

На правах рукописи



ИРИКОВА
Мария Алексеевна

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ИСХОДОВ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Скрипченко Елена Юрьевна

Официальные оппоненты:

Пенина Галина Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №26», ведущий невролог

Жулёв Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра функциональной диагностики, профессор

Ведущая организация:

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

Защита состоится «08» апреля 2024 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России: <https://gpmu.org/>

Автореферат диссертации разослан «_____» 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Невропатия лицевого нерва (НЛН) у детей старше 5 лет превалирует среди поражения нервов [Гузева В.И. и соавт.,2023; Karalok Z.S. et al.,2018], высокая вероятность неблагоприятного исхода [Скрипченко Н.В. и соавт.,2008; George E.,2020] обуславливает важность выработки алгоритмов диагностики характера течения заболевания индивидуально для каждого пациента с учетом возрастных особенностей.

Основным методом прогноза исходов НЛН является проведение электронейромиографии (ЭНМГ) [Савицкая Н.Г. и соавт.,2012; Andresen N.S. et al.,2020; Peng C.H. et al.,2021; Kwon K.J. et al.,2022], но ее ограничением является низкая информативность в первые 7-14 дней от дебюта НЛН. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) лицевого нерва (ЛН) позволяет оценить функциональное состояние его интракраниальной части, ее показатели изменяются раньше, но роль ТМС у детей с НЛН не изучена. С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) была установлена связь неблагоприятного исхода с утолщением ЛН в области сосцевидного отростка (СО) на 10-15-й день НЛН у детей [Климкин А.В. и соавт.,2017], а у взрослых по данным МРТ выявлено более поверхностное залегание ЛН на стороне поражения [Karakas H. et al., 2019]. Возможности УЗИ ЛН в оценке толщины и глубины его залегания с учетом возрастных различий у детей требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, определение клинико-инструментальных особенностей НЛН у детей разных возрастных групп для разработки критериев прогнозирования исхода заболевания на ранних сроках является актуальным и обоснованным, что явилось основанием для выполнения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области прогнозирования исходов невропатии лицевого нерва [Савицкая Н.Г. и соавт., 2012; Karatoprak E. et al., 2019; Andresen N.S. et al., 2020; Peng C.H. et al., 2021; Yoo M.C. et al., 2021; Kwon K.J. et al., 2022; Williams A. et al., 2023]. В современных научных публикациях представлена различная эффективность применения инструментальных методов в отношении прогнозирования исходов заболевания, однако единого общепринятого подхода, учитывающего возрастные особенности у детей, не разработано. Явным ограничением существующих способов прогнозирования исходов является повышение его информативности с увеличением срока болезни (на 7-14-й день от начала), что негативно сказывается на выборе тактики ведения пациентов и приводит к неблагоприятному прогнозу в виде формирования резидуальных последствий. Представленные в современной литературе данные по прогнозу исхода невропатии лицевого нерва у детей противоречивы, в большей степени ориентированы на возраст и степень тяжести заболевания, а возможности таких современных методик, как транскраниальная магнитная стимуляция и ультразвуковое исследование лицевого нерва, у детей мало изучены.

Цель исследования

Определить клинико-инструментальные критерии прогнозирования исходов невропатии лицевого нерва у детей для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности невропатии лицевого нерва у детей в зависимости от возраста, этиологии, степени поражения лицевого нерва, длительности заболевания и его исходов.

2. Определить возрастные нормативные нейрофизиологические и ультразвуковые показатели лицевого нерва у детей.

3. Провести сравнительный анализ информативности электронейромиографии и транскраниальной магнитной стимуляции у детей с невропатией лицевого нерва в остром периоде в зависимости от возраста, периода заболевания, степени поражения лицевого нерва, длительности заболевания и его исходов.

4. Определить диагностическую значимость ультразвукового исследования лицевого нерва в оценке толщины и глубины залегания его экстракраниальной части у детей с невропатией лицевого нерва в зависимости от возраста, степени поражения лицевого нерва и исходов заболевания.

5. Разработать клинико-инструментальные критерии прогноза исходов невропатии лицевого нерва у детей.

Научная новизна исследования

Установлено преобладание уровня поражения лицевого нерва дистальнее отхождения барабанной струны у детей в возрасте с 5 до 12 лет, в то время как у детей в возрасте с 12 до 18 лет в равной степени регистрируются уровни поражения, как дистальнее, так и проксимальнее отхождения барабанной струны, который сопровождается нарушением вкуса ($p=0,001$), на иных уровнях лицевой нерв поражается редко. У детей младше 12 лет чаще развиваются инфекционно-опосредованные невропатии лицевого нерва (66,7% случаев) на фоне герпес-вирусной или энтеровирусной инфекции, тогда как у детей старше 12 лет в половине случаев (51,4%) регистрируется идиопатическая НЛН. Также у детей старше 12 лет достоверно чаще отмечается сопутствующий прозопарезу болевой синдром на пораженной стороне лица ($p=0,005$). Вероятность длительного течения заболевания и развития синкинезий относительно выше в группе детей с 5 до 12 лет. Выявлено, что длительность течения ($R=0,64$, $p <0,001$), исход ($R=-0,66$, $p <0,001$), в меньшей степени, развитие синкинезий ($R=0,38$, $p=0,001$) коррелируют с начальной степенью тяжести прозопареза, которая не зависит от пола, возраста, стороны поражения, соответствует умеренной (36,8%) и тяжелой (41,2%) степени.

