

ТЕЛЕШОВА Елена Геннадьевна

**НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ
МЕТОДОМ ПОЗИЦИОННОЙ ТИМПАНОМЕТРИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.03 – болезни уха, горла, носа

14.01.18 - нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Капитанов Дмитрий Николаевич

Научный консультант

доктор медицинских наук

Семенова Жанна Борисовна

Официальные оппоненты:

Диаб Хассан Мохамад Али – доктор медицинских наук, ФГБУ «Научно-клинический Центр оториноларингологии» ФМБА России, научно-клинический отдел заболеваний уха, руководитель отдела

Хачатрян Вильям Арамович – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделение нейрохирургии детского возраста, главный научный сотрудник

Ведущее учреждение: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2019года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.14 в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации [www. sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Измерение внутричерепного давления (ВЧД) в норме, и особенно при патологии, представляет собой одну из наиболее актуальных и окончательно не решенных проблем в неврологической и нейрохирургической практике.

По данным ряда авторов, синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ) сопутствует травматическим, инфекционным, онкологическим поражениям головного мозга, развивается у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Развитие синдрома ВЧГ отягощает течение основного заболевания и ухудшает прогноз, а в ряде случаев имеет решающее значение для исхода нейрохирургических заболеваний (А.Ю. Макаров, 2002).

В связи с этим своевременная малоинвазивная, доступная диагностика повышенного ВЧД позволяет вовремя диагностировать нарушения, связанные с ВЧГ, и имеет принципиальное значение для выбора тактики хирургического или терапевтического лечения и оценки его эффективности.

На сегодняшний день весь арсенал имеющихся методов измерения ВЧД разделяется на две группы: инвазивные и неинвазивные.

Самыми точными методами измерения ВЧД являются методы прямого инвазивного измерения с применением интравентрикулярных и интрапаренхиматозных датчиков. Несомненное преимущество этих методов в возможности длительного мониторингирования с высокой точностью измерений. Однако при этом риск тяжелых инфекционных осложнений составляет от 6 до 22% (H.J. Rosingh, H.P.Wit, A.M. Sulter, F.W. Albers, 1997). Системы для инвазивного контроля ВЧД подвержены обструкции, что снижает точность измерений. Их выполнение возможно только в условиях стационара, поэтому инвазивные методы регистрации ВЧД абсолютно непригодны для профилактических, мониторинговых целей, в лечебной и реабилитационной медицине.

Для неинвазивной диагностики ВЧГ используются ультразвуковые методы исследования. Нейросонография на основании увеличения объема полостей мозга и изменения скорости прохождения ультразвуковой волны дает возможность предполагать наличие ВЧГ (V. Petkus, A. Ragauskas, R. Jurkonis, 2002). Транскраниальная доплерография косвенно дает представление о наличии ВЧГ по степени затруднения венозного оттока и изменению линейной скорости кровотока (В.А. Шахнович, Т.Л.Бехтерева, Н.К. Серова, 2002; M. Czosnyka, J.D.Pickard, 2004). Сущность ультразвуковой папиллометрии с определением диаметра зрительного нерва (ДЗН) заключается в оценке скорости папиллоконстрикции, снижающейся при развитии ВЧГ (W.R. Taylor, J.W.Chen, H.Meltzer, 2003). Метод оценки состояния глазного дна отражает наличие ВЧГ по застойным явлениям в кровеносных сосудах и атрофическим изменениям зрительного нерва, нарушению полей зрения и увеличению размеров слепого пятна (Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, А.С. Никифоров, 1999). МРТ в режиме ликвородинамики является ценной методикой, позволяющей оценить ВЧД путем измерения скорости ликворотока через водопровод головного мозга (D. R. Enzmann, N. J. Pelc, 1993).

В доступной литературе имеются данные о возможности оценки ВЧД по смещению барабанной перепонки (M. Samuel, D.M. Burge, R.J. Marchbanks, 1998; S. Shimbles, C.Dodd, K. Banister, 2005). Однако публикации по результатам применения данной методики встречаются исключительно в зарубежной литературе и буквально единичны. Методика описана только для пациентов с гидроцефалией. Также следует отметить, что вышеперечисленные особенности измерения и мониторинга ВЧД привели к тому, что работ о состоянии внутреннего уха при ВЧГ немного (И.В. Иванец, Ю.В.Левина, Н.В. Еремеева, 2009).

Таким образом, несмотря на наличие достаточного количества модификаций инвазивных методов определения ВЧД, большое количество осложнений и трудностей в их исполнении не позволяет использовать их в амбулаторной

практике. Поэтому остается перспективным изучение и разработка легко воспроизводимого отоакустического неинвазивного метода измерения ВЧД.

Цель исследования: обосновать возможность применения позиционной тимпанометрии для оценки внутричерепной гипертензии у детей с нейрохирургической патологией.

