

Оценка эффективности и безопасности применения ипидакрина у пациентов с идиопатической Невропатией Лицевого Нерва (исследование ПЕЛИКАН)

Самарцев И.Н.¹, Живолупов С.А.¹, Пономарев В.В.², Маркова М.Н.¹, Магомедов К.Р.³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

³ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Республика Беларусь, 220013,

Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; ³Россия, 195009, Санкт-Петербург, Чугунная ул., 46

Идиопатическая невропатия лицевого нерва (НЛН), или паралич Белла, характеризуется развитием манифестного неврологического дефекта и выраженным снижением качества жизни больных.

Целью открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН.

Пациенты и методы. В исследование вошли 35 пациентов с НЛН, которые были разделены на две группы. Терапия в основной группе ($n=20$) включала базовую схему (глюкокортикоиды, витамины группы В, пентоксифиллин, глицин, комплекс немедикаментозных методов лечения), а также антихолинэстеразный препарат ипидакрин (Ипигрикс). Лечение пациентов контрольной группы ($n=15$) ограничивалось базовой схемой. Общая длительность периода наблюдения составила 6 мес. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью шкал House–Brackmann, FaCE (Facial Clinimetric Evaluation), SAQ (The Synkinesis Assessment Questionnaire), электронейромиографии (ЭНМГ) и определения числа пациентов с показаниями к ботулинотерапии.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес терапии в основной группе больных по данным шкал House–Brackmann ($1,4 \pm 0,5$), FaCE ($90 \pm 9,8$) и по результатам ЭНМГ наблюдалось более значимое восстановление функций лицевого нерва по сравнению с группой контроля (House–Brackmann — $1,9 \pm 0,7$ балла, FaCE — $78 \pm 11,8$ балла; $p < 0,05$). Межгрупповых различий по шкале SAQ (основная группа — $42,1 \pm 16,1$ балла, контрольная — $48,6 \pm 12,9$ балла; $p = 0,203$) и количеству пациентов с показанием к ботулинотерапии не было. Предикторами развития синкинезий были выраженное поражение ветвей n. facialis в дебюте заболевания по данным клинического обследования (4 и 5 баллов по шкале House–Brackmann), I степень тяжести по ЭНМГ, болевой синдром >75 мм по визуальной аналоговой шкале, плохое восстановление функции лицевого нерва в первый месяц терапии (3 и 4 балла по шкале House–Brackmann).

Заключение. Применение ипидакрина в комплексной терапии больных с НЛН улучшает эффективность восстановления функции лицевого нерва через 6 мес без увеличения риска развития патологических синкинезий.

Ключевые слова: идиопатическая невропатия лицевого нерва; паралич Белла; ипидакрин; патологические синкинезии.

Контакты: Игорь Николаевич Самарцев; alpinaigor@mail.ru

Для ссылки: Самарцев ИН, Живолупов СА, Пономарев ВВ и др. Оценка эффективности и безопасности применения ипидакрина у пациентов с идиопатической Невропатией Лицевого Нерва (исследование ПЕЛИКАН). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-60-68

The efficacy and safety of ipidacrine in patients with idiopathic neuropathy of the facial nerve (PELICAN study)

Samartsev I.N.¹, Zhivolupov S.A.¹, Ponomarev V.V.², Markova M.N.¹, Magomedov K.R.³

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; ³Saint Luke Clinical Hospital, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²3, P. Brovka St., Build. 3,

Minsk 220013, Republic of Belarus; ³46, Chugunnaya St., Saint Petersburg 195009, Russia

Idiopathic facial nerve neuropathy (FNN), or Bell's palsy, is characterized by a manifest neurological defect and a pronounced decrease in the quality of life of patients.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of ipidacrine in patients with FNN in an open-label observational study.

Patients and methods. The study included 35 patients with FNN, who were divided into two groups. Treatment in the main group ($n=20$) included the basic regimen (glucocorticoids, B vitamins, pentoxifylline, glycine, a complex of non-pharmacological therapies), as well as the anticholinesterase drug ipidacrine (Ipigrix). Treatment of patients in the control group ($n=15$) was limited to the basic regimen. The follow-up was six months. The treatment effectiveness was assessed with the House-Brackmann scale, FaCE (Facial Clinimetric Evaluation), SAQ (The Synkinesis Assessment Questionnaire), electroneuromyography (ENMG), and determining the number of patients with indications for botulinum therapy.

Results and discussion. After six months of treatment, more significant restoration of facial nerve function was observed in the main group, according to the House-Brackmann scale (1.4 ± 0.5), FaCE (90 ± 9.8), and ENMG results, compared to the control group (House-Brackmann — 1.9 ± 0.7 points, FaCE — 78 ± 11.8 points; $p < 0.05$). There were no intergroup differences in the SAQ scores (main group — 42.1 ± 16.1 points, control group — 48.6 ± 12.9 points; $p = 0.203$) and the number of patients with indications for botulinum therapy. Predictors of the synkinesis were pronounced damage to the branches of *n. facialis* at the disease onset according to the clinical examination (4 and 5 points on the House-Brackmann scale), I degree of severity according to ENMG, pain > 75 mm on the visual analog scale, poor recovery of facial nerve function in the first month of treatment (3 and 4 points on the House-Brackmann scale).

Conclusion. The use of ipidacrine in the complex treatment of patients with FNN improves the efficiency of restoration of the function of the facial nerve after 6 months without increasing the risk of pathological synkinesis.