Впервые определены возрастные нормативные показатели ЭНМГ и ТМС лицевого нерва, характеризующие аксональную возбудимость нерва, повышающуюся по мере взросления ребенка. В то же время с помощью УЗИ выявлено отсутствие возрастных различий по диаметру и глубине залегания лицевого нерва у детей, что вероятно может быть связано с формированием структуры нерва в более раннем возрасте.

Доказано, что достоверное снижение нейрофизиологических показателей при НЛН у детей отмечается не ранее 4-го дня от дебюта симптоматики, при этом оно более выражено у детей с 5 до 12 лет. Наиболее информативными показателями в остром периоде заболевания являются: ЭНМГ-коэффициент *m.Nasalis*, ЭНМГ коэффициент *m.Orbicularis oculi* при стимуляции в области сосцевидного отростка, амплитуда и площадь вызванного моторного ответа (ВМО) *m. Nasalis* пораженной стороны.

Установлена корреляция степени тяжести прозопареза ($R = -0,47$, $p < 0,001$), длительности ($R = -0,45$, $p < 0,001$) и исхода заболевания ($R = 0,5$, $p < 0,001$) с более поверхностным расположением экстракраниальной части лицевого нерва, определяемым с помощью УЗИ, при отсутствии гендерно-возрастных различий глубины залегания нерва и различий между здоровой и пораженной стороной.

Разработан способ раннего прогнозирования исходов невропатии лицевого нерва у детей, включающий на 4-7 день заболевания оценку степени тяжести прозопареза, расчет ЭНМГ-коэффициента носовой мышцы (*m. Nasalis*), оценку амплитуды ВМО носовой мышцы (*m. Nasalis*) в мВ, измерение глубины залегания лицевого нерва в области сосцевидного отростка после выхода из шилососцевидного отверстия в мм, с последующим использованием математической дискриминантной модели прогнозирования исходов НЛН.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработаны нормативные показатели как толщины и глубины залегания лицевого нерва в области выхода из шилососцевидного отверстия относительно поверхности кожи, так и нормативные ЭНМГ и ТМС параметры латентностей, амплитуд, площадей и порога вызванных моторных ответов и моторных ответов с мимических мышц, которые могут быть использованы в повсеместной клинической практике. Разработан способ раннего прогнозирования исходов НЛН у детей на основании комплексного нейрофизиологического и ультразвукового обследования, позволяющий в раннем периоде заболевания скорректировать тактику ведения (приоритетная справка на изобретение № 2023112819 от 17.05.2023).

Методология и методы исследования

В основе диссертационного исследования использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Дизайн представлял собой выборочное продольное обсервационное проспективное исследование. Проведена оценка взаимосвязи клинико-инструментальных показателей лицевого нерва с возрастом, степенью тяжести, длительностью и исходом заболевания. С целью решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, было проведено комплексное исследование, включавшее в себя: сбор и анализ жалоб, оценку неврологического статуса, показателей ЭНМГ, ТМС, УЗИ лицевого нерва. Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистическому анализу с использованием описательных, сравнительных параметрических и непараметрических методов.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены и используются в лечебно-диагностическом и педагогическом процессах в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства» (г. Санкт-Петербург), лечебном процессе ГБУЗ «Самарская областная детская инфекционная больница» (г. Самара).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексное нейрофизиологическое и ультразвуковое исследование лицевого нерва у детей с оценкой ЭНМГ-коэффициента, амплитуды вызванного моторного ответа носовой мышцы, глубины залегания экстракраниальной части лицевого нерва в области выхода из шилососцевидного отверстия на 4-7-ой день невропатии лицевого нерва позволяет прогнозировать исход заболевания.

2. Показатели диагностической периферической транскраниальной магнитной стимуляции лицевого нерва у детей имеют возрастные особенности площадей и амплитуд вызванных моторных ответов мимических мышц, латентности вызванного моторного ответа *m. Orbicularis oculi*.

3. Ультразвуковое исследование экстракраниальной части лицевого нерва у детей с невропатией лицевого нерва позволяет оценить глубину залегания лицевого нерва, которая коррелирует со степенью тяжести заболевания.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется использованием современных методов сбора и соответствующей статистической обработки информации, объем выборки достаточен и репрезентативен, дизайн исследования корректен, цель и задачи четко сформулированы. Использованные современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам. Задачи и дизайн исследования обеспечивают достижение намеченной цели. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Северная Школа» (Санкт-Петербург, 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (Уфа, 2021); IX-XI научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2021-2023); XXIII-XXV Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2021-2023); VI Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии» (Казань, 2023); Научно-практической конференции «Июнь. Нейронауки. Поволжье» (Нижний Новгород, 2022); Научно-практической конференции «Лучевая диагностика в перинатологии и педиатрии» (Санкт-Петербург, 2022); XLIV-XLV Итоговой научно-практической конференции ДНКЦИБ

«Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей (Санкт-Петербург, 2022-2023); Научно-практической конференции «Июнь. Нейронауки. Урал» (Екатеринбург, 2023); XVII Всероссийском Форуме «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний» (Санкт-Петербург, 2023); Научно-практической конференции «Ярославский Нейроevent - 2023» (Ярославль, 2023).