Задачи исследования:

1. Изучить зависимость изменения акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке от исходной податливости акустической системы среднего уха.
2. Изучить особенности изменения акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке у детей с наличием и отсутствием внутричерепной гипертензии.
3. Разработать модель прогнозирования наличия внутричерепной гипертензии на основании показателей позиционной тимпанометрии.
4. Оценить диагностическую информативность модели прогнозирования наличия внутричерепной гипертензии на основании показателей позиционной тимпанометрии.

Научная новизна

В работе впервые научно обосновано применение отоакустического метода позиционной тимпанометрии для оценки ВЧД у детей. Впервые на основе корреляционного и статистического анализа доказана зависимость величины акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке от состояния внутричерепного давления и исходной индивидуальной податливости акустической системы среднего уха. Доказана достоверность, высокая чувствительность и специфичность метода позиционной тимпанометрии при оценке ВЧД у детей с нейрохирургической патологией.

Практическая значимость работы

Описана и внедрена в практику методика проведения позиционной тимпанометрии в детском возрасте. С учетом проведенных исследований обосновано применение позиционной тимпанометрии в оценке ВЧД у детей.

Показатели позиционной тимпанометрии могут быть использованы в амбулаторной и стационарной практике в качестве скринингового метода диагностики внутричерепной гипертензии. Метод может быть использован в качестве дополнительного критерия для выбора оптимальной тактики лечения детей с нейрохирургической патологией и осуществления контроля эффективности хирургического и консервативного лечения у детей с синдромом ВЧГ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, то в условиях ортостатической нагрузки при отсутствии патологии со стороны среднего уха происходит изменение акустической податливости барабанной перепонки у детей. Величина акустической податливости при ортостатической нагрузке зависит от исходной индивидуальной величины податливости акустической системы среднего уха.
2. Доказано, что показатели изменения акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке в группах пациентов с наличием и отсутствием ВЧГ достоверно значимо отличаются.
3. Доказано, что прогноз наличия/отсутствия ВЧГ может быть рассчитан по формуле логистической регрессии, включающей в себя количественные показатели акустической податливости и комплаенса барабанной перепонки.
4. Установлено, что позиционная тимпанометрия является достоверным методом качественной оценки ВЧД у детей.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Работа выполнена на достаточном клиническом материале (197 человек), имеются основная и контрольная группы. Статистическая обработка данных и построение диагностической модели проводились при помощи статистических пакетов IBM SPSS Statistics 22.0 и Statistica v12. Проверка на нормальность распределения изучаемой совокупности во всех группах проводилась по критериям Колмагорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Так как исследуемые совокупности имели распределение по количественным показателям

отличное от нормального, то в качестве описания мер центральных тенденций распределения использовались медиана (Me) и нижний (LQ) и верхний (UQ) квартили, а также минимумы и максимумы. Оценка ранговой корреляции показателей в группах исследования проводилась с использованием коэффициента Спирмена. Проверку статистической значимости различий проводили при помощи непараметрического рангового критерия Манна-Уитни. В качестве модели диагностического теста была выбрана диагностическая модель классификации на основе уравнения логистической регрессии. Для оценки диагностической эффективности метода использовались серии истинно- и ложноположительных и отрицательных диагнозов, полученных с помощью метода. Определялась чувствительность, специфичность, надежность и точность метода. С целью оценки информативных возможностей позиционной тимпанометрии в распознавании ВЧГ использовали статистический ROC-анализ.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация «Неинвазивная оценка внутричерепного давления методом позиционной тимпанометрии у детей» соответствует паспорту специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа и области исследования: п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний», 14.01.18 Нейрохирургия: п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики нейрохирургических заболеваний и нейротравм»

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературы по анатомии и физиологии внутреннего уха, теории образования и гидродинамики перилимфы, связи жидкостной системы спинномозгового пространства и внутреннего уха, а также по методам оценки ВЧД. Автором сформулированы цель и задачи исследования, соответственно которым продуман дизайн и методология проведения работы. Автор лично проводил позиционную тимпанометрию всем, включенным в исследование, пациентам. Далее автором была проведена статистическая обработка набранного материала, получены результаты, на основании которых

сделаны выводы и рекомендации. Основные результаты исследования оформлены диссертантом в виде публикаций и доложены на конференциях.

Внедрение в практику

Предложенный метод оценки ВЧД прошел апробацию и используется для ежедневного динамического контроля эффективности хирургического и консервативного лечения у детей с синдромом ВЧГ в отделении нейрохирургии НИИ НДХиТ, а также в консультативно-диагностическом отделении НИИ НДХиТ в качестве скрининга для выявления пациентов, нуждающихся в более объемных или инвазивных методах обследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации изложены в виде научных докладов на XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (С.-Петербург, 2013), II Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2014), VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015), IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (С.-Петербург, 2015), XIX Съезде оториноларингологов России (Казань, 2016), XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018).

Диссертация апробирована на научно-практической конференции НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы 26 декабря 2018 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 (2 обзор) в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования материалов научных исследований, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, характеризующей материалы и методы исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций в практику и списка литературы. Текст документирован 14 таблицами, 12 рисунками и 14 фотографиями. Указатель литературы содержит 139 наименований, из них 41 отечественный источник и 98 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХиТ).

