На основании проведенных клинических исследований с использованием интраоперационного рентгеновского оборудования (С-дуга) доказано, что имплантация электродов в ретробульбарное пространство и в височную область по разработанной методике является безопасной. Определен оптимальный срок нахождения имплантированных электродов для проведения курса нейромодуляции зрительного нерва, который не вызывает повышенного риска воспалительных реакций в тканях орбиты.

Впервые исследовано влияние непрерывной (хронической) электростимуляции на зрительные функции пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза. Метод позволяет добиться повышения остроты зрения на 36,36% выше в основной группе, чем в контрольной; уменьшения числа абсолютных слепотом в поле зрения на 27,78% в основной группе больше, чем в контрольной; улучшить электрофизиологические параметры проводимости (амплитуду до 57,14%, латентность до 90,32%) лучше в основной группе, чем в контрольной.

На основании клинико-функциональных данных нами доказана высокая эффективность и продолжительность терапевтического эффекта разработанной методики нейромодуляции зрительного нерва по сравнению с традиционным методом комплексного лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложенный оригинальный метод на основе нейромодуляции по полученному эффекту имеет преимущества перед традиционным комбинированным методом лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

Метод позволяет существенно повысить остроту зрения, уменьшить число абсолютных слепот и создать условия для улучшения проведения возбуждения по зрительному нерву, добиться более продолжительного эффекта по всем параметрам, используя преимущества амбулаторного режима лечения данной категории пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явилось применение комплекса методов научного познания.

Работа выполнена в виде проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений (80 человек, 91 глаз) с использованием арсенала современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала (IBM SPSS Statistics version 22).

### **Внедрение работы**

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства».

### **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные положения работы доложены на V Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи с международным участием (г. Москва, 2017), VI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи (г. Москва, 2018), Международной научно-практической конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (г. Уфа, 2017), на 13-ом Съезде европейского общества нейроофтальмологов (EUNOS, г. Будапешт, Венгрия, 2017).

Материалы диссертации представлены в 6-и научных работах, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в установленных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах, в том числе 1 патентна изобретение № 2620141 РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов разработанного метода и клинических исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 79 таблицами, 57 рисунками и 4 диаграммами. Библиографический указатель содержит 347 источников (197 отечественных и 150 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Общее число пациентов, пролеченных нами, составило 80 человек (91 глаз) в возрасте от 18 до 84 лет. Из них мужчин - 31, женщин - 49. Основную группу составили 39 пациентов (40 глаз) в возрасте от 28 до 71 лет, средний возраст –  $50,6 \pm 2,4$  лет, из них 24 женщины и 15 мужчин. Контрольную группу составили 41 пациент (51 глаз) в возрасте от 18 до 84 лет, средний возраст –  $54,1 \pm 2,6$ . Мужчин - 16, женщин - 25. Количество глаз в основной и контрольной группе от общего количества составило 43,96% и 56,04% соответственно.

В основную и контрольную группы вошли пациенты с ЧАЗН различной этиологии (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение числа глаз по этиологии в группах

Этиология	Группа			
	Контрольная		Основная	
	Количество	% в группе	Количество	% в группе
в исходе задней ишемической нейропатии	5	9,8%	4	10,0%
в исходе окклюзии ЦАС и ее ветвей	11	21,6%	5	12,5%
в исходе острого отравления хим. средствами	1	2,0%	1	2,5%
в исходе передней ишемической нейропатии	8	15,7%	6	15,0%
в исходе рассеянного склероза	1	2,0%	2	5,0%
в исходе тромбоза ЦВС и ее ветвей	7	13,7%	7	17,5%
закрытая черепно-мозговая травма	3	5,9%	2	5,0%
нейрохирургическая операция	1	2,0%	2	5,0%
пигментная абiotрофия сетчатки	8	15,7%	7	17,5%
хроническая алкогольная интоксикация	2	3,9%	1	2,5%
хронические сосудисто-склеротические процессы	4	7,8%	3	7,5%
Всего	51	100,0%	40	100,0%