Keywords: idiopathic neuropathy of the facial nerve; Bell's palsy; ipidacrine; pathological synkinesis.

Contact: Igor' Nikolayevich Samartsev; alpinaigor@mail.ru

For reference: Samartsev IN, Zhivolupov SA, Ponomarev VV, et al. The efficacy and safety of ipidacrine in patients with idiopathic neuropathy of the facial nerve (PELICAN study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-60-68

Идиопатическая невропатия лицевого нерва (НЛН), или паралич Белла, названный так в честь шотландского невролога Charles Bell, является наиболее распространенным вариантом остро развивающейся краниальной невропатии и самой частой причиной поражения *n. facialis* [1]. Так, согласно данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность НЛН в популяции составляет от 11,5 до 53,3 случая на 100 тыс. человек в год, чаще она встречается у лиц в возрасте 15–45 лет [2, 3]. Несмотря на тот факт, что в литературе нет четкого определения, какое течение паралича Белла необходимо расценивать как «острое», в большинстве исследований и клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией указывается, что максимальная выраженность пареза/плегии мимических мышц у этой категории больных должна развиваться в течение 3 сут [4].

Точная причина возникновения НЛН до настоящего времени не известна, хотя общепризнана вероятность реакции латентной инфекции, а именно — вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1) в области коленчатого ганглия. В ряде исследований было показано, что HSV-1 можно обнаружить более чем у 50% пациентов с НЛН [5]. Поражение *n. facialis* индуцирует его воспаление и отек, что приводит к развитию классической картины заболевания: периферическому парезу/плегии мимических мышц, а также другим возможным симптомам — сухости глаза, гиперакузии и нарушению вкуса. Частое проявление заболевания, иногда предшествующее дебюту прозопопареза, — ипсилатеральная боль в области лица или за ухом [6]. Следует отметить, что экспрессивные движения мимических мышц, служащие одной из форм проявления чувств человека, имеют фундаментальное значение для ощущения полноценной жизни индивидуума и его способности интегрироваться в общество. Из-за выраженного нарушения физиогномики и асимметрии лица пациенты с НЛН могут столкнуться с нарушением межличностных взаимоотношений, а также испытывать депрессию и социальное отчуждение [7]. В исследовании L. Ishii и соавт. [8] было продемонстрировано, что больные с прозопопарезом зачастую вызывают негативные эмоции у других людей, а также воспринимаются последними как непривлекательные.

Известны некоторые факторы риска развития НЛН. К ним относятся беременность, тяжелая преэклампсия,

ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, острые респираторные заболевания [9].

Диагноз паралича Белла основывается на исключении других причин поражения лицевого нерва, при этом необходимость проведения при классическом течении заболевания дополнительных методов обследования, например анализа крови, нейровизуализации и даже электро-нейромиографии (ЭНМГ) является предметом дискуссии, поскольку в большинстве случаев они не только не позволяют уточнить диагноз, но и абсолютно не влияют на тактику ведения пациентов и, соответственно, прогноз восстановления функций [10, 11], что, кстати, отражено и в утвержденном в Российской Федерации стандарте специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва [12].

Лечение НЛН направлено на как можно более быстрое восстановление активности мимических мышц и коррекцию других нарушений при их наличии (изменения вкуса, слуха, слезообразования). Важным аспектом ведения больных данного профиля является профилактика формирования контрактур и патологических синкиний мышц лица. Современная медикаментозная терапия в остром периоде НЛН в большинстве стран включает применение глюкокортикоидов (ГК) — изолированно или в сочетании с противовирусными препаратами [4]. Согласно действующему в нашей стране стандарту медицинской помощи, обязательными к применению при данной нозологии являются ГК, а также пентоксифиллин и глицин [12]. Другие лекарственные препараты могут быть назначены лишь определенному (указанному в документе) проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

Тут необходимо отметить, что у большинства пациентов с НЛН течение заболевания крайне благоприятное и даже без лечения практически полного восстановления утраченных функций можно ожидать у 70% больных с изначальной плегией мимических мышц в течение 6 мес от момента дебюта заболевания. В случае же наличия лишь пареза лицевой мускулатуры в остром периоде заболевания вероятность благоприятного исхода увеличивается до 94% [1].

Крайне дискуссионным является вопрос применения антихолинэстеразных препаратов, в частности ипидакрина, в комплексном лечении пациентов с параличом Белла.

В стандарте медицинской помощи предлагается назначать его 80% пациентов с НЛН. Многие специалисты (особенно в блогосфере) не только сомневаются в необходимости их использования с целью улучшения прогноза восстановления утраченных функций, но и выступают категорически против такой опции в терапии, мотивируя это более высоким риском развития патологических синкинезий и контрактур мимических мышц.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 20 пациентов с предварительным диагнозом «паралич Белла».

Критерием включения пациентов в исследование служила идиопатическая невропатия лицевого нерва (G51.0).

Критерии не включения:

- 1) тяжелая дисфункция или тотальное поражение лицевого нерва (6 баллов по шкале House–Brackmann, а также снижение амплитуды М-ответа более 90% при проведении ЭНМГ и отсутствии потенциалов двигательных единиц при проведении игольчатой электромиографии);
- 2) наличие противопоказаний к приему ипидакрина;
- 3) невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).