Общая группа респондентов составила 197 человек. В контрольную группу были включены 64 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет с объективно доказанным отсутствием клинических и анамнестических признаков внутричерепной гипертензии. В основную группу были включены 133 ребенка аналогичного возраста с нейрохирургической патологией, предполагающей наличие синдрома ВЧГ.

Одним из основных условий проведения исследования было отсутствие анатомических и функциональных нарушений со стороны органа слуха. В связи с этим, критериями исключения пациентов из исследования было наличие верифицированных травм барабанной перепонки, переломов височных костей, кровоизлияний в барабанную полость, воспалительных заболеваний среднего уха, выраженных застойных явлений в носоглотке и евстахиевой трубе.

Также ограничением для проведения исследования был возраст младше 4-х лет. Такое ограничение обусловлено беспокойным поведением детей младшего возраста, которое создавало артефакты в показаниях тимпанометра.

Возраст детей варьировал от 4 до 18 лет и составил в среднем $10,8 \pm 4$ года. Наибольшую долю в выборке составили дети в возрасте 12-14 лет, а наименьшую - пациенты в возрасте 4 года и 16-18 лет.

С целью более подробного анализа возрастного состава групп, пациенты были распределены по возрасту согласно общепринятой классификации. В основной группе количество пациентов дошкольного возраста составило 25 пациентов (18,8%), младшего школьного 50 пациентов (37,6%) и старшего школьного 58 пациентов (43,6%). Доли пациентов контрольной группы составили 17,2%, 39% и 43,8% соответственно. Значимые различия возрастного состава контрольной и основной групп отсутствовали, что позволяло исключить влияние

неоднородности возраста пациентов на результаты исследования, полученные в дальнейшем.

В исследовании приняло участие 83 мальчика и 50 девочек в основной группе и 42 мальчика и 22 девочки в контрольной. Нейрохирургическая патология была представлена в основном тяжелой черепно-мозговой травмой – 57 пациентов (43%) и посттравматической гидроцефалией – 51 пациент (38%). Небольшие доли составили пациенты с субарахноидальным кровоизлиянием – 12 пациентов (9%), субарахноидальными кистами – 8 пациентов (6%) и опухолями задней черепной ямки – 5 пациентов (4%).

Всем пациентам проводилось подробное клиническое обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, неврологический, отоневрологический и нейроофтальмологический осмотр.

Лабораторно-инструментальная диагностика синдрома ВЧГ включала в себя проведение транскраниальной доплерографии, магнитно-резонансной томографии и позиционной тимпанометрии.

Метод позиционной тимпанометрии

Метод позиционной тимпанометрии основан на экспериментально установленных физиологических закономерностях гидродинамики перилимфы внутреннего уха и спинномозговой жидкости. При изменении положения тела человека в пространстве из вертикального в горизонтальное ВЧД увеличивается в среднем на 10–20 мм рт. ст. Поскольку субарахноидальное пространство непосредственно связано с перилимфатическим пространством внутреннего уха водопроводом улитки, увеличение давления ликвора в течение 1–3 сек передается перилимфе. Иными словами, существует зависимость давления перилимфы от давления ликвора. В работе мы исходили из предположения, что увеличение давления перилимфы приведет к увеличению сопротивления (жесткости) мембраны овального окна улитки. Увеличение жесткости мембраны овального окна закономерно приведет к увеличению жесткости всей акустической системы среднего уха, включающей систему слуховых косточек и барабанную перепонку. Очевидно, что оценив изменение степени податливости акустической системы

среднего уха в зависимости от ортостатической нагрузки, можно определить наличие или отсутствие у пациента ВЧГ.

Для оценки податливости акустической системы среднего уха (акустического импеданса) мы использовали низкочастотную монокомпонентную тимпанометрию. Исследование проводили на тимпанометре АТ 235 Interacoustics (Дания). При проведении теста наружный слуховой проход герметически закрывался obturator (зондом) с ушным вкладышем. Для обеспечения герметичности использовался набор вкладышей различной формы и размеров. Использовался тон частотой 226 Гц, интенсивностью 85 дБ. Скорость измерения равнялась пяти замерам в секунду с временным интервалом 0,2 секунды. Регистрация звуковых колебаний производилась на фоне постепенного изменения давления воздуха в НСП от +200 дПа до -200 дПа. Пациент помещался на поворотный стол, находящийся в вертикальном положении. Снимали шесть тимпанограмм вертикального положения. Каждая тимпанограмма непосредственно после снятия преобразовывалась в оцифрованный вид. Оцифровка проводилась с помощью программы «ЛОР-Мастер» (НПО «Астек», Москва). С использованием данной программы тимпанограмма передается на экран портативного компьютера в формате таблицы Excel. В левой колонке таблицы отображается давление в НСП в дПа, в правой – объем смещения барабанной перепонки в см куб.