При обращении пациента производился подробный сбор анамнеза о заболевании, длительности его течения, проводимом ранее лечения и их результатов. Пациентам до, во время и после лечения проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее в себя следующие методы: рефрактометрия (компьютерный авторефрактометр «Nidek», Япония); визометрия (проектор знаков «Huvitz», Корея); биомикроскопия и обратная офтальмоскопия (линза «Ocular Inst 28D» США, щелевая лампа «Nidek», Япония); фотографирование глазного дна на фундус-камере «Nidek», Япония; тонометрия (пневмотонометр «Huvitz», Корея); периметрия (компьютерный сферопериметр «Периком», РФ); зрительные вызванные потенциалы (комплекс «Rolandconsult», Германия); оптическая когерентная томография («Nidek RS-3000 Advance», Япония). Для локализации электродов в орбите в ходе клинического наблюдения имплантация их производилась под контролем рентгеновского оборудования (С-дуга, SIEMENS ARCADIS Varic, Германия). Последующая визуализация (11 человек) проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе (Ingenuity Elite).

Курс лечения контрольной группы проводился традиционным комбинированным (фармакотерапия + физиотерапия) методом, составлял в среднем  $8 \pm 1$  дней, проводился в условиях стационара. Подбор препаратов для курса лечения и метода введения (внутривенный, внутримышечный, парабульбарный) проводился с



учетом индивидуальной переносимости и этиологической формы ЧАЗН. В лечении использовались антиоксидант (Эмоксипин), ноотроп (Пирацетам), ангиопротектор (Пентоксифиллин), витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>) и РР (Никотиновая кислота). Для физиотерапии использовали электрофорез с лекарственными препаратами на аппарате гальванизаторе (Поток-1 ГЭ 50-2, Россия, рег. №22023 ) и магнитостимуляцию на аппарате МАГНИТ-медтеко, универсальный, Россия, рег. № 1106.

Для нейромодуляции в настоящее время в Российской Федерации сертифицированы и используются системы, выпускаемые компанией «Medtronic» (США). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСЗ 2011/11151 от 6 декабря 2011 года. Нами была использована система Externalneurostimulator37022, которая включает в себя специальные программаторы пациента и врача, стимулятор, зарядное устройство и электроды Leadkit 3777-75. Нами были выбраны 8-ми контактные цилиндрические электроды. Применяемые электроды являются стерильными и одноразовыми.

Нейромодуляцию ЗН осуществляли согласно разработанной нами методике и полученному патенту на метод лечения (Патент №2620141 от 28.06.16). Имплантацию электродов производили в стерильных условиях операционной. Пациентам перед имплантацией специальной подготовки не проводилось.

### **Результаты работы и их обсуждение**

Для определения однородности основной и контрольной групп был произведен статистический анализ по исследуемым параметрам. По результатам критерия Хи-квадрат Пирсона значимых различий пациентов по полу в группах не выявлено ( $p = 0,959 > 0,05$ ), а так же по критерию Стьюдента в предположении равных дисперсий средний возраст пациентов в группах значимо не различался ( $p = 0,324 > 0,05$ ), т.е. группы пациентов были однородны по полу и возрасту. Для анализа однородности групп по продолжительности заболевания был применен непараметрический критерий Манна-Уитни, по результатам которого группы оказались однородны ( $p = 0,375 > 0,05$ ).

Все значения остроты зрения (ОЗ) до лечения были переведены в шкалу logMAR по формуле:  $OZ_{\log MAR} = \log_{10} 1/OZ$ .

Логарифмическая шкала представляет собой арифметическую прогрессию с шагом 0,1 значений десятичного логарифма Минимального угла разрешения (MAR – Minimum Angle of Resolution). Изменение величины logMAR между строками таблицы соответствует уменьшению угла в 2 раза через каждые 3 линии и в 10 раз – через 10 линий. Этот вид определения остроты зрения дает возможность заметить небольшие ее изменения, т.к. каждая строчка имеет одинаковое число опто типов (и, следовательно, одинаковые зрительные задачи) на каждой линии таблицы, содержит логичный набор букв и простое преобразование измерений остроты зрения на разных расстояниях, что делает возможным ее использование на любых дистанциях.