Работа удостоена диплома II степени в конкурсе работ молодых ученых в номинации «клинические исследования» в рамках V Международного конгресса, посвященного А.Ф. Самойлову "Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии" (г. Казань, 2022), диплома I степени в Конкурсе молодых ученых в рамках VIII Московского Городского Съезда педиатров с межрегиональным и международным участием (г. Москва, 2022).

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 3 – в научных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ, в том числе 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus. Получена приоритетная справка на изобретение (Способ раннего прогнозирования исходов невропатии лицевого нерва у детей. Заявка № 2023112819 от 17.05.2023). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Ученого совета (протокол №8 от 28.09.2023 г.).

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, текст иллюстрирован 30 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 124 источника (22 отечественных и 102 иностранных).

Личное участие автора в получении результатов

Совместно с научным руководителем разработан план диссертации и её основные идеи. Автором выполнен обзор по теме исследования, клинико-инструментальное обследование детей (сбор анамнеза, неврологический осмотр с оценкой степени прозопареза по шкале Хаус-Бракманна, электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция и ультразвуковое исследование лицевого нерва) трехкратно в остром периоде и в отдаленном с оценкой исходов заболевания через 1, 2 и 6 месяцев после начала заболевания. Автором лично составлена электронная база данных, проанализированы, статистически обработаны и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 68 стационарных пациентов с НЛН (с 5 до 12 лет, n=33; с 12 до 18 лет, n=35). Контрольную группу составил 51 ребенок. Клинико-инструментальное обследование проводилось в остром периоде трехкратно (1-3, 4-7, 8-14 дни), затем через 1, 2 и 6 месяцев при сохранении симптомов. Клинико-неврологический осмотр включал сбор жалоб, анамнеза, оценку уровня поражения нерва, сопутствующих жалоб, наличие влияния провоцирующих факторов, оценку степени тяжести с помощью ШХБ. По длительности заболевания были определены группы: до месяца (n=10), до 2 месяцев (n=36), до 6 месяцев (n=15), более 6 месяцев (n=7). Благоприятный исход соответствовал 1 или 2 баллам по ШХБ (n=46), неблагоприятный – 3 и более баллам (n=22), также регистрировалось появление синкинезий (n=6).

В остром периоде НЛН проводилось молекулярно-генетическое исследование биологических сред (методом полимеразной цепной реакции, наборы ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г.Москва) на энтеровирусы, боррелии, герпесвирусы, серологическое исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на герпесвирусы и боррелии (комерческие наборы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, аппарат «Lasurit», «Dynex Technologies Inc.», США).

Инструментальное обследование пациентов основной и контрольной групп включало поверхностную электромиографию (пЭМГ), ЭНМГ, мигательный рефлекс, ТМС ЛН по стандартным методикам и УЗИ ЛН с оценкой толщины и глубины залегания ЛН в области СО.

ЭНМГ ЛН проводилась со стимуляцией ЛН («НейроМВП-4», РФ, г. Иваново) в области трагуса и СО, регистрацией моторных ответов (М-ответов) m. Frontalis, m. Orbicularis oculi, m. Nasalis, m. Orbicularis oris [Команцев В.Н.,2006]. Оценивались порог возникновения, латентность, амплитуда М-ответа, ЭНМГ-коэффициент (соотношение амплитуд М-ответа пораженной стороны к здоровой,%). пЭМГ проводилась согласно рекомендациям [Команцев В.Н., 2006] с оценкой максимальных, средних амплитуд кривой пЭМГ, коэффициента пЭМГ(%). Также проводилась оценка основных компонентов мигательного рефлекса [Preston D. et al.,2004; Команцев В.Н.,2006; Николаев С.Г.,2013], его нарушение классифицировалось, как замедление, частичный и полный блок проведения [Якупов Р.А. и соавт.,2018г.].

ТМС ЛН выполнялась согласно рекомендациям [Groppa S. et al.,2012; Vucic S. et al.,2023] на оборудовании «Нейро-МС» (РФ, г. Иваново). Оценка ВМО mm. Frontalis, Orbicularis oculi, Nasalis, Orbicularis oris включала: порог возникновения, амплитуду, латентность и площадь ВМО, ТМС-коэффициент по амплитуде и площади ВМО в %.