Далее пациента на поворотном столе перемещали в горизонтальное положение. Скорость вращения стола составляла 5 град/с, отсчет угла наклона велся от горизонтали с использованием позиций 90° и 0°. В горизонтальном положении также снимали шесть тимпанограмм. Таким образом, общее время обследования составляло около 5 минут для каждого уха. В результате получали двенадцать тимпанограмм, которые отражали изначальную пиковую податливость барабанной перепонки и податливость, изменившуюся в результате ортостатической нагрузки. Следующим этапом объединяли все полученные тимпанограммы в единую таблицу.

Для наглядности и удобства дальнейшей обработки оцифрованные тимпанограммы представляли в графическом изображении, аналогичном изображению на экране тимпанометра. Тимпанограммы горизонтального положения были смещены относительно тимпанограмм вертикального положения в сторону положительных значений давления в наружном слуховом проходе. Этот феномен можно объяснить следующим образом. В начале теста тимпанометрии в герметично закрытом ушным вкладышем наружном слуховом проходе создается избыточное положительное давление воздуха, барабанная перепонка вдавливаясь в полость среднего уха, что приводит к ограничению ее подвижности (иначе говоря, к увеличению жесткости). При постепенном понижении давления воздуха в наружном слуховом проходе подвижность барабанной перепонки увеличивается (уменьшается ее жесткость). Минимальная жесткость барабанной перепонки и, соответственно, самое низкое сопротивление акустической системы среднего уха достигается, когда давление с обеих сторон барабанной перепонки выравнивается. Продолжение понижения давления воздуха в наружном слуховом проходе вновь приводит к увеличению жесткости барабанной перепонки и втягиванию ее в полость НСП. Таким образом, получают график зависимости жесткости барабанной перепонки от давления в наружном слуховом проходе – тимпанограмму. Как уже было изложено в начале главы, при перемещении пациента в горизонтальное положение его ВЧД увеличивается, закономерно приводя к увеличению жесткости акустической системы среднего уха. Следовательно, для достижения минимальной жесткости барабанной перепонки нужно будет большее давление воздуха в наружном слуховом проходе. Этим можно объяснить сдвиг тимпанограмм, полученных в горизонтальном положении. Чтобы выяснить, насколько увеличилась жесткость акустической системы среднего уха, мы оставляли для дальнейшей обработки две тимпанограммы вертикального и горизонтального положения, максимально смещенные друг относительно друга. Затем проводили последовательное вычитание каждой точки тимпанограммы вертикального положения из соответствующей ей точки тимпанограммы горизонтального положения.

Получали производную кривую, отражающую степень увеличения сопротивления мембраны овального окна улитки под действием повышения давления перилимфы. Пиковое значение производной кривой (далее – акустическая податливость) служило показателем изменения ВЧД. В нашей работе мы также учитывали тот факт, что величина пика тимпанограммы (комплаенс), характеризующая индивидуальную степень податливости акустической системы среднего уха, у каждого обследуемого пациента будет разной. По данным Американской ассоциации специалистов по речи и слуху (ASHA), в норме пиковая величина комплаенса колеблется от 0,2 до 1,4 см куб. Очевидно, что пиковое значение производной кривой будет зависеть не только от степени сдвига тимпанограмм, но и от величины комплаенса. С учетом вышеизложенных экспериментально полученных данных нами была разработана модель прогнозирования наличия ВЧГ на основании показателей позиционной тимпанометрии.

Результаты собственных исследований

Как уже отмечалось выше, всего с помощью метода было обследовано 197 пациентов. С целью оценки изменения акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке у практически здоровых детей позиционная тимпанометрия была проведена у 64 детей контрольной группы.

Ниже в Таблице 1 представлены значения акустической податливости и комплаенса, полученные в контрольной группе. В качестве описания мер центральных тенденций распределения использовались медиана (Me) и нижний (LQ) и верхний (UQ) квартили, а также минимумы (Min) и максимумы (Max).

Таблица 1 – Описательные статистики для контрольной группы (n=64)

Показатели	Me	Min	Max	LQ	UQ
Акустическая податливость	0,15	0,03	0,54	0,08	0,235
Compliance	0,57	0,21	1,34	0,4	0,775

Также был проведен корреляционный анализ показателей акустической податливости и комплаенса, результаты которого представлены в Таблице 2, где k Спирмена – коэффициент Спирмена и p – уровень значимости.

Таблица 2 – Показатели связи в контрольной группе (n=64)

Показатели	k Спирмена	p*
Акустическая податливость & комплаенс	0,942709	0,00001

*p<0,01

Оценка корреляционных связей проводилась по величине k (коэффициент Спирмена), где $k < 0,3$ – слабая связь между признаками; $0,3 < k < 0,7$ – умеренная связь; $k > 0,7$ – сильная связь. Коэффициент Спирмена 0,94 указывает на наличие сильной связи между акустической податливостью и комплаенсом.