Далее были анализированы данные остроты зрения, выраженные в шкале logMAR. Согласно применению непараметрического двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова распределения остроты зрения до лечения в группах значимо не различались ( $p = 0,140 > 0,05$ ).

Согласно непараметрическому двухвыборочному критерию Колмогорова-Смирнова распределение числа относительных скотом I и II порядка до лечения ( $p = 0,991 > 0,05$  и  $p = 0,996 > 0,05$  соответственно) и непараметрического критерия Манна-Уитни число абсолютных скотом до лечения ( $p = 0,734 > 0,05$ ) в группах значимо не различались. Таким образом, группы были однородны по числу относительных и абсолютных скотом до лечения.

По результатам применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка в каждой из групп распределение амплитуды и латентности п-ЗВП до лечения противоречили нормальному закону (везде значимость ниже порогового уровня 0,05). Следовательно, для анализа однородности групп по латентности и амплитуде до лечения был применен непараметрический критерий Манна-Уитни, который определил, что медианные значения амплитуды ( $p = 0,795 > 0,05$ ) и латентности ( $p = 0,908 > 0,05$ ) до лечения в группах значимо не различались.

Разработанная методика *нейромодуляции* состоит из 2 этапов: первый - имплантация электродов, и второй - подключение электродов к генератору импульсов.

*Первый этап.* Обработка операционного поля стандартная. Ретробульбарная анестезия 2% раствором лидокаина. Через проколы в коже путем раздвигания тканей специальной иглой - направителем (троакаром) вводят 2 электрода. Один электрод продвигают по нижне-наружному сектору орбиты до его сближения со зрительным нервом без контакта с его оболочками, но не далее 5-10 мм от него. Второй электрод размещают подкожно в височной области в тригеминальной зоне.

*Второй этап.* Наружные концы электродов закрепляют на поверхности кожи. Электроды через переходник подключают к генератору электроимпульсов. Переходник фиксируется в удобном для пациента месте, например, на плече соответствующей стороны или задней поверхности спины. Воздействие осуществляют биполярным импульсным током. Выбор конкретных параметров воздействия осуществляется врачом из пакета режимов и программ стимуляции, представленных в электростимулирующем устройстве, и обусловлен индивидуальной переносимостью, отсутствием болевого синдрома у пациентов, и возможностью совмещать процесс лечения с двигательной активностью и зрительными нагрузками. Частота импульсов составляла 60 Гц, ширина импульса 240 мс, амплитуда 0,8 Вт.

В процессе воздействия пациент имеет возможность выбирать интенсивность стимуляции из режимов выбранной ему программы в зависимости от ощущений или появления неприятных фосфенов или болевого синдрома. Так же пациент имеет возможность отключить прибор. Это реализуется за счет дистанционного управления генератора, в который включены функции переключения набора программ электростимуляции. Каждая программа включает различные сочетания характеристик терапевтического воздействия электрическим током. Стимуляция производилась непрерывно в течение 24 часов на протяжении не менее 8 дней.

Все функциональные и электрофизиологические параметры основной и контрольной групп были оценены сразу после лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. В исследовании приняли участие все пациенты (80 пациентов, 91 глаз).

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений *остроты зрения*) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,047 < 0,05$ ).

В контрольной группе в половине случаев острота зрения по шкале logMAR понизилась на 0,22 и более единиц, тогда как в основной группе - на 0,3 и более единиц. В половине случаев разница в снижении остроты зрения по шкале logMAR в группах составила не менее 0,08 единиц, то есть показатели остроты зрения сразу после лечения в основной группе лучше, чем в контрольной на 36,36%.

Описательные статистики изменений остроты зрения в группах представлены в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 - Описательные статистики изменений остроты зрения в группах (по шкале logMAR)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-0,21	-0,28	-0,07 (33,33%)
Стандартная ошибка среднего	0,02	0,03	—
Стандартное отклонение	0,12	0,17	—
Минимум	-0,48	-0,60	—
Максимум	0,00	0,00	—
Медиана	-0,22	-0,30	-0,08 (36,36%)
Процентиль 25	-0,30	-0,40	—
Процентиль 75	-0,12	-0,11	—
Количество	51	40	—

По результатам апостериорного теста в контрольной группе наблюдались статистически значимые различия остроты зрения в каждый момент исследования: через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. В основной группе через 1 месяц после лечения острота зрения значимо не отличается от остроты зрения сразу после лечения, что свидетельствует о стабильном эффекте в течении 1 месяца после нейромодуляции, тогда как через 3 и через 6 месяцев после лечения отличия выявлены.