УЗИ ЛН проводилось на ультразвуковой (УЗ) системе экспертного класса (Philips EPIQ5, Нидерланды) с линейным высокочастотным датчиком. Глубина залегания в области СО измерялась от проксимальной стенки нерва к поверхности кожи, в анализ включалось среднее значение глубины залегания и диаметра нерва после трех измерений.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью Microsoft Excel (Windows), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc, США) и MedCalc v.15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ количественных показателей включал оценку нормальности распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка, асимметрии и эксцесса. Для оценки значимости различий использовался U-критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента ($p=0,05$), в 3 и более группах – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA или непараметрический ANOVA тест (критерий Краскела-Уоллиса). В корреляционном анализе использовались критерии Пирсона или Спирмена, сильной связь между признаками считалась при значении $r \geq 0,7$, умеренной при значении 0,3–0,69 ($p=0,05$). ROC-анализ проводился для оценки прогностической значимости отдельных показателей в остром периоде НЛН в отношении исходов заболевания. Для обобщения критериев в единый диагностический алгоритм был применен дискриминантный анализ с расчетом линейных дискриминантных функций (ЛДФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-этиологическая характеристика невропатий лицевого нерва

В ходе проведенного исследования установлено, что развитие НЛН в 66,7% случаев у детей с 5 до 12 лет и в 48,6% случаев у детей с 12 до 18 лет было ассоциировано с инфекционными агентами, среди которых у детей с 12 до 18 лет преобладали герпесвирусы (22,9%), у детей с 5 до 12 лет – энтеровирусы (21,2%), герпесвирусы (18,2%) и респираторные вирусы (18,2%). Идиопатическая НЛН (паралич Белла) чаще встречалась в группе детей с 12 до 18 лет (51,4%). Боррелиозная НЛН была зарегистрирована в 4 случаях, из них у 3 детей с 5 до 12 лет. Таким образом, инфекционно-опосредованные НЛН составили 57,4% случаев с преобладанием у детей в возрасте с 5 до 12 лет.

В ходе исследования различий гендерных и по стороне прозопареза у детей не выявлено, нарушение вкуса было у 21 (30,9%) ребенка, онемение лица у 14 (20,6%) детей с преобладанием в группе детей с 12 до 18 лет ($p=0,001$). Онемение лица на стороне поражения отмечалось у 14 детей (20,6%) с относительным преобладанием в группе с 12 до 18 лет ($n=10$, $p=0,14$). Болевой синдром на пораженной стороне лица преобладал у детей с 12 до 18 лет ($p = 0,01$). Связь с перенесенным накануне острым респираторным заболеванием и переохлаждением у детей с 5 до 12 лет была зарегистрирована в 54,5% и 21,2% случаев, а с 12 до 18 лет - в 51,4% и 20% наблюдений соответственно.

В остром периоде НЛН превалировало умеренное (36,8%) и тяжелое (41,2%) поражение по ШХБ. В 22,1% случаев выздоровление было зарегистрировано лишь к 6 месяцу от дебюта заболевания. Затяжное течение НЛН (>6 месяцев) преобладало у детей с 5 до 12 лет ($n=6$). Неблагоприятный исход имел место в 32,4% случаев заболевания ($n=22$), был относительно выше в группе детей с 5 до 12 лет ($n=14$), развитие синкинезий отмечено в 8,8% случаев ($n=6$), из них у 5 детей с 5 до 12 лет.

У детей с 12 до 18 лет уровень поражения ЛН имел место в равной степени как дистальнее ($n=18$), так и проксимальнее отхождения барабанной струны ($n=16$),

тогда как в возрасте с 5 до 12 лет - преимущественно дистальнее отхождения барабанной струны ($n=28$).

Исход ($R=-0,66$, $p<0,001$) и длительность ЛН ($R = 0,64$, $p <0,001$), а также развитие синкинезий ($R = 0,38$, $p = 0,001$) значимо коррелировали с начальной степенью тяжести прозопареза по ШХБ.

Нормативные показатели инструментальных методов исследования лицевого нерва у детей

В ходе проведенного исследования установлено, что среди показателей стимуляционной ЭНМГ только амплитуда М-ответа *m.Nasalis* достоверно выше у детей с 12 до 18 лет ($2,4\pm0,7$ мВ против $1,7\pm0,5$ мВ, $p <0,001$). По данным пЭМГ контрольной группы определено, что у детей по мере взросления достоверно повышается только амплитуда кривой *m.Frontalis*: максимальная с 509 ± 180 мкВ до 719 ± 283 мкВ ($p=0,004$), средняя – с 190 ± 43 мкВ до 246 ± 73 мкВ ($p=0,03$).

С помощью ТМС было доказано, что по мере взросления детей отмечается достоверное увеличение амплитуд и площадей ВМО *mm.Frontalis, Orbicularis oculi, Nasalis*, увеличение латентности ВМО *m.Orbicularis oculi* (Табл.1).

Таблица 1 – Характеристика возрастных различий нормативных показателей вызванного моторного ответа (ВМО) мимических мышц у детей ($n=51$)

Показатель	с 5 до 12 лет, $n=24$ $M\pm SD$	с 12 до 18 лет, $n=27$ $M\pm SD$	p
амплитуда ВМО <i>m.Nasalis</i> , мВ	$1,7\pm0,5$	$2,2\pm0,6$	$0,002^*$
площадь ВМО <i>m.Nasalis</i> , мВ х мс	$6,4\pm2,3$	$9,2\pm2,2$	$<0,001^*$
амплитуда ВМО <i>m.Orbicularis oculi</i> , мВ	$2,1\pm0,9$	$2,8\pm0,7$	$0,02^*$
латентность ВМО <i>m.Orbicularis oculi</i> , мс	$2,4\pm0,2$	$2,7\pm0,3$	$0,025^*$
площадь ВМО <i>m.Orbicularis oculi</i> , мВ х мс	$8,2\pm3,1$	$10,4\pm2,4$	$0,026^*$
амплитуда ВМО <i>m.Frontalis</i> , мВ	$0,9\pm0,4$	$1,3\pm0,4$	$0,017^*$
площадь ВМО <i>m.Frontalis</i> , мВ х мс	$3,2\pm1,2$	$6,5\pm3,0$	$0,004^*$

Примечание. * отмечены достоверные различия ($p <0,05$) показателей ТМС между группами

С помощью УЗИ установлено отсутствие гендерных и возрастных различий и по диаметру и глубине залегания экстракраниальной части ЛН, что вероятно может быть обусловлено окончанием формирования структуры ЛН в более раннем возрасте (Табл.2).

