

А.Л. БОБРОВ, О.М. БОРИСЕНКО

КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НІМОДИПІНУ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ВТРУЧАННІ У ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Час відновлення функції лицевого нерва після хірургічного втручання у хворих з ураженням лицевого нерва (УЛН) досить тривалий і може складати від 6-8 місяців до 2 років [10]. Це обумовлено декількома факторами: необхідністю нейронів ЛН у часі, який потрібен для того, щоб компенсувати ретроградний ефект від пересічення аксонів і щоб регенеруючі аксональні бруньки «почки» перетнули рівень пошкодження нерва та досягли дистальної його частини до периферичних розгалужень [5, 9, 16]. Бажано прискорити аксональну регенерацію і якість відновлення функції лицевого нерва. Однак фармакологічні засоби, які використовуються при хірургічному втручанні з приводу УЛН, а саме: нейропротектори, гангліозиди і фосфатиділсерин, не мають вираженого і достовірного впливу на даний процес [7, 11]. Сьогодні, на жаль, немає жодного фармакологічного засобу, який би клінічно застосовувався і прискорював регенерацію моторних нервів [1]. У даній роботі ми представили результати першого клінічного використання антагоніста кальцію – німодипіну у якості агента, стимулюючого відновлення функції ЛН після хірургічного втручання у пацієнтів з УЛН шляхом накладання під'язиково-лицевого анастомозу.

Іони кальцію відіграють ключову роль у деполяризації, збудливості, рості, старінні та клітинній проліферації і, нарешті, нейронній пластичності [6]. Добре відомо, що периферичне ураження нерва порушує бар'єрну функцію плазматичної мембрани нейрона, а це дозволяє іонам кальцію за градієнтом концентрації направитись всередину нейрона [3]. В результаті підвищення

рівня внутрішньоклітинного кальцію до пікових значень запускається велика кількість клітинних реакцій, котрі можуть привести до клітинної смерті [4, 13]. Таким чином, агенти, які перешкоджають надмірному входу кальцію всередину клітини (блокатори кальцієвих каналів), можуть зменшити пошкоджуючий ефект від механічного травмування нейронів (аксонотомії) і, відповідно, збільшити виживання останніх та поліпшити нейронне відновлення [15].

Чому важливо збільшити кількість нейронів у XII парі черепних нервів при виконанні XII-VII анастомозу? Тому що чим більша кількість нейронів буде збережена у пересіченому моторному нерві, у нашому випадку – XII пари, тим більше регенеруючих аксонів досягне ефективного органа – м'язів. Відповідно, ми будемо очікувати кращого і більш повного функціонального відновлення функції лицевого нерва (ЛН).

Окрім того, беручи до уваги сучасні погляди на загибель клітин у ЦНС людини в умовах ішемії та травми, а також теорію ексайтотоксичності, слід зауважити, що велика кількість клітин під'язикового нерва у термінальних стадіях після аксонотомії викликає підвищення рівня аспартату та глутамату у міжсинаптичних щілинах, що, в свою чергу, спричиняє збудження глутаматних рецепторів на оточуючих нейронах, наприклад, вставкових нейронах та нейронах провідних шляхів від моторної зони кори головного мозку. Таке збудження N-метил-D-аспартату (NMDA) та інших рецепторів буде викликати явища глутаматної

ексайтосичності у оточуючих нейронах, які відповідають за координацію і зв'язок з корою головного мозку, що, в свою чергу, не може не впливати на якість відновлення функції ЛН при виконанні XII-VII анастомозу.

Ми використовували у якості стимулюючого агента німодипін (1,4 дигідропіридин), оскільки виявили позитивний стимулюючий вплив даного препарату на регенерацію ЛН після його аксонотомії в експерименті на тваринах. А також приймалися до уваги деякі ефекти даного засобу, повідомлення про які були опубліковані іншими дослідниками: зменшення з віком погіршення моторної функції нейронів [8, 14]; поліпшення функціонального відновлення сидничного нерва після його пересічення у експерименті на щурах [2, 6, 17]; достовірна нейропротекторна дія на нейрони кори та клітини глії у мишей після травматичного інсульту [12].