Для оценки диагностической информативности метода позиционной тимпанометрии была предпринята попытка сравнить его результаты с показателями интрапаренхиматозного датчика внутричерепного давления у реанимационных больных. Как уже отмечалось, показатели интрапаренхиматозного или внутрижелудочкового датчика на сегодняшний день являются «золотым стандартом» оценки ВЧД. Однако при снятии тимпанограмм у реанимационных больных нами были получены тимпанограммы в виде уплощенной кривой, без выраженного пика (так называемая тимпанограмма типа В). По нашему мнению, это связано с тем, что у реанимационных больных очень быстро, в течение первых суток, развиваются застойные явления в носоглотке, глоточной слуховой трубе и среднем ухе. Развитию таких явлений способствует неподвижное горизонтальное положение пациента, наличие зондов и интубационной трубки в полости носа, носоглотке. Все это приводит к быстрому нарушению дренажной функции глоточной слуховой трубы. При этом транссудат, скапливающийся в евстахиевой трубе и барабанной полости, практически несжимаем. Поэтому изменение давления в наружном слуховом проходе не приводит к изменению жесткости системы среднего уха.

В связи с этим в качестве критерия установленного факта наличия или отсутствия ВЧГ нами принималась совокупность результатов, полученных с помощью следующих методов неинвазивной диагностики ВЧГ: нейроофтальмологическое обследование, ТКДГ и МРТ. Исходя из принятого алгоритма оценки ВЧД, из общей группы 133 обследуемых детей наличие ВЧГ было подтверждено у 89, у 44 пациентов ВЧД расценивалось в пределах нормы.

Анализ данных, полученных при обследовании пациентов с нейрохирургической патологией, проводился аналогично контрольной группе. Описательные статистики полученных результатов представлены в сводной Таблице 3.

Таблица 3 – Описательные статистики для группы пациентов с нейрохирургической патологией

Показатели	Отсутствие ВЧГ (n=44)				
	Me	Min	Max	LQ	UQ
Акустическая податливость	0,090	0,030	0,360	0,055	0,160
Compliance	0,450	0,210	1,240	0,325	0,610
Показатели	Наличие ВЧГ (n=89)				
	Me	Min	Max	LQ	UQ
Акустическая податливость	0,250	0,090	1,040	0,170	0,380
Compliance	0,480	0,240	1,300	0,380	0,620

По данным, представленным в таблице, видно, что величина акустической податливости при ортостатической нагрузке у пациентов с отсутствием ВЧГ ниже, чем у пациентов с ВЧГ.

Оценка корреляционных связей представлена в сводной Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели связи в основной группе

Показатели отсутствие ВЧГ (n=44)	k Спирмена	p*
Акустическая податливость &комплаенс	0,840073	0,000000
Показатели наличие ВЧГ (n=89)	k Спирмена	p*
Акустическая податливость &комплаенс	0,875508	0,000000

*p<0,01

Как видно из представленных таблиц, высокое значение коэффициента Спирмена ($k > 0,7$) свидетельствует о сильной зависимости акустической податливости и комплаенса в группе детей с нейрохирургической патологией. Сравнение показателей акустической податливости и комплаенса в группах детей с отсутствием и наличием ВЧГ по непараметрическому критерию Манни-Уитни представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение исследуемых показателей в группах отсутствия/наличия ВЧГ

	Сум.ранг нет ВЧГ	N	Сум. ранг ВЧГ	N	U-число Манни	p
Акустическая податливость	1508,500	44	7402,500	89	518,500	0,000000
Compliance	2784,000	44	6127,000	89	1794,000	0,434291

Очевидно, что показатели акустической податливости статистически достоверно значимо отличаются в группах сравнения $n = 44$ $0,09(0,055; 0,160)$ и группе $n = 89$ $0,2(0,17; 0,38)$ при $p < 0,01$. При сравнении показателей compliance в группе $n = 44$ $0,45(0,32; 0,61)$ и группе $n = 89$ $0,48(0,38; 0,62)$ достоверно значимых различий не обнаружено.

Кроме того, нами проведен кластерный анализ исследуемой совокупности, который подтвердил разделение выборки на два диагностических класса по распределению исследуемых величин акустической податливости и комплаенса. В качестве модели диагностического теста нами выбрана прогностическая модель классификации на основе уравнения логистической регрессии. На Рисунке 1 представлена схема модели.