Таблица 2 – Характеристика УЗ-показателей диаметра и глубины залегания лицевого нерва у детей ($n=51$)

Показатель	с 5 до 12 лет, $n=24$ $M\pm SD$	с 12 до 18 лет, $n=27$ $M\pm SD$	p
диаметр лицевого нерва,мм	$1,48\pm0,17$	$1,53\pm0,22$	$0,4$
усредненная глубина залегания лицевого нерва,мм	$7,37\pm1,13$	$7,45\pm1,66$	$0,15$

С возрастом у детей отмечается увеличение аксональной возбудимости как экстра-, так и интракраниальной части ЛН, отражающееся в увеличении амплитуд и

площадей ВМО мимических мышц, увеличении амплитуды М-ответа m.Nasalis. Увеличение латентности ВМО m.Orbicularis oculi с возрастом может быть обусловлено продолжающимся ростом и удлинением проводников.

Характеристика инструментальных методов диагностики невропатии лицевого нерва в зависимости от возраста и периода заболевания

В ходе анализа полученных данных не установлено достоверных различий показателей ЭНМГ и ТМС на стороне поражения в сравнении с контрольной группой в первые три дня от начала заболевания. Определено, что на 4-7й и на 8-14й день от начала НЛН у детей с 5 до 12 лет амплитуда М-ответа и ЭНМГ-коэффициент m.Nasalis при стимуляции в области трагуса и СО, ЭНМГ-коэффициент m.Orbicularis oculi при стимуляции в области СО достоверно ниже, чем у детей с 12 до 18 лет. Возрастных отличий по латентности М-ответов m. Nasalis и m. Orbicularis oculi не выявлено. При анализе типа нарушения проведения по дуге мигательного рефлекса преобладало замедление проведения ($n = 25$) и полного блока проведения ($n = 36$) на стороне поражения.

При проведении ТМС у детей с 5 до 12 лет с НЛН регистрировались более низкие значения амплитуды и площади ВМО m.Nasalis пораженной стороны (Табл.3).

Таблица 3 – Характеристика показателей ТМС лицевого нерва в остром периоде невропатии (4-7й день) в зависимости от возраста ($n=68$)

Показатель пораженной стороны	с 5 до 12 лет, $n=33$ $M\pm SD$	с 12 до 18 лет, $n=35$ $M\pm SD$	p
Ампл.ВМО m.Nasalis,мВ	0,9±0,5	1,5±0,5	<0,001*
Лат.ВМО m.Nasalis,мс	2,5±0,4	2,4±0,4	0,6
площадь ВМО m.Nasalis,мВ*мс	3,9±1,9	5,6±1,9	0,002*
порог ВМО m.Nasalis,%	25,8±6,4	22,8±4,7	0,06
Ампл.ВМО m. Orbicularis oculi,мВ	2,1±0,7	2,3±0,6	0,4
Лат.ВМО m.Orbicularis oculi,мс	2,4±0,2	2,5±0,3	0,2
площадь ВМО m.Orbicularis oculi,мВ*мс	7,0±3,4	8,2±1,7	0,2
порог ВМО m.Orbicularis oculi,%	22,1±4,0	20,1±3,7	0,35

Примечание. ампл. – амплитуда, ВМО – вызванный моторный ответ, лат. – латентность, коэф. – коэффициент. * отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) показателей между группами

По данным УЗИ в остром периоде НЛН не установлены возрастные различия по глубине залегания и диаметру ЛН как на пораженной, так и здоровой сторонах, в сравнении с контрольной группой. (Табл. 4).

Таблица 4 – Характеристика глубины залегания и диаметра лицевого нерва в зависимости от возраста ($n=68$)

Показатель	с 5 до 12 лет, $n=33$ $M\pm SD$	с 12 до 18 лет, $n=35$ $M\pm SD$	p
глубина залегания_ пораженная сторона,мм	7,33±0,88	7,94±2,0	0,1
диаметр_ пораженная сторона,мм	1,61±0,26	1,67±0,24	0,3
глубина залегания_ здоровая сторона,мм	7,35±1,13	7,96±1,66	0,1
диаметр_ здоровая сторона,мм	1,54± 0,23	1,61±0,19	0,4

Таким образом, диагностическая значимость показателей ЭНМГ и ТМС определялась на 4-7-ой день от начала НЛН, при этом более значимое снижение показателей регистрировалось в группе детей с 5 до 12 лет.