После оценки соответствия всех больных критериям включения/невключения им было назначено медикаментозное лечение с применением ГК (метилпреднизолон 4 мг перорально по 12 таблеток в первые 5 дней, затем дозу снижали на две таблетки в сутки — всего 10 дней приема [13]), комплексный препарат, включающий витамины группы В (парентерально по 2 мл — 10 дней, затем перорально по одной таблетке в сутки — 30 дней), пентоксифиллин (200 мг 3 раза в сутки — 1 мес), глицин (100 мг 3 раза в сутки), а также ипидакрин (Ипигрикс; «Гриндекс», Латвия) 15 мг внутримышечно 1 раз в день — 10 дней, далее таблетки Ипигрикс 20 мг 3 раза в сутки — 50 дней. Ипидакрин, в соответствии с общепризнанными рекомендациями [14], назначали после проведения курса гормональной терапии.

Всем пациентам с неполным смыканием век было рекомендовано каждый час закапывать в пораженный глаз «чистую слезу», а на ночь после использования мази с кератопротектором закрывать глаз маской [15]. При наличии болевого синдрома применялись нестероидные противовоспалительные средства по требованию. Кроме того, больным была рекомендована лечебная физкультура с применением зрительной биологической обратной связи (с использованием зеркала) [16].

Общая длительность периода лечения составила 2 мес, периода наблюдения — 6 мес. Всего было пять визитов: визит 1 — скрининг до начала терапии; визит 2 — по прошествии 1 мес наблюдения и лечения; визит 3 — по прошествии 2 мес; визит 4 — по прошествии 3 мес; визит 5 — по прошествии 6 мес наблюдения и лечения.

В качестве группы сравнения анализировались результаты терапии 15 пациентов с НЛН, которым назначалась комплексная терапия, аналогичная описанной выше, но без ипидакрина.

Из всех 35 пациентов с НЛН, результаты обследования и лечения которых использовались для статистической обработки, было незначимо больше женщин (соотношение мужчин и женщин составило 1:1,18), средний возраст — 36,2 [31,2; 40,4] года.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом следующих параметров:

1. Исследование с использованием шкалы House–Brackmann Grading System — оценка тяжести НЛН [17], где степень выраженности нарушений ранжируется от 1 (норма) до 6 (прозопоплегия).

2. Самооценка уровня боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 0–4 мм — нет боли; 5–44 мм — слабая боль; 45–74 мм — умеренная боль; 75–100 мм — сильная боль.

3. Комплексный анализ влияния НЛН на функциональную активность и качество жизни пациентов по опроснику Facial Clinimetric Evaluation (FaCE), [18], состоящему из 15 вопросов, оцениваемых по 5-балльной шкале Likert. Опросник включает шесть доменов, отражающих субъективную оценку больными таких позиций, как: 1) мимика, 2) внешний вид, 3) дисфункция периоральной области, 4) дисфункция области глаза, 5) слезообразование и 6) влияние НЛН на социальную активность пациентов. Анализировали общий балл.

4. ЭНМГ на аппарате «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия) с усилителями и стимуляторами экспертного класса проводили через 10–14 дней от момента дебюта заболевания, а также через 1 и 6 мес с момента старта терапии. Состояние двигательных аксонов лицевого нерва оценивали стандартными методами ЭНМГ с отведением вызванных потенциалов накожными электродами. Определяли параметры М-ответа (порог вызывания М-ответа — сила тока, необходимая для получения ответа >50 мкВ; латентность и амплитуда негативной фазы М-ответа) трех мышц: *m. nasalis*, *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris* — на здоровой и больной стороне [19]. Для каждой исследуемой мышцы рассчитывали ЭНМГ-коэффициент (ЭНМГк) по отношению амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой в процентах [20]. Данный коэффициент отражает степень тяжести поражения нерва [21]: ЭНМГк >50% — I степень, 30–50% — II степень, <30% — III степень тяжести. Для межгруппового сравнения динамики восстановления двигательной функции производили поиск наиболее пораженной мимической мышцы из трех вышеуказанных и сравнивали ЭНМГк.

5. Оценка выраженности синкинезий с использованием опросника The Synkinesis Assessment Questionnaire (SAQ) [22]. Данный тест включает 10 вопросов, касающихся частоты встречаемости и выраженности синкинезий при выполнении того или иного движения, на которые пациент отвечает, ранжируя свое мнение по 5-балльной шкале: от 1 — редко или совсем отсутствует до 5 — все время или крайняя степень выраженности. Тест SAQ проводили после 4 мес терапии и наблюдения, анализировали общий балл.

6. Потребность в ботулинотерапии по прошествии 6 мес лечения и наблюдения (количество больных, которым, по обоюдному мнению специалиста и самого пациента, требовалась ботулинотерапия для коррекции синкинезий).

7. Частота и выраженность побочных эффектов.

Одной из важнейших целей настоящего исследования была оценка влияния антихолинэстеразной терапии на риск возникновения патологических синкинезий у пациентов с НЛН. Для этого после 6 мес наблюдения и лечения нами производилась оценка двух параметров: 1) общего балла опросника выраженности синкинезий — SAQ; 2) числа больных, которым была показана ботулинотерапия для коррекции имеющихся нарушений.

Последним этапом исследования был анализ вероятности развития синкинезий у пациентов с НЛН с выделением четких предикторов на основании ряда анамнестических и клинических факторов (в том числе на фоне применения антихолинэстеразных препаратов). Предполагая определенные предикторы и обладая информацией о конкретных случаях развития синкинезий, мы смогли оценить надежность выбранных предикторов. Для этой цели была использована логит-регрессия.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или критерием Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Для мультивариативного анализа использовалась логит-регрессия. Значимое статистическое различие регистрировали при $p < 0,05$ [23].