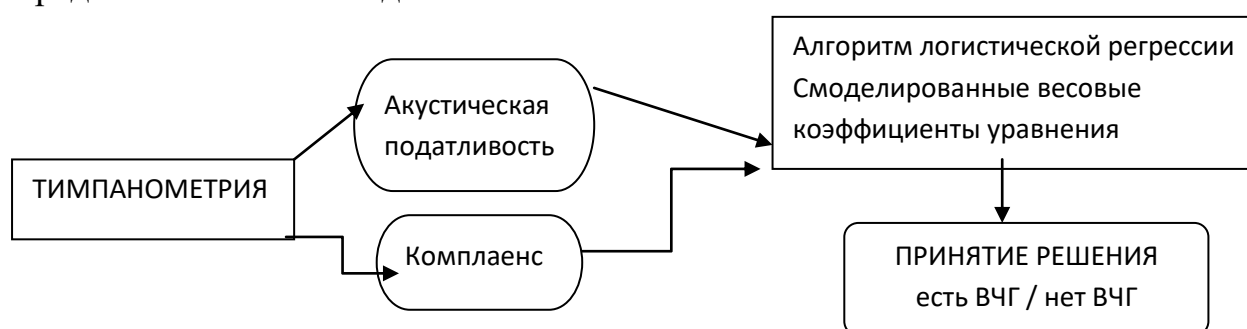


Рисунок 1 – Блок-схема модели прогнозирования ВЧГ на основании данных позиционной тимпанометрии

В общем виде уравнение расчета вероятности отнесения пациента к классу наличия или отсутствия ВЧГ выглядит следующим образом:

$$f_k = \sum_i^{1,2} (A_{i,k} * X_i) + A_{0,k}$$

где f_k – уравнение логистической регрессии;

$A_{i,k}$ – весовые коэффициенты уравнения;

$A_{0,k}$ – свободное слагаемое (константа);

X_i – количественные показатели акустической податливости и комплаенса.

Смоделированное свободное слагаемое $A_{0,k} = -3,990$.

Обучающую выборку составили 133 респондента, из них 89 детей с наличием ВЧГ и 44 испытуемых с отсутствием ВЧГ. В Таблице 6 представлены смоделированные весовые коэффициенты для исследуемых количественных показателей, вошедших в модель.

Таблица 6 – Смоделированные весовые коэффициенты уравнения

X_i исследуемые показатели тимпанометрии	$A_{i,k}$
Величина акустической податливости (см куб.)	-216,114
Величина комплаенса (см куб.)	77,922

Весовые коэффициенты $A_{i,k}$ умножаются на значения показателей X_i акустической податливости и комплаенса тимпанограмм, полученных у детей с нейрохирургической патологией. Если результат более 0,05, то пациент относится к классу отсутствия внутричерепной гипертензии. Если же результат менее 0,05, то пациент относится к классу наличия внутричерепной гипертензии.

В таблице 7 представлено распределение пациентов по наличию у них заболевания по результатам теста.

Таблица 7 – Результаты диагностики ВЧГ по данным позиционной тимпанометрии в обучающей выборке

Данные позиционной тимпанометрии	ВЧГ	Отсутствие ВЧГ	Всего
Результат теста положительный	88	1	89
Результат теста отрицательный	2	42	44
Всего	90	43	133

Результаты вычислений по данным, изложенным в таблице, позволяют определить необходимые операционные характеристики предложенной диагностической модели, которые представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Операционные характеристики модели прогнозирования наличия/отсутствия ВЧГ по данным позиционной тимпанометрии

Операционные характеристики	Значение, %
Чувствительность	98,9
Специфичность	95,5
Частота наличия заболевания	67,7
Прогностичность положительного результата	97,8
Прогностичность отрицательного результата	97,7
Индекс диагностической эффективности	97,7

Ниже на Рисунке 2 представлены ROC-кривые величин акустической податливости при ортостатической нагрузке и компрессии. Описательные характеристики площади под кривой представлены в Таблице 9.

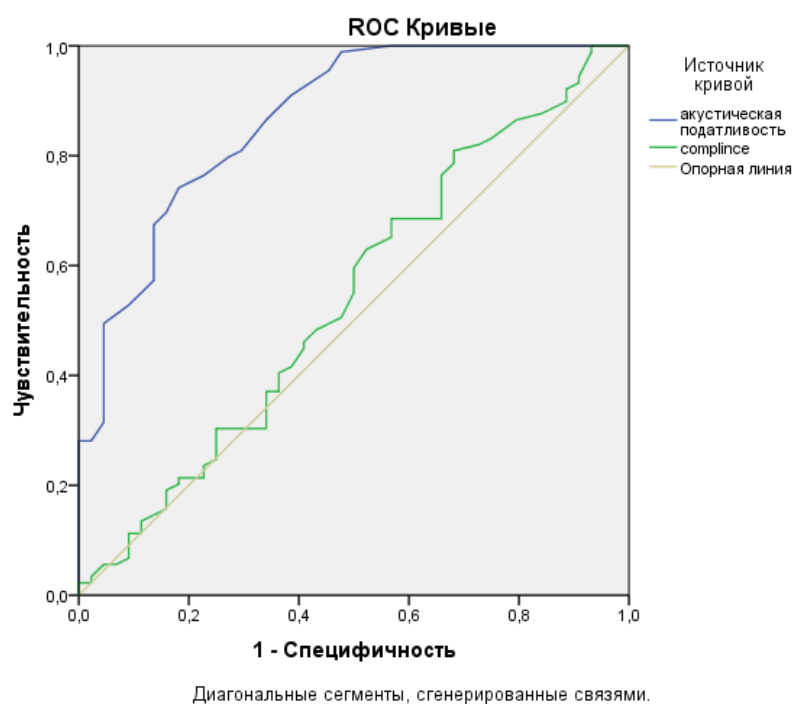


Рисунок 2 – ROC-кривые акустической податливости и compliance* в обучающей выборке