Матеріали і методи

Перша група представлена 19 (100%) пацієнтами, з яких було 8 (42,1%) чоловіків та 11 (57,9%) жінок. У віці від 15 до 20 років був 1 хворий, від 21 до 30 років – 2, від 31 до 40 – 4, від 41 до 50 років – 5, від 51 до 60 років – 2, а ще 1 обстежуваний був у дитячому віці.

Другу (контрольну) групу складала 30 (100%) осіб, серед них чоловіків було 9 (30%), жінок – 21 (70%). Дітей в цій групі не було, пацієнтів віком від 15 до 20 років – 3, від 21 до 30 років – 3, від 31 до 40 років – 6, та від 41 до 50 років – 7, а від 51 до 60 років – 9 і понад 61 р. було двоє.

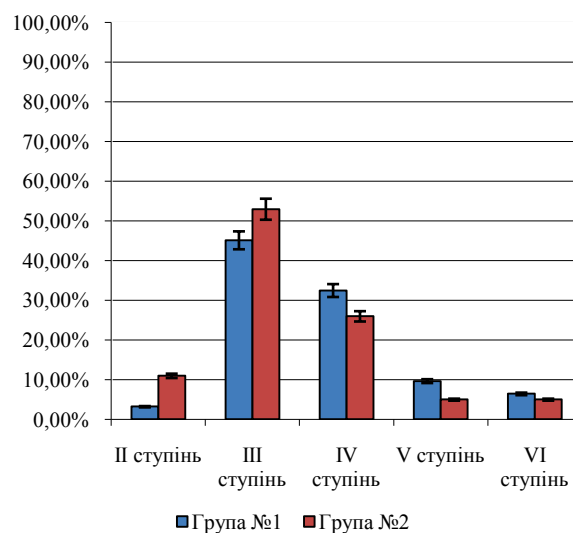
У I-й групі причини ураження ЛН розподілялись таким чином: АН – у 6 (31,57%), пухлина яремного гломусу – у 4 (21,04%), ХГСО – у 6 (31,75%), ЗЧМТ – у 1 (5,26%) і злоякісні пухлини – теж у 5,26% випадків. В контрольній групі розподіл за етіологією був таким: АН – у 6 (20%), пухлина яремного гломусу – у 21 (70%), ХГСО – 2 (6,66%) і злоякісна пухлина була причиною у 1 (3,33%) спостереженні.

Усі пацієнти з ураженням ЛН у I-й групі перенесли хірургічне втручання у вигляді під'язиково-лицевого анастомозу з паралельним внутрішньовенним інтрапе-

раційним введенням німодипіну, а потім у вигляді перорального прийому на протязі 1 міс. У контрольній 2-й групі хворі, окрім хірургічного втручання, не використовували засобів, які б мали вплив на регенерацію ЛН. Суб'єктивна оцінка функції лицевого нерва у всіх обстежуваних проводилась за шкалою House-Brackman на 12-й місяць після операції, а також за часом появи перших рухів обличчя. Об'єктивна оцінка здійснювалась за допомогою електроміографічного дослідження м'язів обличчя з реєстрацією М-відповіді і показників моргаючого рефлексу на 3, 6 і 12-й місяці після виконання анастомозу.

Результати

Відповідно до даної шкали, у 2-й групі на 12-й місяць після виконання XII-VII анастомозу за класичною методикою спостерігався такий розподіл: I ступінь відновлення функції лицевого нерва не відмічався у жодного з хворих, II ступінь мали 3,22% оперованих (1), III ступінь – у 45,16% (14), IV ступінь – 32,25% (10), V ступінь – у 9,67% (3) і VI ступінь – у 6,45% (2). Це співвідношення зображено графічно на діаграмі.



Розподіл пацієнтів та їх співвідношення у групах за шкалою House-Brackman після хірургічного втручання

В 1-й групі, де був використаний німодипін, результати відновлення функції лицевого нерва на 12-й місяць після хірургічного втручання за шкалою House-

Brackman були наступними: II ступінь – у 2 (10,52%) обстежуваних, III – у 10 (52,63%), IV – у 5 (26,31%), V – у 1 (5,26%) і VI – у 1 (5,26%) (діаграма).