Результаты. Общая характеристика больных на момент визита 1 представлена в табл. 1.

Как следует из анализа представленных данных, обе выделенные группы больных не имели значимых разли-

чий по возрасту, полу, длительности заболевания и особенностям его клинических проявлений. В подавляющем большинстве случаев имело место поражение лишь двигательных волокон лицевого нерва, при этом у 20 (57,1%) пациентов отмечался болевой синдром в дебюте заболевания.

До начала терапии у пациентов основной и контрольной групп наблюдалась преимущественно умеренная и среднетяжелая дисфункция мимических мышц при ее оценке по шкале House–Brackmann ($3,4 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,6$ балла соответственно; $p > 0,05$). На фоне проводимого комплексного лечения в обеих группах больных через 1 мес был получен статистически значимый положительный эффект (основная группа — $2,3 \pm 0,8$ балла, контрольная — $2,4 \pm 0,6$ балла; $p < 0,05$), при этом у части больных отмечалось тотальное нивелирование неврологической симптоматики, без значимого различия между выделенными группами ($p > 0,05$). Такая же динамика изменений клинических проявлений заболеваний была получена через 2 и 3 мес от момента начала лечения и наблюдения — значимое отличие по сравнению с исходным состоянием и отсутствие значимого различия между выделенными группами пациентов. И только к моменту завершения исследования (6 мес наблюдения) нами было обнаружено значимое различие в отношении эффективности восстановления функции мимических мышц между пациентами основной группы, получавшими в составе комплексной терапии ипидакрин, и контрольной группой больных (табл. 2).

Сходная динамика показателей была зарегистрирована и при анализе результатов тестирования пациентов по опроснику FaCE. В первый месяц у больных обеих групп отмечалось значительное снижение общего балла опросника по сравнению с нормой (норма — 100 баллов), без значимого межгруппового различия (основная группа — $54 \pm 17,2$, контрольная — $51 \pm 24,3$; $p > 0,05$). В последующий месяц состояние пациентов значительно улучшалось, что нашло отражение в значимом увеличении общего балла FaCE по сравнению с исходным значением. После 6 мес лечения и наблюдения было зафиксировано значимое различие в отношении общего балла опросника FaCE между выделенными группами (основная — $90 \pm 9,8$, контрольная — $78 \pm 11,8$; $p < 0,05$), что коррелировало с соответствующими данными по шкале House–Brackmann (см. табл. 2).

Анализ результатов ЭНМГ больных с НЛН показал на момент 1-го визита, что большинство пациентов имели II степень тяжести поражения вервей лицевого нерва, без значимых различий между группами: основная — 12 (60%), контрольная — 8 (53,3%; $p > 0,05$; табл. 3, рис. 1). Через 1 мес от момента начала лечения в обеих когортах больных отмечалась отчетливая положитель-

Таблица 1. Общая характеристика больных (визит 1)
Table 1. General characteristics of the study participants (baseline)

Параметр	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=15)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	37,8 [32,3; 42,5]	36,1 [33,2; 39,9]	$>0,05$
Пол, мужчины:женщины	1:1,1	1:1,2	$>0,05$
Длительность заболевания, сут	$2,2 \pm 1,3$	$2,4 \pm 1,1$	$p > 0,05$
Локализация поражения, n (%):			
справа	9 (45)	8 (53,3)	$>0,05$
слева	11 (55)	7 (46,7)	$>0,05$
Симптомы помимо пареза, n (%):			
боль в заушной области/лице:	11 (55)	9 (60)	$>0,05$
ВАШ < 75 мм	5 (25)	3 (20)	
ВАШ > 75 мм	6 (30)	6 (40)	
сухость глаза	1 (5)	1 (6,7)	
гиперакузия	1 (5)	1 (6,7)	
изменение вкуса	4 (20)	3 (20)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
артериальная гипертензия	2 (10)	3 (20)	$>0,05$
эндокринопатии	2 (10)	2 (13,3)	
мигрень	3 (15)	2 (13,3)	

Таблица 2. Анализ качества жизни пациентов с НЛН (шкала FaCE) и динамика степени асимметрии лица (шкала House–Brackmann)

Table 2. Analysis of the quality of life of patients with FNN (FaCE scale) and dynamics of the degree of facial asymmetry (House–Brackmann scale)

Показатель	Основная группа (n=20)					Контрольная группа (n=15)				
	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
Балл по шкале House–Brackmann, n (%):										
1	—	2 (10)	7 (35)	8 (40)	13 (65)	—	1 (6,7)	3 (20)	5 (33,3)	6 (40)
2	2 (10)	11 (55)	8 (40)	9 (45)	5 (5)	1 (6,7)	8 (53,3)	6 (53,3)	4 (26,7)	6 (40)
3	9 (45)	6 (30)	4 (20)	3 (15)	2 (10)	7 (46,6)	5 (33,3)	5 (40)	5 (33,3)	3 (20)
4	8 (40)	1 (5)	1 (5)	—	—	6 (40)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	—
5	1 (5)	—	—	—	—	1 (6,7)	—	—	—	—
средний балл	3,4±0,6	2,3±0,8*	2,0±0,6*	1,8±0,6*	1,4±0,5*.*	3,5±0,6	2,4±0,6*	2,1±0,8*	-2,1±0,5*	1,9±0,7*
FaCE, баллы	54±17,2	67±22,3*	75±21,6*	77±20,4*	90±9,8*.*	51±24,3	65±19,1*	68±25,5*	71±17,3*	78±11,8