В контрольной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев острота зрения (по шкале logMAR) повысилась на 0,12 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – не изменилась. В

контрольной группе через 3 мес. после лечения острота зрения повысилась на 0,18 единиц и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – на 0,12 единиц и более, что свидетельствует о начале снижения эффекта лишь к 3 месяцам после нейромодуляции. В контрольной группе через 6 мес. после лечения острота зрения (по шкале logMAR) повысилась на 0,3 единицы и более по сравнению с остротой зрения сразу после лечения, тогда как в основной группе – на 0,26 единиц и более. В контрольной группе острота зрения за период 6 месяцев повышалась быстрее, чем в основной группе, и достигла изначальных значений уже к 1 месяцу после лечения. Тогда как в основной группе возвращение к исходным показателям происходило лишь к 6 месяцам после лечения.

В таблице 3 представлена описательная статистика остроты зрения в группах в различные периоды после лечения.

Таблица 3 - Описательные статистики остроты зрения (по шкале logMAR) в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Острота зрения (по шкале logMAR)			
		сразу после лечения	через 1 мес. после лечения	через 3 мес. после лечения	через 6 мес. после лечения
Контрольная	Среднее значение	,83	,95	1,03	1,09
	Стандартная ошибка среднего	,06	,07	,07	,07
	Стандартное отклонение	,45	,48	,48	,47
	Минимум	,10	,15	,22	,22
	Максимум	1,70	1,70	1,70	1,70
	Медиана	,70	1,00	1,00	1,00
	Процентиль 25	,40	,52	,52	,70
	Процентиль 75	1,22	1,30	1,30	1,40
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	,87	,92	1,02	1,14
	Стандартная ошибка среднего	,06	,07	,07	,07
	Стандартное отклонение	,40	,42	,44	,46
	Минимум	,15	,15	,22	,30
	Максимум	1,70	1,70	1,70	1,70
	Медиана	,91	1,00	1,00	1,30
	Процентиль 25	,52	,52	,61	,70
	Процентиль 75	1,26	1,30	1,30	1,46
	Валидные	40	40	40	40

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни не обнаружено статистически значимых различий эффектов (медиан изменений числа относительных скотом первого и второго порядка) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,797 > 0,05$  и  $p = 0,622 > 0,05$  соответственно).

Можно сделать вывод, что сразу после лечения никакого значимого эффекта в изменении числа относительных скотом I и II порядка ни в контрольной группе, ни в основной группе не обнаружено. Полученные результаты могут быть объяснены переходом абсолютных скотом в относительные скотомы разного порядка, что не может служить клинически значимым эффектом для оценки лечения.

Описательные статистики изменений числа *относительных скотом I и II порядка* в группах представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Описательные статистики изменений числа относительных скотом I и II порядка в группах сразу после лечения

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Различия в группах (основная – контр.)	
	I порядка	II порядка	I порядка	II порядка	I порядка	II порядка
Относительные скотомы						
Среднее значение	-2,4	-0,43	-1,8	0,45	0,6 (25%)	0,88 *
Стандартная ошибка среднего	0,9	0,72	1,1	0,91	—	—
Стандартное отклонение	6,8	5,14	7,2	5,75	—	—
Минимум	-24,0	-12,0	-24,0	-6,0	—	—
Максимум	12,0	16,0	14,0	17,0	—	—
Медиана	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0	0 (0%)	0 (0%)
Перцентиль 25	-6,0	-3,0	-5,5	-3,0	—	—
Перцентиль 75	3,0	2,0	3,0	2,0	—	—
Количество	51		40		—	—

Примечание \*(относительные различия не вычисляются, т.к. средние значения разных знаков)

Медианные значения изменения числа *абсолютных скотом* (Таблица 5) значительно отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах. Можно заключить, что параметры числа уменьшения абсолютных скотом в основной группе выше, чем в контрольной на 27,78%. Нами был проанализирован эффект изменений абсолютных скотом через 1, 3 и 6

месяцев после лечения в контрольной и основной группах с использованием непараметрического критерия Фридмана (таблица 6).