**Примечание – В данном случае оценка площади под кривой compliance не учитывается, так как показатель compliance не отражает изменение ВЧД*

Таблица 9 – Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область под кривой	Стандартная ошибка	p	Асимптотический 95%-й доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Акустическая податливость	,868	,033	,000	,802	,933
Комплаенс	,542	,055	,433	,435	,649

Как видно из таблицы, значение площади под характеристической кривой AUC составило 0,868 и находится в диапазоне 0,80–0,90, что в соответствии с общепринятой экспертной шкалой свидетельствует о «хорошем качестве» полученной модели.

На втором этапе оценки работоспособности предложенной модели проверка была осуществлена на экзаменационной выборке, состоящей из 50 человек, из них 32 пациента с ВЧГ и 18 детей с отсутствием ВЧГ. В Таблице 10 представлены результаты выявления ВЧГ при применении диагностической модели.

Таблица 10 – Результаты диагностики ВЧГ по данным позиционной тимпанометрии в экзаменационной выборке

Данные позиционной тимпанометрии	ВЧГ	Отсутствие ВЧГ	Всего
Результат теста положительный	31	1	32
Результат теста отрицательный	2	16	18
Всего	33	17	50

Расчет операционных характеристик предложенной диагностической модели проводился аналогично обучающей выборке. Результаты расчета представлены в Таблице 11

Таблица 11 – Операционные характеристики модели прогнозирования наличия/отсутствия ВЧГ в экзаменационной выборке по данным позиционной тимпанометрии

Операционные характеристики	Значение, %
Чувствительность	96,9
Специфичность	88,9
Частота наличия заболевания	66,0
Прогностичность положительного результата	93,9
Прогностичность отрицательного результата	94,1
Индекс диагностической эффективности	94,0

Оценка диагностической эффективности модели в экзаменационной выборке с помощью анализа операционной характеристической кривой

представлена на Рисунке 3. Описательные характеристики площади под кривой представлены в Таблице 12.

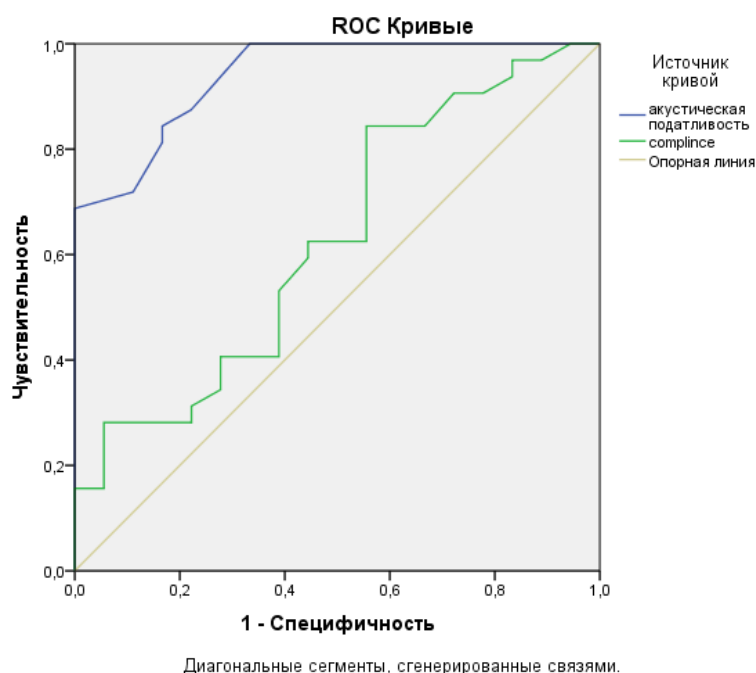


Рисунок 3 – ROC-кривые акустической податливости и compliance* в экзаменационной выборке *Примечание – В данном случае оценка площади под кривой compliance не учитывается, так как показатель compliance не отражает изменение ВЧД

Таблица 12 – Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область под кривой	Стандартная ошибка	р	Асимптотический 95%-й доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Акустическая податливость	,939	,031	,000	,878	1,000
Compliance	,628	,083	,137	,464	,791

Как видно из таблицы, значение площади под характеристической кривой AUC составило 0,939 и находится в диапазоне больше 0,90, что в соответствии с

общепринятой экспертной шкалой свидетельствует об «отличном качестве» полученной модели.

