

На правах рукописи

АКУЛОВ МИХАИЛ АЛЬБЕРТОВИЧ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ  
МИМИЧЕСКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПОМОЩИ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Орлова Ольга Ратмировна

Научный консультант: доктор медицинских наук  
Таняшин Сергей Владимирович

Официальные оппоненты: Вознюк Игорь Алексеевич  
доктор медицинских наук, профессор, замести-  
тель директора по научной работе в ГБУ «Санкт-  
Петербургский научно-исследовательский  
институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Хасанова Дина Рустемовна  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО  
«Казанский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ

Ведущее учреждение: ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ час на заседании диссертационного совета Д.208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Поражение лицевого нерва является тяжелой, патологией, которая ведет к выраженным физическим, функциональным, эстетическим нарушениям и психологической травме. Развитие периферического поражения лицевого нерва в нейрохирургии чаще всего является следствием удаления опухолей мосто-мозжечкового угла, а также травматического повреждения пирамиды височной кости (Табашникова Т.В. и др., 2014, Chan H.H. et al., 2014, Prell J. et al., 2011).

Имеющиеся на сегодняшний день методы коррекции невропатий лицевого нерва разнообразны, варьируют в зависимости от взглядов на этиологию и патогенез заболевания, а также от имеющихся фармакологических и физиотерапевтических возможностей (Кугуракова Г.М. и др., 2013, Kowalski T.J. et al., 2015, Meyer M.W. et al., 2013). Считается, что методики, используемые в острой стадии процесса (лечебная физкультура (ЛФК), массаж, лейкопластырное натяжение, упражнения для мимической мускулатуры, артикуляционная гимнастика), направлены на активацию мимических мышц пораженной стороны. Однако данный процесс является очень трудоемким и часто не приносит желаемых результатов (Лейдерман Н.Е. и др., 2013, van Landingham S.W. et al., 2018). Помимо этого, данные методы лечения не оказывают влияния на гипертонус непораженной стороны, который развивается при поражении лицевого нерва.

Одним из современных и наиболее перспективных методов лечения в настоящее время является применение ботулинического токсина типа А (БТА), использование которого позволяет добиться пролонгированной релаксации мимических мышц непораженной стороны (Dall'Angelo A. et al., 2014).

### Степень разработанности проблемы

Введение БТА на здоровой стороне лица у пациентов с поражением

лицевого нерва представляет собой минимально инвазивную технику, которая улучшает симметрию лица в покое и при мимических движениях (de Maio M. et al., 2007, Krohel G.V. et al., 2005). Кроме того, возникающая временная мышечная слабость на непораженной стороне обеспечивает укрепление структур с парализованной стороны и улучшает их функциональность. Понимание особого функционального состояния непораженной половины лица при повреждении лицевого нерва позволяет разработать патогенетически обоснованные методы воздействия на нее (Орлова О.Р. и др., 1998).

Преимуществами метода являются комплексный подход к реабилитационным мероприятиям, простота выполнения манипуляций, быстрый и длительный эффект, а также практически полное отсутствие побочных эффектов и улучшение КЖ пациентов (Lapidus J.V. et al., 2019). Однако в настоящее время отсутствуют рекомендации по проведению ботулинотерапии как в остром, так и в отдаленном периодах у пациентов с невропатией лицевого нерва, развившейся после нейрохирургических вмешательств, что и обусловило проведение данного исследования.

#### Цель исследования

Изучение механизмов поражения лицевого нерва после нейрохирургических вмешательств, взаимодействия мимических мышц и разработка терапевтических методик с применением ботулинотерапии.

#### Задачи исследования

1. Изучить факторы, приводящие к поражению лицевого нерва после нейрохирургических вмешательств при опухолях задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла.
2. Исследовать функциональное состояние мимических мышц на пораженной и здоровой сторонах с применением электромиографии на всех этапах восстановительного процесса.
3. Разработать комплекс мероприятий раннего и позднего реабилитационного лечения у больных с поражением лицевого нерва с использованием ботулинического токсина типа А.

4. Оценить эффективность применения ботулинического токсина типа А при постпаралитическом синдроме в раннем и позднем периодах.