Характеристика инструментальных методов диагностики невропатии лицевого нерва в зависимости от степени поражения лицевого нерва, длительности и исхода заболевания

В ходе исследования установлена умеренная корреляция степени тяжести заболевания с ЭНМГ-коэффициентом m. Nasalis при стимуляции в области трагуса и СО, глубиной залегания нерва на стороне поражения и сильная корреляция с показателями пЭМГ (m. Frontalis и m. Orbicularis oris) (Табл.5).

Таблица 5 – Характеристика взаимосвязи степени тяжести прозопареза и инструментальных показателей лицевого нерва в остром периоде невропатии (n=68)

Показатель	Критерий Спирмена/Пирсона	p
ЭНМГ-коэф.,% m.Nasalis трагус	-0,57	<0,001*
ЭНМГ-коэф.,% m.Nasalis CO	-0,64	0,002*
пЭМГ-коэф.,% m.Frontalis	0,76	<0,001*
пЭМГ-коэф.,% m.Orbicularis oris	0,76	<0,001*
средн. ампл.,мкВ пораж.m.Frontalis	-0,70	<0,001*
средн. ампл.,мкВ_пораж.m.Orbicularis oris	-0,75	<0,001*
глубина залегания,мм пораж.	-0,62	<0,001*

Примечание. пораж. – пораженная сторона, СО – стимуляция в области сосцевидного отростка, средн.ампл. – средняя амплитуда, трагус- стимуляция в области трагуса, коэф. – коэффициент. * отмечено наличие достоверной корреляционной связи ($p < 0,05$)

Наибольшей корреляционной связью с длительностью заболевания обладает ЭНМГ-коэффициент m.Nasalis при стимуляции в области трагуса, ЭНМГ-коэффициент m.Orbicularis oculi при стимуляции в области СО (Табл.6).

Таблица 6 – Характеристика корреляционной связи между длительностью и инструментальными показателями лицевого нерва в остром периоде заболевания

Показатель	Критерий Спирмена/Пирсона	p
ЭНМГ-коэф.,% m.Nasalis трагус	-0,69	<0,001*
ЭНМГ-коэф.,% m.Orbicularis oculi_CO	-0,62	0,004*
пЭМГ-коэф.,% m.Orbicularis oris	0,45	0,001
площадь ВМО, мВ х мс m.Orbicularis oculi	-0,41	0,017*
ТМС-коэф.,% m.Orbicularis oculi площадь ВМО	-0,45	0,008*
глубина залегания, мм	-0,49	<0,001*

Примечание. СО – стимуляция в области сосцевидного отростка, коэф. – коэффициент. * отмечено наличие достоверной корреляционной связи ($p < 0,05$)

При анализе нарушений проведения по дуге мигательного рефлекса не выявлена корреляция с длительностью заболевания ($R=0,29$, $p=0,2$), причем замедление проведения чаще встречалось при длительности НЛН менее 2 месяцев ($n = 22$), а полный блок проведения наблюдался и в случаях с длительным течением (6 и более месяцев, $n=16$), так и при длительности менее 2 месяцев ($n=19$).

В ходе исследования было установлено, что наибольшей корреляционной связью с исходом обладают показатели 4-7го дня НЛН: ЭНМГ-коэффициент ($R=0,75$, $p<0,001$) m.Orbicularis oculi при стимуляции в области СО; ЭНМГ-коэффициент m.Nasalis при стимуляции в области трагуса ($R=0,64$, $p<0,001$) и СО ($R=0,58$, $p=0,001$); средняя амплитуда пЭМГ m.Orbicularis oris ($R=0,71$, $p<0,001$), глубина залегания ($R=0,5$, $p<0,001$) и ТМС показатели (в частности, ТМС-коэффициент m.Orbicularis oculi, $R=0,52$, $p=0,001$). На 4-7й день НЛН отмечалось достоверное снижение показателей в группе детей с неблагоприятным исходом: ЭНМГ-коэффициент m. Nasalis ($44,1\pm16,3\%$ против $73,6\pm16,1\%$, $p <0,0001$), амплитуда ВМО m. Nasalis ($0,8\pm0,2$ мВ против $1,3\pm0,3$ мВ, $p = 0,006$), выявлено меньшее значение глубины залегания ЛН на стороне поражения ($6,6\pm0,8$ мм против $7,8\pm1,1$ мм, $p = 0,016$). Различие показателей также сохранялось и при обследовании на 8-14-ый день от дебюта НЛН.

Таким образом, наиболее информативно проведение ЭНМГ и ТМС, начиная с 4-го дня от дебюта НЛН, наиболее значимыми показателями являются: ЭНМГ-коэффициент m.Nasalis при стимуляции в области трагуса и СО, ЭНМГ коэффициент m.Orbicularis oculi при стимуляции в области СО, амплитуда и площадь ВМО m.Nasalis пораженной стороны. Отмечается более значимое снижение нейрофизиологических показателей у детей с 5 до 12 лет. Установлено наличие взаимосвязи ЭНМГ, ТМС, УЗ-показателей как со степенью тяжести прозопареза, так и с длительностью и исходом заболевания.