Таким образом, у большинства пациентов с внутричерепной гипертензией было зафиксировано превышение контрольных значений акустической податливости барабанной перепонки. При сопоставлении результатов позиционной тимпанометрии с результатами использованных методов исследования было установлено, что позиционная тимпанометрия является высокочувствительным методом оценки ВЧГ. Метод обладает высокой диагностической эффективностью. Показатели позиционной тимпанометрии, превышающие норму, были достоверно взаимосвязаны с наличием внутричерепной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально подтверждено изменение акустической податливости барабанной перепонки у детей при ортостатической нагрузке при условии отсутствия патологии со стороны среднего уха. Выявлена сильная достоверная корреляционная зависимость величины акустической податливости при ортостатической нагрузке от исходной индивидуальной величины податливости акустической системы среднего уха.
2. Доказано достоверно значимое отличие показателей изменения акустической податливости барабанной перепонки при ортостатической нагрузке в группах пациентов с наличием и отсутствием ВЧГ.
3. На основании показателей позиционной тимпанометрии разработана модель прогнозирования ВЧГ. Прогноз наличия/отсутствия ВЧГ рассчитывается по формуле логистической регрессии. Если $f_k < 0,05$, пациента относят к классу наличия ВЧГ. Если $f_k > 0,05$, пациента относят к классу отсутствия ВЧГ.
4. Применение данных позиционной тимпанометрии с помощью разработанной прогностической модели позволяет оценить наличие/отсутствие ВЧГ у детей с достоверностью 94%.
5. Позиционная тимпанометрия может быть использована в качестве мониторинга эффективности проводимого лечения внутричерепной гипертензии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По результатам проведенного исследования позиционная тимпанометрия продемонстрировала довольно высокую чувствительность и специфичность, в связи с чем может быть рекомендована в качестве метода для выявления внутричерепной гипертензии в детском возрасте.
2. Предложенный метод не заменяет другие неинвазивные методы оценки ВЧД. Однако простота, доступность и относительно низкая себестоимость позволяют использовать его как компонент обследования больных с подозрением на ВЧГ.
3. Удобство использования оборудования, его легкая транспортировка позволяет проводить обследование как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.
4. Быстрота проведения исследования, безопасность для пациента, легкая воспроизводимость позволяют использовать метод для ежедневного динамического контроля эффективности хирургического и консервативного лечения у детей с синдромом ВЧГ.
5. Учитывая высокую чувствительность метода, он может быть показан в качестве скрининга для выявления пациентов, нуждающихся в более объемных, дорогостоящих или инвазивных методах обследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б, Капитанов Д.Н.** Чувствительность и специфичность позиционной тимпанометрии в оценке внутричерепного давления у детей // Сборник научных трудов по материалам XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» - г.С.-Петербург, 24-27 апреля 2013.- С.279.
2. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б, Капитанов Д.Н.** Возможности использования позиционной тимпанометрии в оценке внутричерепного давления у детей с заболеваниями ЦНС по данным литературы (обзор) // **Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2014.-№1.- С. 19-30.
3. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б, Капитанов Д.Н.** Отоакустические методы оценки внутричерепного давления у детей с заболеваниями ЦНС (обзор) // **Медицинский алфавит.** – 2014. - №19. – 31-37.

4. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Капитанов Д.Н.** Тимпанометрия как метод оценки внутричерепного давления у детей // Сборник материалов IV Межрегиональной научно-практической конференции "Сочетанная черепно-мозговая травма". - г.Омск, - С. 18-37.
5. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Капитанов Д.Н.** Возможности и ограничения применения метода позиционной тимпанометрии для оценки ВЧД у детей // Сборник научных трудов VII Всероссийского съезда нейрохирургов. - г. Казань, 02-06 июня 2015. - С. 75.
6. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Капитанов Д.Н.** Возможности отоакустического метода оценки внутричерепной гипертензии у детей // Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. - г. С.-Петербург, 18-20 ноября 2015. - С. -67.
7. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Капитанов Д.Н.** Опыт использования тимпанометрии в качестве метода оценки внутричерепного давления у детей // Сборник научных трудов по материалам XIX Съезда оториноларингологов России. – г.Казань, 12-15 апреля 2016. – С. 180.
8. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Капитанов Д.Н.** Отоакустический метод оценки внутричерепного давления у детей // **Детская хирургия.** – 2016. -№6.- С. 16-19.
9. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Рошаль Л.М., Капитанов Д.Н.** Возможности использования позиционной тимпанометрии в качестве метода оценки внутричерепного давления у детей // **Российская оториноларингология.** – 2018.-№5.-С. 97-101.
10. **Телешова Е.Г., Семенова Ж.Б., Рошаль Л.М., Капитанов Д.Н.** Опыт практического использования отоакустического метода неинвазивной диагностики ВЧГ у детей в условиях нейрохирургического стационара // **Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2018.-№3(57).-С. 15-19.
11. **Патент на изобретение № 2570545,** Российская Федерация, МПК А61В 5/03. Способ диагностики внутричерепной гипертензии у детей / **Е.Г. Телешова, Б.Б. Бохов, Ж.Б. Семенова, Д.Н. Капитанов;** заявитель и патентообладатель ГБУЗ г. Москвы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ. – 2014136097/14; заявл. 05.09.2014; **опубл. 10.12.2015, Бюл. №34**