Таблица 5 - Описательные статистики изменений числа абсолютных скотом сразу после лечения

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-9,70	-13,70	-4 (41,24%)
Стандартная ошибка среднего	1,00	2,50	—
Стандартное отклонение	7,30	15,60	—
Минимум	-31,00	-89,00	—
Максимум	3,00	11,00	—
Медиана	-9,00	-11,50	-2,50 (27,78%)
Процентиль 25	-13,00	-20,00	—
Процентиль 75	-3,00	-6,00	—
Количество	51	40	—

Таблица 6 - Описательные статистики абсолютных скотом в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Абсолютные скотомы			
		сразу п/лечения	через 1 мес. п/леч.	через 3 мес. п/леч.	через 6 мес. п/леч.
Контрольная	Среднее значение	35,88	39,75	43,69	46,69
	Стандартная ошибка среднего	4,04	4,24	4,46	4,47
	Стандартное отклонение	28,82	30,30	31,83	31,95
	Минимум	0,00	1,00	2,00	4,00
	Максимум	111,00	123,00	130,00	132,00
	Медиана	32,00	35,00	40,00	45,00
	Процентиль 25	12,00	15,00	16,00	17,00
	Процентиль 75	55,00	60,00	71,00	74,00
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	36,97	39,68	43,35	48,00
	Стандартная ошибка среднего	5,88	5,79	5,85	6,02
	Стандартное отклонение	37,17	36,62	37,01	38,05
	Минимум	1,00	1,00	2,00	1,00
	Максимум	151,00	153,00	155,00	160,00
	Медиана	30,00	34,00	39,00	42,00
	Процентиль 25	7,50	8,50	10,50	14,50
	Процентиль 75	53,00	58,00	68,50	74,50
	Валидные	40	40	40	40

По результатам анализа за период 6 месяцев после лечения были обнаружены значимые различия как в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ). В контрольной группе через 1

мес. после лечения в половине случаев число абсолютных скотом выросло на 3 единицы и более по сравнению с числом абсолютных скотом сразу после лечения, в основной группе –на 2 единицы и более. В контрольной группе через 3 мес. после лечения на 7 единиц и более, в основной группе –на 5 единиц и более. В контрольной группе через 6 мес. после лечения число абсолютных скотом выросло на 10 единиц и более, в основной группе –на 9 единиц и более. Полученные результаты свидетельствуют о стабильном эффекте лечения методом нейромодуляции пациентов основной группы, по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения.

Описательные статистики изменений *амплитуды п-ЗВП* в группах сразу после лечения представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Описательные статистики изменений амплитуды п-ЗВП в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	0,7	1,3	0,6 (85,71%)
Стандартная ошибка среднего	0,1	0,2	—
Стандартное отклонение	0,5	1,1	—
Минимум	0,1	0,1	—
Максимум	1,7	5,7	—
Медиана	0,7	1,1	0,4 (57,14%)
Процентиль 25	0,4	0,5	—
Процентиль 75	1	1,7	—
Количество	51	40	—

По результатам непараметрического критерия Вилкоксона значимый эффект сразу после лечения обнаружен как в контрольной ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в основной группах ( $p = 0,000 < 0,05$ ). Медианные значения изменения амплитуды значительно отличаются от нуля как в контрольной, так и в основной группах. Для сравнения величины эффекта в группах воспользовались непараметрическим критерием Манна-Уитни (в силу ненормальности распределения изменений амплитуды в каждой из групп). По результатам его обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений амплитуды) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,012 < 0,05$ ). Таким образом, в контрольной группе в половине случаев амплитуда п-ЗВП выросла на 0,7 и более мкВ, тогда как в основной - на 1,1 и более



мкВ. В половине случаев разница в повышении значений амплитуды в группах составила 0,4 мкВ и более (т.е. в основной группе амплитуда сразу после лечения увеличилась на 57,14% больше, чем в контрольной группе).