Таким чином, пацієнтів, які мали «добрий» ступінь відновлення, тобто II і III ступінь за шкалою House-Brackman, у контрольній групі було 48,32%, а в 1-й групі (з використанням німодипіну) – 63,15%; задовільна функція у 2-й групі спостерігалась у 32%, в 1-й групі – майже у 27%; «незадовільна» функція – у 17% і 10%, відповідно. Тобто різниця між кількістю осіб, в яких був досягнутий «добрий» ступінь відновлення функції лицевого нерва, в 1-й та 2-й групах становила майже 15% на користь 1-ї групи і була статистично достовірною. А кількість хворих з «незадовільними» результатами була більшою на 7% у 2-й (контрольній) групі.

Іншою частиною суб'єктивного обстеження хворих було визначення часу появи перших рухів та відновлення симетрії обличчя у спокої (якщо вона досягалась) в обох групах. Так, в контрольній групі переважна більшість – 24 (77,41%) пацієнти перші рухи відмічали на 9-10-й місяць після хірургічного втручання, у той час як в групі з використанням німодипіну – у 5 (26,31%) з'явилися рухи на 5-6-й місяць після анастомозу, а у 6 (31,57%) – на 6-7-й місяць після операції, у решти, як і в 1-й групі, перші

рухи спостерігались через 1 рік. Поява перших рухів в обох групах зареєстрована у ділянці кругового м'яза рота. Відносно повна симетрія обличчя мала місце майже у половини обстежуваних контрольної групи (у 15; 48,1%), і середнім строком її досягнення був 14-15-й місяць після хірургічного втручання, а в 1-й групі – у 11 (57,89%) на 10-12-й місяць після накладання під'язиково-лицевого анастомозу.

Результати ЕМГ дослідження. Виконувалась реєстрація М-відповіді чотирьох м'язів (лобного, колового м'яза ока, рота і м'яза підборіддя) по відношенню до здорової сторони у процентному відношенні.

Результати М-відповіді, отримані в двох групах у різні строки після виконання XII-VII анастомозу, представлені у табл. 1.

Тобто різниця по М-відповіді лобного м'яза становила на 3-й місяць – 11,2%, на 6-й місяць – 9,6% і через 1 рік – 14,15%. Різниця показників була статистично значущою, у всіх випадках, окрім 12-го місяця. Значення р при порівнянні показників на 3-й місяць дорівнювало 0,000125, на 6-й місяць – 0,002211, а через рік – 0,004.

Різниця по М-відповіді кругового м'яза ока складала на 3-й місяць – 15,1%, на 6-й місяць – 8,77 і через 12 міс – 8,39%. Різниця показників виявилась статистично значущою.

Таблиця 1

Показники М-відповіді

Досліджувані м'язи у обстежуваних хворих		Час виконання дослідження		
		3-й місяць	6-й місяць	12-й місяць
		значення М-відповіді по відношенню до здорової половини обличчя, % (M±m)		
m. frontalis	1-а група	27±2,32	36,1±3,26	43,38±2,78
	2-а група	15,8±2,51	26,5±3,77	29,23±2,62
m. orbicularis oculi	1-а група	36,31±3,43	46,61±2,28	52±3,83
	2-а група	21,23±2,29	37,84±2,64	43,61±3,26
m. orbicularis oris	1-а група	28,19±2,31	33,9±3,63	44±2,48
	2-а група	16,19±1,75	30,42±2,1	33±2,62
m. mentalis	1-а група	20,15±2,93	30,19±2,86	30,81±2,12
	2-а група	12,9±1,62	24,04±2,56	27,25±2,08

При порівнянні середніх значень М-відповіді, зареєстрованих з кругового м'язу рота у 2-й групі, з 1-ю групою, в якій використовувався німодипін, була відмічена статистично достовірна різниця. Так, на 3-й місяць значення М-відповіді було меншим на 12%, на 6-й місяць у 2-й групі – на 4%, але статистично не відрізнявся від такого в 1-й групі, а через рік різниця між показниками становила 10,6% і була статистично достовірною.