Клинико-инструментальные критерии прогноза исходов невропатии лицевого нерва у детей

В ходе исследования разработаны пороговые значения клинико-инструментальных показателей 4-7 дня от начала НЛН в отношении прогноза исходов НЛН: неблагоприятному исходу соответствовали степень прозопареза по ШХБ <3 (AUROC 0,875, $p<0,0001$); ЭНМГ коэффициент m.Nasalis $\leq50\%$ (AUROC 0,912, $p<0,0001$); амплитуда ВМО m.Nasalis $\leq1,0$ мВ (AUROC 0,811, $p=0,003$), глубина залегания ЛН $\leq7,4$ мм (AUROC 0,823, $p<0,0001$).

На основе предикторов была построена математическая модель прогнозирования исходов НЛН с расчетом ЛДФ, благоприятному исходу соответствовала ЛДФ1, неблагоприятному – ЛДФ2:

$$\begin{aligned} \text{ЛДФ1} &= -73,1 - 0,34 \times X_1 + 14,2 \times X_2 + 0,3 \times X_3 + 0,98 \times X_4 + 10,0 \times X_5, \\ \text{ЛДФ2} &= -70,7 - 0,1 \times X_1 + 16,8 \times X_2 + 0,2 \times X_3 - 1,4 \times X_4 + 9,0 \times X_5, \end{aligned}$$

где X1 – возраст пациента (количество полных лет); X2 – ШХБ (от 2 до 6); X3 – ЭНМГ-коэффициент m. Nasalis (%); X4 – амплитуда ВМО m. Nasalis (мВ); X5 – глубина залегания ЛН (мм).

Для прогнозирования исходов проводится расчет ЛДФ1 и ЛДФ2 с полученными данными конкретного пациента, и при $\text{ЛДФ1}>\text{ЛДФ 2}$ прогнозируют благоприятный исход, при $\text{ЛДФ2}>\text{ЛДФ1}$ – неблагоприятный. Точность выявления неблагоприятных исходов составила 95,4 %, благоприятных исходов – 91,3 %, общая точность модели прогнозирования – 92,6%, что выше, чем использование отдельных инструментальных показателей.

Таким образом, прогнозирование исходов НЛН путем комплексного использования ЭНМГ, ТМС и УЗИ ЛН возможно, уже начиная с 4-7 дня от дебюта НЛН, что позволяет повысить эффективность диагностики, минимизировать диагностические ошибки и улучшить исходы, с чем связано социальное значение данного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Установлено преобладание уровня поражения лицевого нерва дистальнее отхождения барабанной струны у детей в возрасте с 5 до 12 лет, в то время как у детей в возрасте с 12 до 18 лет в равной степени регистрируются уровни поражения, как дистальнее, так и проксимальнее отхождения барабанной струны, который сопровождается нарушением вкуса ($p=0,001$), на иных уровнях лицевой нерв поражается редко. У детей младше 12 лет чаще развиваются инфекционно-опосредованные невропатии лицевого нерва (66,7%) на фоне энтеровирусной или герпесвирусной инфекций, тогда как у детей старше 12 лет в половине случаев (51,4%) регистрируется идиопатическая НЛН. Также у детей старше 12 лет достоверно чаще отмечается сопутствующий прозопарезу болевой синдром на пораженной стороне лица ($p=0,005$). Вероятность длительного течения заболевания и развития синкинезий относительно выше в группе детей с 5 до 12 лет. Определено, что длительность течения ($R=0,64$, $p <0,001$), исход ($R=-0,66$, $p<0,001$), и в меньшей степени, развитие синкинезий ($R=0,38$, $p=0,001$) коррелируют со степенью тяжести прозопареза, которая не зависит от пола ($R = -0,03$, $p = 0,8$) и возраста ребенка ($R = -0,04$, $p = 0,77$), стороны поражения ($R = -0,14$, $p = 0,2$), соответствует умеренной (36,8%) и тяжелой (41,2%) степени

2. Определено, что нормативные показатели ЭНМГ и ТМС лицевого нерва (амплитуда М-ответа *m. Nasalis*, вызванные моторные ответы мимических мышц, характеризующие аксональную возбудимость нерва), повышаются по мере взросления ребенка. УЗ-показатели диаметра и глубины залегания лицевого нерва у детей не являются возраст-зависимыми, что вероятно может быть связано с формированием структуры нерва в более раннем возрасте.

3. Достоверное снижение нейрофизиологических показателей при НЛН у детей регистрируется не ранее 4-го дня от дебюта симптоматики, при этом оно более выражено у детей младше 12 лет. Наиболее информативными из нейрофизиологических показателей лицевого нерва в остром периоде заболевания являются: ЭНМГ-коэффициент *m. Nasalis*, ЭНМГ коэффициент *m. Orbicularis oculi* при стимуляции в области сосцевидного отростка, амплитуда и площадь ВМО *m. Nasalis* пораженной стороны.

4. Степень тяжести прозопареза ($R = -0,47$, $p <0,001$), длительность ($R = -0,45$, $p <0,001$) и исход заболевания ($R = 0,5$, $p <0,001$) коррелируют с глубиной залегания экстракраниальной части лицевого нерва, вне зависимости от пола, возраста и стороны поражения.