Примечание. * — $p < 0,05$ между обследуемыми группами больных во время соответствующих визитов; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

ная динамика — уменьшение числа пациентов со степенью тяжести поражения ветвей *n. facialis* I степени, появление группы больных, у которых ЭНМГ составил $< 30\%$: основная группа — 4 (20%), контрольная — 2 (13,4%; $p > 0,05$). После 6 мес терапии и наблюдения имело место сохранение динамики в улучшении функции паретичных мимических мышц, при этом впервые было зарегистрировано значимое различие между обследованными категориями пациентов в отношении числа больных с III степенью тяжести прозопопареза по данным ЭНМГ: в основной группе таких было 14 (70%), в то время как в контрольной — 8 (53,3%; $p < 0,05$).

По данным анализа результатов теста SAQ (рис. 2), в основной группе пациентов общий балл составил $42,1 \pm 16,1$, в контрольной — $48,6 \pm 12,9$ (значимых различий нет; $p = 0,203$). Больных, которые согласились с мнением врача о необходимости проведения ботулинотерапии, в основной группе было четверо, в контрольной — также четверо (значимых различий нет, $p > 0,05$).

Согласно анализу полученных данных, только четыре параметра оказывали значимое влияние на вероятность развития синкинезий у пациентов с НЛН (табл. 4):

- 1) 4 или 5 баллов по шкале House–Brackmann во время визита I;
- 2) 3 или 4 балла по шкале House–Brackmann через 1 мес терапии;
- 3) I степень тяжести поражения ветвей лицевого нерва по данным ЭНМГ во время визита I;
- 4) сильная боль в заушной области / лице во время визита I (> 75 мм по ВАШ).

Мы не отметили различий в отношении частоты и характера развития каких-либо серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения, как в основной, так и в контрольной группе больных.

Обсуждение. Паралич Белла является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, приводящих к значимым для пациента функциональным, эстетическим и социальным проблемам. В настоящее время в мире не существует единого алгоритма лечения НЛН, который основывался бы на принципах доказательной медицины, поэтому исследования эффективности различных препаратов и нефармакологических методов лечения данной патологии всегда остаются актуальными. Один из наиболее дискуссионных аспектов ведения пациентов с НЛН — целесообразность и безопасность применения антихолинэстеразных средств. Последние являются базовыми фармакологическими препаратами в терапии заболеваний и травм периферической нервной системы, однако именно при параличе Белла необходимость их использования всегда ставилась под сомнение ввиду вероятных рисков развития синкинезий, в особенности это касается неостигмина (прозерина).

Целью открытого наблюдательного исследования ПЕЛИКАН была оценка эффективности и безопасности применения препарата ипидакрин у пациентов с НЛН. Известно, что использование ипидакрина позволяет усиливать передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, увели-

Таблица 3. Динамика изменений ЭНМГ-коэффициентов (отношение амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой) у пациентов с НЛН, n (%)

Table 3. ENMG coefficients changes (the ratio between the amplitudes of the M-response in the affected side and the healthy side) in patients with FNN, n (%)

Степень тяжести поражения по данным ЭНМГ	Основная группа (n=20)			Контрольная группа (n=15)		
	исходно (10–14 сут после дебюта)	1 мес	6 мес	исходно	1 мес	6 мес
I	8 (40)	4 (20)	2 (10)	7 (46,7)	5 (33,3)	2 (13,4)
II	12 (60)	12 (60)	4 (20)	8 (53,3)	8 (53,3)	5 (33,3)
III	—	4 (20)	14 (70)*	—	2 (13,4)	8 (53,3)

Примечание. * — $p < 0,05$ между обследуемыми группами больных во время соответствующих визитов.

чивать силу мышц, оказывая прямое воздействие на миофибриллы, чего лишен классический антихолинэстеразный препарат неостигмин. В настоящее время доказано, что ипидакрин обладает способностью влиять на все звенья передачи возбуждения в холинергических нейронах, в том числе и в клетках головного мозга, и таким образом стимулировать нейропластичность [24].

В исследовании приняли участие 35 пациентов с НЛН — преимущественно мужчины молодого возраста без значимого различия относительно латерализации поражения ветвей *n. facialis*. Действительно, в большинстве крупных эпидемиологических исследований указывается на тот факт, что паралич Белла чаще всего встречается в возрасте 15–45 лет вне зависимости от пола и стороны поражения лицевого нерва [1]. У 20 (57,1%) больных в дебюте заболевания отмечался болевой синдром в области лица или за ухом на стороне НЛН, что, по данным T. Berg

и соавт. [6], во многих случаях является первым симптомом заболевания. Часть пациентов страдали артериальной гипертензией, эндокринопатиями и мигренью. В ряде исследований указывается на то, что одним из факторов риска возникновения НЛН является сахарный диабет [25]. Большинство пациентов имели умеренную и среднетяжелую дисфункцию мимических мышц при ее оценке по шкале House–Brackmann и II степень тяжести по данным ЭНМГ.