Был оценен эффект изменений амплитуды п-ЗВП по результатам применения критерия Фридмана за период 6 месяцев после лечения. Обнаружены значимые различия как в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ). В таблице 8 представлена описательная статистика амплитуды в группах в различные периоды после лечения.

Таблица 8 - Описательные статистики амплитуды п-ЗВП  
в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Амплитуда (мкВ)			
		сразу п/ лечения	через 1 мес. п/леч.	через 3 мес. п/леч.	через 6 мес. п/леч.
Контрольная	Среднее значение	4,55	4,31	3,97	3,72
	Стандартная ошибка среднего	0,39	0,39	0,38	0,36
	Стандартное отклонение	2,80	2,77	2,70	2,60
	Минимум	0,98	0,68	0,55	0,33
	Максимум	10,80	10,30	10,10	9,30
	Медиана	4,10	3,89	3,56	3,20
	Процентиль 25	2,30	2,10	1,77	1,68
	Процентиль 75	6,46	6,20	5,50	5,35
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	5,31	4,99	4,54	4,16
	Стандартная ошибка среднего	0,51	0,49	0,46	0,44
	Стандартное отклонение	3,22	3,13	2,90	2,79
	Минимум	1,18	1,09	0,87	0,50
	Максимум	14,10	12,60	10,60	10,10
	Медиана	4,57	4,29	4,00	3,62
	Процентиль 25	2,89	2,42	2,22	1,75
	Процентиль 75	7,14	6,79	6,35	5,75
	Валидные	40	40	40	40

В основной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев амплитуда п-ЗВП снизилась на 0,2 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения, в контрольной группе – аналогично. В основной группе через 3 мес. после лечения амплитуда снизилась на 0,55 мкВ и более по сравнению с амплитудой сразу после лечения, в контрольной группе – на 0,64 мкВ. В основной группе через 6 мес. после лечения амплитуда снизилась на 0,74 мкВ и более, в контрольной группе – на 0,97

мкВ и более. Полученные результаты свидетельствуют о стойком терапевтическом эффекте метода нейромодуляции в основной группе, по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения. Описательные статистики изменений латентности п-ЗВП в группах сразу после лечения представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Описательные статистики изменений латентности п-ЗВП в группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Различия в группах (основная – контрольная)
Среднее значение	-4,47	-8,26	-3,79 (84,79%)
Стандартная ошибка среднего	0,66	1,20	—
Стандартное отклонение	4,68	7,57	—
Минимум	-22,30	-32,90	—
Максимум	0,00	0,00	—
Медиана	-3,10	-5,90	-2,80 (90,32%)
Процентиль 25	-5,20	-11,45	—
Процентиль 75	-1,20	-3,00	—
Количество	51	40	—

По результатам применения непараметрического критерия Манна-Уитни обнаружены статистически значимые различия эффектов (медиан изменений латентности) сразу после лечения в основной и контрольной группах ( $p = 0,008 < 0,05$ ). В контрольной группе в половине случаев латентность понизилась на 3,1 и более мс, тогда как в основной группе в половине случаев латентность понизилась на 5,9 и более мс. В половине случаев разница в снижении значений латентности в группах составила не менее 2,8 единиц (т.е. снижение латентности в основной группе сразу после лечения оказалась значительней, чем в контрольной, и составила не менее 90,32%).

Нами был проанализирован эффект изменений латентности п-ЗВП через 1, 3 и 6 месяцев после лечения с использованием непараметрического критерия Фридмана. По результатам за период 6 месяцев после лечения обнаружены значимые различия как в основной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ), так и в контрольной группе ( $p = 0,000 < 0,05$ ).