5. Оптимально прогнозировать исходы невропатии лицевого нерва у детей на 4-7-ой день заболевания с оценкой степени тяжести прозопареза, расчетом ЭНМГ-коэффициента носовой мышцы (*m. Nasalis*), оценкой амплитуды ВМО носовой мышцы (*m. Nasalis*) в мВ, измерением глубины залегания лицевого нерва в

области сосцевидного отростка после выхода из шилососцевидного отверстия в ММ, с последующим использованием математической дискриминантной модели прогнозирования исходов НЛН (чувствительность модели 95,4%, специфичность модели 91,3%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с невропатией лицевого нерва с целью повышения точности диагностики и прогнозирования исходов рекомендовано комплексное клинико-инструментальное обследование на 4-7 день от начала заболевания, включающее оценку степени тяжести прозопареза по ШХБ, ЭНМГ-коэффициент m . Nasalis, амплитуду вызванного моторного ответа m . Nasalis, глубину залегания экстракраниальной части лицевого нерва, с последующим использованием математической дискриминантной модели прогнозирования исходов НЛН.

2. Принимая во внимание высокую диагностическую значимость ультразвукового исследования лицевого нерва и взаимосвязь глубины залегания нерва и степени тяжести заболевания, целесообразно проводить ультразвуковую оценку глубины залегания экстракраниальной части лицевого нерва, позволяющую определить группу детей с риском неблагоприятного исхода заболевания.

3. Возрастные особенности показателей диагностической периферической транскраниальной магнитной стимуляции у детей необходимо учитывать при определении тактики ведения пациентов для достижения наилучшего исхода заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение нейрофизиологических и ультразвуковых показателей лицевого нерва на большой выборке пациентов с привлечением нейросетей и глубинного машинного обучения, позволит повысить точность диагностики, уменьшить время проведения исследования и будет способствовать оптимизации патогенетической терапии. Также необходима разработка программного обеспечения для автоматизированной оценки степени тяжести НЛН с использованием алгоритмов сверточной нейросети для объективизации процесса и исключения ошибки вследствие человеческого фактора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бедова (Ирикова), М.А. Способ прогнозирования восстановления функций лицевого нерва при параличе Белла /А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, М.А. Бедова, М.В. Савина //Медицина: теория и практика.-2019.-Т.4, №3.-С.134-141.

2. Бедова (Ирикова), М.А. Способ прогнозирования восстановления функций лицевого нерва при параличе Белла /А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, М.А. Бедова, М.В. Савина //Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.-2019.-Т.14, №2.-С.605-617.

3. Бедова (Ирикова), М.А. Этиология и патогенез паралича Белла /А.В. Климкин, Н.В. Скрипченко, В.Б. Войтенков, М.А. Бедова //Российский неврологический журнал.-2020.-Т.25, №2.-С.22-27. (Scopus)

4. Бедова (Ирикова), М.А. Магнитная стимуляция лицевого нерва у детей: нормативные данные /М.А. Бедова, А.В. Климкин, Е.Ю. Скрипченко и соавт. //Журнал инфектологии.-2022.-Т.14, №4.-С.15-16.

5. Бедова (Ирикова), М.А. Возможности современной диагностики невропатии лицевого нерва /М.А. Бедова, А.В. Климкин, Е.Ю. Скрипченко //Практическая медицина.-2022.-Т.20, №2.-С.8-12. (ВАК)

6. Бедова (Ирикова), М.А. Магнитная стимуляция в диагностике невропатии лицевого нерва у детей /М.А. Бедова, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков и соавт. //Российский кардиологический журнал.-2022.-Т.27, №5S.-С.9.

7. Ирикова, М.А. Диагностическая значимость периферической транскраниальной магнитной стимуляции у детей с невропатией лицевого нерва /М.А. Ирикова, Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко и соавт. //Российский кардиологический журнал.-2023.-Т.28, №S5.-С.10.

8. Бедова (Ирикова), М.А. Возможности мультипараметрической МРТ в диагностике неврита лицевого нерва у детей /Д.Ю. Новокшонов, Н.В. Марченко, М.А. Бедова и соавт. //Лучевая диагностика и терапия.-2023.-№S14.-С.178-179.

9. Ирикова, М.А. Возможности электронейромиографии, диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке поражения лицевого нерва: обзор литературы и серия клинических наблюдений /Н.В. Марченко, Д.Ю. Новокшонов, М.А. Ирикова и соавт. //Альманах клинической медицины.-2023.-Т.51, №3.-С.180-191. (ВАК, Scopus).

10. Ирикова, М.А. Способ раннего прогнозирования исходов невропатии лицевого нерва у детей. Заявка №2023112819 от 17.05.2023.

11. Ирикова, М.А. Клинико-этиологические особенности невропатии лицевого нерва у детей и их роль в прогнозировании исходов заболевания /М.А. Ирикова, Е.Ю. Скрипченко, В.Б. Войтенков и соавт. //Журнал инфектологии.-2023.-Т.15, №3.-С. 39-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМО-вызванный моторный ответ

ЛДФ-линейная дискриминантная функция

ЛН-лицевой нерв

М-ответ-моторный ответ

НЛН-невропатия лицевого нерва

пЭМГ-поверхностная электромиография

СО-сосцевидный отросток

ТМС-транскраниальная магнитная стимуляция

УЗ-ультразвуковой

УЗИ-ультразвуковое исследование

ШХБ-шкала Хаус-Бракманна

ЭНМГ-электронейромиография