Порівнюючи середні значення М-відповіді, зареєстровані з *m. mentalis* у 2-й групі, з даними у 1-й групі, ми виявили ста-

тистично достовірну різницю. Так, на 3-й місяць показник М-відповіді був меншим на 7,2%, на 6-й місяць у 2-й групі – на 6,15%, порівняно з 1-ю групою, а через 1 рік різниця між показниками становила біля 4% і була статистично достовірною.

Другим елементом електроміографічного дослідження є оцінка викликаного мигального рефлексу, яка здійснюється за тривалістю фаз R_1 , $R_{2\text{ipsi}}$, $R_{2\text{contr}}$. Так, динаміка показників мигального рефлексу у обстежуваних в групі, де використовувався німодипін, та у групі контролю представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Показники мигального рефлексу у двох групах на 3,6 та 12-й місяці після операції

Компоненти рефлексу		Час виконання дослідження		
		3-й місяць	6-й місяць	12-й місяць
		тривалість фаз мигального рефлексу, мс ($M \pm m$)		
R_1 , мс	1-а група	10,78±0,98	11±1,21	13,62±1,56
	2-а група	9,8±0,86	11,9±2,1	14,1±1,23
$R_{2\text{ipsi}}$, мс	1-а група	45,12±3,88	51,9±4,64	40±4,08
	2-а група	40,9±2,64	42,5±2,86	49,8±6,02
$R_{2\text{contr}}$, мс	1-а група	35,3±2,26	39,9±4,26	29,23±2,08
	2-а група	43,2±2,66	47,2±4,08	40,28±3,86

Хоч значення компонентів мигального рефлексу майже однакові і різняться лише за показником R_2 , звертає на себе увагу те, що у більшій частині хворих з групи контролю не вдалось отримати цих компонентів при викликанні рефлексу. Так, у 2-й групі на 3-й місяць R_1 не реєструвався у 76,9% пацієнтів, $R_{2\text{ipsi}}$ – у 70% і $R_{2\text{contr}}$ – у 87,5%, а в 1-й групі R_1 на 3-й місяць був відсутній у 37,5%, $R_{2\text{ipsi}}$ – у 37,5%, у 55% не виявлено $R_{2\text{contr}}$ компоненту. Відмічена статистично достовірна різниця при порівнянні цих результатів.

Однак на 6-й місяць у 2-й групі R_1 не реєструвався у 47,5% обстежуваних, $R_{2\text{ipsi}}$ – у 60% і $R_{2\text{contr}}$ – у 67,0%, а в 1-й групі R_1 на 3-й місяць був відсутній у 11,2%, $R_{2\text{ipsi}}$ – у

37,5%, $R_{2\text{contr}}$ реєструвався на 6-й місяць у всіх хворих, котрі використовували німодипін. А на 12-й місяць після проведення відновлювальної операції в 2-й групі R_1 не визначався у 32,9% осіб, $R_{2\text{ipsi}}$ – у 11,4%, $R_{2\text{contr}}$ реєструвався у всіх пацієнтів, а в 1-й групі, де застосовувався німодипін, на 12-й місяць усі компоненти виявлялись у всіх обстежуваних.

Обговорення результатів

На сьогоднішній день існує декілька основних консервативних методів реабілітації пацієнтів з ураженням лицевого нерва, а саме: електростимуляція денервованих м'язів обличчя за допомогою електроміографа, рефлексотерапія, магнітно-лазерна

терапія, масаж м'язів обличчя + постізометрична релаксація та інші. В цілому їх можна віднести до фізіотерапевтичних методів. Механізм дії зазначених методик може бути умовно розподілений на периферичну та центральну ланки. Результатом периферичної ланки їх дії буде підвищення тону м'язів, попередження втрати мімічними м'язами їх маси, збільшення рівня АТФ, міоглобіна, креатинінфосфату та обмінних процесів у м'язовій тканині [15]. Іншим аспектом їх впливу на відновлення рухів обличчя є подразнююча дія на ЦНС та відновлення рефлекторної тригемінально-лицевої дуги, що буде сприяти так званому «нейро-моторному перевихованню». Сучасні методи реабілітації хворих з порушенням функції ЛН існують і в основному використовуються у віддаленому періоді після розвитку парезу ЛН.