Все пациенты получали стандартную базовую терапию, включающую ГК, витамины группы В, пентоксифиллин и глицин. Что касается ГК, мы использовали схему перорального приема, описанную M. Engstrom и соавт. [13], и полагаем, что другие варианты гормональной терапии, например парентеральное введение препаратов в течение 7 дней, также могут быть эффективны, но, во-первых, нет никаких исследований, убедительно доказывающих этот факт, а во-вторых, такой способ введения ГК является более неудобным как для пациента, так и для медицинского персонала, а также сопряжен с риском развития дополнительных нежелательных явлений, связанных с инъекциями или инфузиями лекарств. Лечение противовирусными препаратами не рассматривалось вовсе, поскольку его эффективность не была продемонстрирована в клинических исследованиях высокого уровня доказательности [26]. Помимо базовой терапии 20 пациентов получали ипидакрин по стандартной схеме, другие же 15 пациентов (анализ проводился ретроспективно) его не использовали.

В течение первых 3 мес мы наблюдали значимую положительную динамику по всем исследуемым параметрам (шкале House–Brackmann, опроснику FaCE, анализу результатов ЭНМГ) по сравнению с исходными данными в обеих группах больных. Следует отметить, что большинство исследователей, занимавшихся проблемой тера-

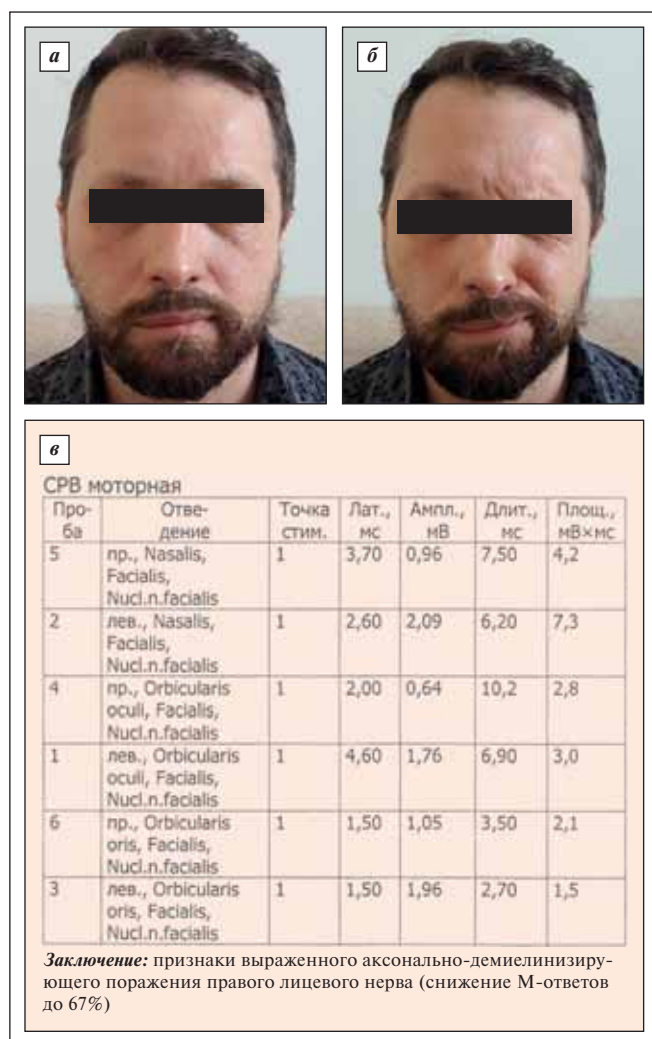


Рис. 1. Внешний вид пациента со среднетяжелой НЛН — 5 баллов по шкале House–Brackmann (а, б) и результаты ЭНМГ, свидетельствующие о I степени тяжести (в)

Fig. 1. Appearance of a patient with moderate FNN — 5 points on the House–Brackmann scale (a, b) and I degree of severity according to the ENMG results (c)

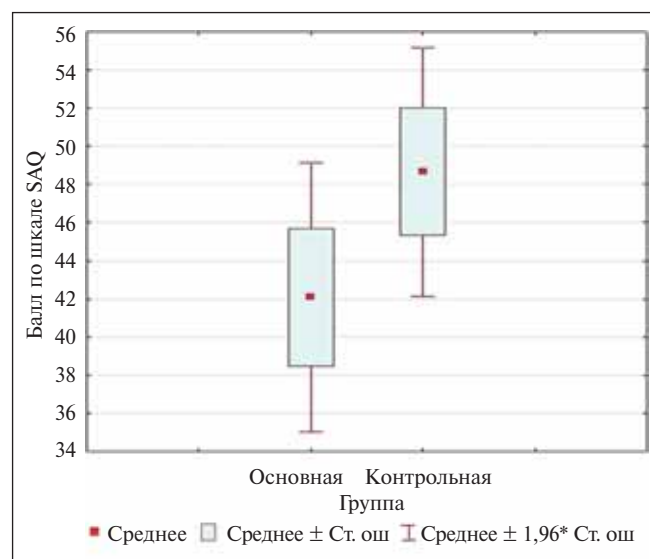


Рис. 2. Сравнительный анализ общего балла по шкале SAQ у обследованной категории больных
Fig. 2. Comparative analysis of the SAQ total score in the examined patients

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа значимости 10 предикторов развития синкинезий у пациентов с НЛН

Table 4. Results of a logistic regression analysis of the significance of 10 predictors of the synkinesis development in patients with FNN