По результатам апостериорного теста как в основной, так и в контрольной группах наблюдались статистически значимые различия латентности в каждый

момент исследования: через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. Описательная статистика латентности в группах представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Описательные статистики латентности п-ЗВП

в различные периоды после лечения

Группа	Статистика	Латентность (мс)			
		сразу п/лечения	через 1 мес. п/леч.	через 3 мес. п/леч.	через 6 мес. п/леч.
Контрольная	Среднее значение	114,50	116,70	118,50	119,40
	Стандартная ошибка среднего	1,60	1,60	1,50	1,50
	Стандартное отклонение	11,70	11,30	10,80	10,90
	Минимум	90,30	90,40	90,80	91,10
	Максимум	130,70	131,70	132,70	133,50
	Медиана	118,20	118,90	122,40	123,00
	Процентиль 25	104,70	108,00	112,30	113,30
	Процентиль 75	124,50	125,60	126,90	128,00
	Валидные	51	51	51	51
Основная	Среднее значение	110,10	112,30	115,00	117,80
	Стандартная ошибка среднего	2,10	2,00	1,90	1,80
	Стандартное отклонение	13,00	12,80	12,20	11,30
	Минимум	90,40	90,00	91,50	92,80
	Максимум	130,30	130,50	130,40	131,70
	Медиана	110,80	114,60	117,30	120,50
	Процентиль 25	101,30	102,60	106,00	111,60
	Процентиль 75	121,40	123,30	125,70	127,90
	Валидные	40	40	40	40

В основной группе через 1 мес. после лечения в половине случаев латентность повысилась на 1,3 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения, в контрольной группе – на 1,1 мс и более. В основной группе через 3 мес. после лечения латентность повысилась на 2,6 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения, в контрольной группе – на 2,7 мс и более. В основной группе через 6 мес. после лечения латентность повысилась на 3,3 мс и более, в контрольной группе – на 6,9 мс и более по сравнению с латентностью сразу после лечения. Эти эффекты статистически значимо различаются. В контрольной и основной группе латентность за период 6 месяцев менялась одинаково. Но через 6 месяцев итоговый эффект изменений по сравнению с латентностью сразу после лечения в контрольной и основной группах разный. Полученные результаты свидетельствуют о более стабильном эффекте лечения методом нейромодуляции пациентов основной группе,

по сравнению с контрольной группой, у которой применялись традиционные схемы лечения.

В заключение следует отметить, что за весь период обследований не было зарегистрировано каких либо осложнений инфекционного или гематологического характера. Зафиксирована высокая стабильность нахождения электродов, без внешних и внутренних миграций. В ходе эксперимента мы не столкнулись с перебоем работы электродов или стимулирующих устройств, что достигалось независимостью последних от внешних источников питания. Ни один из 39 человек не отметил у себя каких либо негативных или неприятных ощущений во время и после стимуляции, а процесс обучения работы с оборудованием не вызывал каких либо сложностей у врача и пациента.

Длительность курса (8 дней) воздействия обусловлена получением позитивных результатов стимуляции, расширением границ полей зрения, уменьшением скотом, возможностями нахождения электродов в тканях пациента. Что особенно тщательно контролировалось в первые дни нейромодуляции.

## **ВЫВОДЫ**

1. В результате проведенных исследований нами было доказано, что традиционное лечение больных (комплекс фармакотерапии и физиотерапии) с ЧАЗН в контрольной группе улучшает функциональные показатели. Однако полученный общий эффект непродолжителен во времени и снижается уже к 1 месяцу после лечения. Курс лечения вынужден проводиться в стационарных условиях.

2. Разработана малотравматичная методика имплантации электродов в ретроульбарное пространство и височную область. Интраоперационное использование рентгеновского оборудования (С-дуга) позволяет контролировать безопасное введение электрода для пролонгированной стимуляции зрительного нерва при соблюдении больными четких рекомендаций на всех этапах нахождения электродов в мягких тканях.

3. На основе метода нейромодуляции разработана оригинальная методика лечения пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различной этиологии с возможностью амбулаторного режима терапии и контроля самим пациентом за всем процессом лечения.

4. Разработанный нами модифицированный способ лечения на основе временной нейромодуляции ЗН (до 8 суток) для лечения пациентов с ЧАЗН позволяет повысить остроту зрения на 36,36% выше, чем в контрольной группе; уменьшить число абсолютных скотом на 27,78% в основной группе больше, чем в контрольной; улучшить электрофизиологические параметры проводимости (амплитуду до 57,14%, латентность до 90,32%) больше в основной группе, чем в контрольной. Выявлено, что разработанный способ обладает стойким терапевтическим эффектом на протяжении исследованных 6 месяцев наблюдения.