Використання німодипіну, на відміну від вище перерахованих методів, має сенс у ранньому періоді після ураження ЛН і направлено на якісні показники регенерації лицевого нерва, на створення морфоло-

гічного субстрату, тобто збереження більшої кількості нейронів для утворення майбутніх рефлекторних ланцюгів і, як наслідок, реіннервацію більшої кількості волокон мімічних м'язів.

На наш погляд, ці методи не є взаємовиключаючими. Навпаки, було б логічним їх послідовне та поєднане застосування у осіб з ураженням ЛН з метою найкращого «нейро-моторного перевиховання», що в майбутньому забезпечить достатню функцію лицевого нерва.

Висновки

Німодипін має достовірний позитивний вплив на якість та швидкість відновлення функції ЛН при хірургічному втручанні у пацієнтів з ураженням останнього. Спираючись на дані експерименту на тваринах і позитивні результати його застосування у хворих після хірургічного втручання з приводу УЛН, ми можемо рекомендувати його використання у клініці з метою поліпшення функціонального відновлення ЛН.

1. Angelov D.N., Neiss W.F., Streppel M., Andermahr J., Mader K., Stennert E. Nimodipine accelerates axonal sprouting after surgical repair of rat facial nerve // *J. Neurosci.* – 1996, Feb 1;16(3):1041-8.
2. Bar P.R., Traber J., Schuurman T., Gispen W.H. CNS and PNS effects of nimodipine // *J. Neural. Transm. Suppl.* – 1990; 31:55-71.
3. Borgens R.B. Voltage gradients and ionic currents in injured and regenerating axons // *Adv. Neurol.* – 1988; 47:51-66.
4. Choi D.W. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage // *Trends Neurosci.* – 1988;11:465-469.
5. Fawcett J.W., Keynes R.J. Peripheral nerve regeneration // *Ann. Rev. Neuroscience.* – 1990; 13:43-60.
6. Gispen W.H., Schuurman T., Traber J. Nimodipine and neural plasticity in the peripheral nervous system of adult and aged rats // In: *The Ca²⁺ channel: structure, function and implications* (Morad M., Nayler W., Kazda S., Schramm M., eds), New York: Springer, 1988. – P. 491-502.
7. Gottfries C.G. Pharmacological treatment strategies in dementia // *Pharmacopsychiatry.* – 1989; 22:129-134.
8. Ingram D.K., Joseph J.A., Spangler E.L., Roberts D., Hengemihle J., Fanelli R. Chronic nimodipine treatment in aged rats: analysis of motor and cognitive effects and muscarinic-induced striatal dopamine release // *Neurobiol. Aging.* – 1994;15:55-61.
9. Liuzzi F.J., Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration // *Neurosurgery Clin. N. Am.* – 1991; 2:31-42.
10. May M., Shaitkin B.M. *The Facial Nerve.* Thieme. – New York, Stuttgart, 2000.
11. Pepeu G., Casamenti F., Pepeu J.M., Scali C.I. The brain cholinergic system in aged animals // *J. Reprod. Fertil.* – 1993, Suppl 46:155-162.
12. Regan R.F., Choi D.W. The effect of NMDA, AMPA/kainite, and calcium channel antagonist on traumatic cortical neuronal injury in culture // *Brain Res.* – 1985. 633:236-242.
13. Schanne F.A.X., Kane A.B., Young E.E., Farber J.L. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway // *Science.* – 1979; 206:700-702.

14. Schuurman T., Klein H., Beneke M., Traber J. Nimodipine and motor deficits in the aged rat // *Neurosci Res. Commun.* – 1987; 1:9-15.
15. Takimoto I., Fujibayashi K. Effect of flunarizine on experimentally induced facial nerve injury // *Acta Otolaryngol (Stockh).* – 1988; 446:152-156.
16. Thomas P.K. Clinical aspects of PNS regeneration // *Adv. Neurol.* – 1989; 47:9-29.
17. Van der Zee CEEM, Schuurman T., Traber J., Gispen W.H. Oral administration of nimodipine accelerates functional recovery following peripheral nerve damage in the rat // *Neurosci Lett X3.* – 1987; 143-148.

Надійшла до редакції 05.11.11.

© А.Л. Бобров, О.Н. Борисенко, 2012