Параметр	Коэффициент регрессии зависимой переменной	Стандартная погрешность	p	Отношение шансов
Возраст старше 45 лет	0,772	0,368	0,182	2,341
Мужской пол	0,928	0,452	0,072	2,621
Начало терапии более чем через 7 дней от момента дебюта НЛН	-0,234	0,678	0,126	0,689
Сахарный диабет	-0,134	0,892	0,932	0,834
Мигрень	-0,122	0,811	0,873	0,799
4 или 5 баллов по шкале House—Brackmann во время визита 1	2,556	0,517	<0,01	10,542
3 или 4 балла по шкале House—Brackmann через 1 мес терапии	2,451	0,502	<0,01	11,237
I степень тяжести по ЭНМГ во время визита 1	2,076	0,472	<0,01	9,02
Боль в заушной области/лице во время визита 1:				
<75 мм ВАШ	0,681	0,299	0,134	1,142
>75 мм ВАШ	1,932	0,765	<0,05	6,431
Применение антихолинэстеразных препаратов	0,922	0,571	0,081	2,351

пии НЛН, отмечают очень благоприятный прогноз восстановления функции мимических мышц в подавляющем большинстве случаев (70–80%) паралича Белла [27, 28] даже при отсутствии какой-либо терапии. Поэтому «борьба» при данной нозологии идет за восстановление функции лицевого нерва у оставшихся 20–30% больных. Именно у этих пациентов формируется стойкий неврологический дефицит и развиваются патологические синкинезии.

Через 6 мес от момента начала терапии и наблюдения впервые в исследовании были отмечены значимые межгрупповые различия по шкале House—Brackmann, опроснику FaCE и динамике изменений ЭНМГ-коэффициентов (отношению амплитуд М-ответа больной стороны к здоровой) у пациентов с НЛН: в основной группе больных, получавших ипидакрин, восстановление функции ветвей лицевого нерва было более эффективно. На наш взгляд, подобный «отсроченный» эффект ипидакрина связан прежде всего с потенциальным свойством препарата амплифицировать реабилитационный потенциал у пациентов с поражением периферической нервной системы, а именно — ускорять дистальный спрутинг нервных волокон (периферическое действие), что способствует реиннервации органов-мишеней, и модулировать перестройки нейрональных сетей на уровне спинного мозга и в сенсомоторной зоне коры головного мозга (центральное действие) [24]. В этом случае добавление ипидакрина к базовой терапии паралича Белла помогает достичь положительного эффекта именно в той когорте пациентов с изначально неудовлетворительным прогнозом восстановления функции, для которых единственным путем к выздоровлению является длительная реабилитация, направленная на ускорение компенсаторно-восстановительных процессов разного уровня.

Важным аспектом настоящего исследования был анализ вероятности увеличения риска развития синкинезий у пациентов с НЛН на фоне терапии ипидакрином. В качестве временной точки анализа мы выбрали 6 мес от момента начала терапии. Несмотря на тот факт, что зачастую первые патологические синкинезии при НЛН возникают через 3–4 мес от дебюта заболевания, в большинстве клинических рекомендаций указывается на целесообразность оценки их наличия и выраженности лишь по прошествии 6 мес наблюдения [29]. Согласно анализу результатов тестирования по опроснику SAQ, значимых межгрупповых различий через полгода от начала исследования зафиксировано не было. Различий не было и в отношении количества больных, которым была рекомендована ботулинотерапия, — их число было сопоставимо как в основной, так и в контрольной группе. Таким образом, можно сделать вывод о том, что своевременная антихолинэстеразная терапия не оказывает значимого влияния на риск развития патологических синкинезий у пациентов с НЛН. Более важными должны быть другие факторы. После проведения глубокого статистического анализа было установлено, что наибольшее значение в прогнозировании риска возникновения патологических синкинезий у пациентов с параличом Белла имеет степень тяжести инициального поражения лицевого нерва, которое можно оценить клинически по шкале House—Brackmann в дебюте заболевания и через 1 мес, а также с помощью ЭНМГ. Определенное прогностическое значение имеет наличие болевого синдрома у пациентов с НЛН в первые дни заболевания (>75 мм по ВАШ), что, вероятно, также косвенно указывает на тяжесть поражения *n. facialis*.

Следует отметить, что в литературе среди факторов риска развития синкинезий при НЛН указываются возраст старше 60 лет [30], выраженное поражение лицевого нерва в дебюте заболевания по данным клинического обследо-

ния [31] и ЭНМГ [10], скорость восстановления функции *n. facialis* [30], а также мужской пол [32]. Относительно мужского пола как предиктора развития синкинезий предполагается, что женщины более ответственно относятся к процессу реабилитации при данной патологии, поскольку уделяют внешности больше внимания, что не может не отразиться на конечном результате терапии. Таким образом, результаты нашей работы в части, касающейся определения факторов риска развития патологических синкинезий, не сильно отличаются от результатов исследований, проведенных ранее.