5. Показанием для разработанного способа лечения является частичная атрофия зрительного нерва различного генеза (неглаукомной этиологии), при отсутствии другой сопутствующей глазной патологии.

Противопоказаниями к разработанному способу лечения у больных с ЧАЗН являются: острые воспалительные процессы в придаточных синусах, в мягких тканях орбиты и височной области, выявление у пациента состояний, связанных с нарушением системы свертывания крови и онкологические процессы в орбите и головном мозге.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Предложенный метод лечения можно рекомендовать пациентам с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза.

Курс лечения возможно проводить дистанционно от специализированной клиники, в привычной для пациента условиях.

Выработаны некоторые противопоказания к проведению нейромодуляции для лечения ЧАЗН различного генеза.

### Абсолютные:

1. Наличие имплантированных кардиостимуляторов и инсулиновой помпы.

2. Металлические инородные тела в области черепа.
3. Диагностированные онкологические заболевания головы и шеи.
4. Гнойные - воспалительные заболевания глаза, орбиты, мягких тканей лица, волосистой части головы, полости рта и носа.
5. Беременность.

Относительные:

1. Переломы костей лицевого черепа.
2. Эндокринная офтальмопатия.
3. Психические заболевания.
4. Эпилепсия и эпилептические синдромы, судорожный синдром.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Выборная Т. Р.** Частичная атрофия зрительного нерва: патогенез и методы лечения (обзор литературы)/ **Т. Р. Выборная**, Д. В. Давыдов // **Headandneck. Голова и шея. Российское издание. - 2016. - №1-2. - С. 60-65.**
2. Давыдов Д. В. Первый опыт применения непрерывной электромагнитной стимуляции в лечении пациента с частичной атрофией зрительного нерва/ Д. В. Давыдов, А. Е. Яковлев, **Т. Р. Выборная** // **Headandneck. Голова и шея. Российское издание. – 2017. - №2. - С. 53-57.**
3. Давыдов Д. В. Непрерывная электромагнитная стимуляция зрительного нерва в лечении пациентов с ЧАЗН/ Д. В. Давыдов, **Т. Р. Выборная**, А. Е. Яковлев // V Междисциплинарный конгресс по заболеваниям головы и шеи с международным участием (сборник тезисов). Москва.– 2017. - С. 53-54.
4. Давыдов Д. В. Клинико-функциональные результаты использования метода непрерывной электромагнитной стимуляции в лечении пациентов с частичной атрофией зрительного нерва/ Д. В. Давыдов, А. Е. Яковлев, **Т. Р. Выборная** // **Офтальмологические ведомости.- 2017. - №2 (10). -С. 29-35.**
5. **Выборная Т. Р.** Результаты применения разработанного метода нейромодуляции в лечении больных с ЧАЗН различного генеза/ **Т. Р. Выборная**, Д. В. Давыдов, А. Е.

Яковлев // Ерошевские чтения (труды Всероссийской конференции). – Самара.- 2017. - С. 404-406.

6. Способ лечения гипоксии, ишемии и частичной атрофии зрительного нерва и зрительных путей: пат. 2620141 Рос. Федерации:МПК(51) А61N 1/32 / Д. В. Давыдов, А. Е. Яковлев, **Т. Р.Выборная**; заявители и патентообладатели Д. В. Давыдов, А. Е. Яковлев. - № 2016125819; заявл. 28.06.16; опубл. 23.05.17; Бюл. №15. - 4 с.

### Список сокращений

ЧАЗН -частичная атрофия зрительного нерва

ЗВП - зрительно вызванные потенциалы

ЗН - зрительный нерв

НИЛ - низкоинтенсивное лазерное излучение

ОЗ - острота зрения

ПИН - передняя ишемическая нейропатия

ЧАЗН - частичная атрофия зрительного нерва

ЭС - электростимуляция

ЦАС - центральная артерия сетчатки

ЦВС - центральная вена сетчатки