Заключение. Течение идиопатической НЛН имеет благоприятный профиль восстановления функции лицевого нерва в ближайшей перспективе у большинства пациентов. Применение ипидакрина в комплексной терапии данной патологии позволяет значимо улучшить прогноз развития компенсаторно-восстановительных процессов в течение первых 6 мес от момента дебюта заболевания без увеличения риска формирования патологических синкинезий, предиктором появления которых служит изначальная тяжесть поражения ветвей лицевого нерва.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(549):4-30.
- Brandenburg NA, Annegers JF. Incidence and risk factors for Bell's palsy in Laredo, Texas: 1974–1982. *Neuroepidemiology.* 1993;12(6):313–25. doi: 10.1159/000110333
- Monini S, Lazzarino AI, Iacolucci C, et al. Epidemiology of Bell's palsy in an Italian Health District: incidence and case-control study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Aug;30(4):198.
- Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov;149(3 Suppl):S1-27. doi: 10.1177/0194599813505967
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, et al. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis.* 2000 Mar;30(3):529–33. doi: 10.1086/313721
- Berg T, Axelsson S, Engstrom M, et al. The course of pain in Bell's palsy: treatment with prednisolone and valacyclovir. *Otol Neurotol.* 2009 Sep;30(6):842–6. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181ab31c8
- Byrne PJ. Importance of facial expression in facial nerve rehabilitation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Aug;12(4):332–5. doi: 10.1097/01.moo.0000134829.61048.64
- Ishii L, Godoy A, Encarnacion CO, et al. Not just another face in the crowd: society's perceptions of facial paralysis. *Laryngoscope.* 2012 Mar;122(3):533–8. doi: 10.1002/lary.22481. Epub 2012 Jan 17.
- Savadi-Oskouei D, Abedi A, Sadeghi-Bazargani H. Independent role of hypertension in Bell's palsy: a case-control study. *Eur Neurol.* 2008;60(5):253–7. doi: 10.1159/000151701. Epub 2008 Aug 29.
- Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol.* 2001 Jan;22(1):100–4. doi: 10.1097/00129492-200101000-00019
- Ahmed A. When is facial paralysis Bell palsy? Current diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2005 May;72(5):398–401, 405. doi: 10.3949/ccjm.72.5.398
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1497н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва». Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8936-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1497n-ob-utverzhenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-porazheniyah-litsevogo-nerva> [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1497н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2012 No. 1497n "On approval of the standard for specialized medical care for lesions of the facial nerve"]. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8936-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1497n-ob-utverzhenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-porazheniyah-litsevogo-nerva> (In Russ.)].
- Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valacyclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008 Nov;7(11):993–1000. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70221-7. Epub 2008 Oct 10.
- Батышева ТТ, Костенко ЕВ, Бойко АН. Комплексное лечение невралгии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004;6(4):199–202. [Batyshcheva TT, Kostenko EV, Bojko AN. Complex treatment of neuropathy of the facial nerve using Neuromidin and antioxidant therapy. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* 2004;6(4):199–202 (In Russ.)].
- Garro A, Nigrovic LE. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann Emerg Med.* 2018 May;71(5):618–24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.039. Epub 2017 Oct 27.
- Van Landingham SW, Diels J, Lucarelli MJ. Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Sep;29(5):469–75. doi: 10.1097/ICU.0000000000000503
- House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985 Apr;93(2):146–7. doi: 10.1177/019459988509300202
- Kahn JB, Gliklich RE, Boyev KP, et al. Validation of a patient-graded instrument for facial nerve paralysis: the FaCE scale. *Laryngoscope.* 2001 Mar;111(3):387–98. doi: 10.1097/00005537-200103000-00005
- Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope.* 2008 Mar;118(3):394–7. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815d8e68
- Hsieh R, Wu C, Wang L, Lee W. Correlates of degree of nerve involvement in early Bell's palsy. *BMC Neurol.* 2009 Jun 7;9:22. doi: 10.1186/1471-2377-9-22
- Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain.* 1943;66:237–43.
- Mehta RP, Wernick-Robinson M, Hadlock TA. Validation of the Synkinesis Assessment Questionnaire. *Laryngoscope.* 2007 May;117(5):923–6. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180412460
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova O. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.)].
- Живолупов СА, Самарцев ИН. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(3):25–30.

- [Zhivolupov SA, Samartsev IN. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3):25-30 (In Russ.)].
25. Adour K, Wingerd J, Doty HE. Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *Diabetes*. 1975 May;24(5):449-51. doi: 10.2337/diab.24.5.449
26. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1598-607. doi: 10.1056/NEJMoa072006
27. Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, et al. Incidence, clinical features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968–1982. *Ann Neurol*. 1986 Nov;20(5):622-7. doi: 10.1002/ana.410200511
28. Pitaro J, Waissbluth S, Daniel SJ. Do children with Bell's palsy benefit from steroid treatment? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jul;76(7):921-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.02.044. Epub 2012 Apr 13.
29. Japan Society of Facial Nerve Research. Committee on judgment of treatment outcome. Tentative proposal for treatment outcome criteria of peripheral facial nerve palsy. *Facial N Res Jpn*. 1995;15:227-30 (In Japan.).
30. Smith IM, Heath JP, Murray JA, Cull RE. Idiopathic facial (Bell's) palsy: a clinical survey of prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1988 Feb;13(1):17-23. doi: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb00276.x
31. Hyden D, Sandstedt P, Odkvist LM. Prognosis in Bell's palsy based on symptoms, signs and laboratory data. *Acta Otolaryngol*. May-Jun 1982;93(5-6):407-14. doi: 10.3109/00016488209130898
32. Husseman J, Mehta RP. Management of synkinesis. *Facial Plast Surg*. 2008 May;24(2):242-9. doi: 10.1055/s-2008-1075840

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.11.2021/12.01.2022/16.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гриндекс Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by LLC «Grindeks Rus». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Самарцев И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Живолупов С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Пономарев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4725-4580>

Маркова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0992-3405>

Магомедов К.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1997-7503>