#### Научная новизна результатов исследования

В результате проведенного исследования впервые продемонстрированы следующие факторы определяющие развитие и течение постпаралитического синдрома:

- предикторами развития тяжелого постпаралитического синдрома после нейрохирургических вмешательств у пациентов с опухолями задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла являются нечеткость границы опухоли по арахноида-льной оболочке, расположение лицевого нерва на передней поверхности средней трети капсулы, размер опухоли более 40 мм;
- наличие слабой или умеренной дисфункции лицевого нерва, преимущественное поражение верхней половины лица и размер опухоли менее 40 мм являются факторами, способствующими благоприятному исходу на фоне ботулинотерапии (IncobotulinumtoxinA).
- в формировании постпаралитического синдрома у пациентов после нейрохирургических вмешательств по поводу опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла, значимое влияние имеет не только нарушение функции паретичных мышц пораженной стороны, но и гиперфункция мимических мышц непораженной стороны;
- для эффективной коррекции постпаралитического синдрома у пациентов с поражением лицевого нерва после оперативного вмешательства необходимо снижение гипертонуса мимических мышц непораженной стороны;
- применение ботулинотерапии позволяет оптимизировать реабилитационный процесс при послеоперационном парезе лицевого нерва, путем снижения вероятности возникновения осложнений позднего постпаралитического синдрома.

#### Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Впервые проанализирована эффективность ботулинотерапии в практике

нейрохирургического стационара в остром и позднем периодах постпаралитического синдрома.

Полученные в ходе исследования данные показали, что возраст пациентов, размер опухоли, особенности расположения лицевого нерва на ее поверхности являются ведущими факторами у пациентов, входящих в группу повышенного риска развития поражения мимических мышц после нейрохирургических вмешательств с опухолями задней черепной ямки и мостомозжечкового угла.

Показано, что при комплексной оценке нарушения функции лицевого нерва пациентов должна учитываться функция мимических мышц непораженной стороны, проявляющаяся гипертонуса как с помощью физикального обследования, так и с применением электромиографического исследования.

Дифференцированный подход к проведению ботулинотерапии (Incobotulinumtoxin A) у пациентов с поражением мимических мышц после нейрохирургических вмешательств в остром и отдаленном периодах улучшает эффект реабилитационного процесса.

Методология и методы исследования основываются на проведенном исследовании. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, на основании большого количества клинического материала, на современном сертифицированном оборудовании. Анализ полученных данных проведен с применением адекватных статистических методов и компьютерных программ.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. При поражении лицевого нерва после нейрохирургических вмешательств по поводу опухолей задней черепной ямки и ММУ в патологический процесс вовлекается не только пораженная сторона, но и контрлатеральная («условно здоровая»), что проявляется в виде сенсомоторной гиперактивности.
2. При остром ПППС ботулинотерапия является патогенетически обоснованным методом восстановления симметрии, наиболее эффективным при

размере оперируемой опухоли менее 40 мм, а также слабой и умеренной дисфункцией лицевого нерва по шкале House-Brackmann с преимущественным поражением верхней половины лица.

3. При позднем ПППС ботулинотерапия способствует снижению выраженности синкинезий, значимо улучшая качество жизни пациентов.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного по объему клинического материала с применением различных клиничко-инструментальных методов обследования и лечения пациентов с парезом мимической мускулатуры после нейрохирургических вмешательств.

Основные материалы и положения диссертации были доложены и обсуждены на III Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 13–15 декабря 2017), на конференции «Расстройства движений. Новое в диагностике, лечении и реабилитации» (Казань, 3-5 мая 2017), 13-й междисциплинарной конференции "Вейновские чтения" (Москва, 9-11 февраля 2017), Международной конференции «TOXINS 2017: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins» (Испания, 18-21 января 2017), на Московском обществе нейрохирургов (Москва, 20 декабря 2018), Международной конференции Toxins 2019 Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins (Копенгаген, 16-19 января 2019), 18-й Всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 16 апреля 2019), 4-й Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Нальчик, 18-20 сентября 2019).

#### Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в обследовании пациентов с целью выявления нарушенных функций лицевого нерва, проводил лечение и анализировал его результаты. Автор освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистическую обработку и

описание клинико-лабораторных и инструментальных данных, интерпретацию результатов исследования, сформулировал выводы, основные положения, выносимые на защиту. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичной документации и актами о внедрении.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения клинической реабилитации нейрохирургических больных ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также в практическую деятельность ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.11-«нервные болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 5, 16, 20 области исследования паспорта специальности «нервные болезни».

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 215 источников, из них 50 отечественных и 165 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 4 рисунками и содержит 30 таблиц.

#### Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 в зарубежном журнале, индексируемом Scopus.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### Материалы и методы исследования

В период 2013-2018 гг. проведено проспективное исследование, в которое было включено 150 пациентов с острой невропатией лицевого нерва,



возникшей после хирургического лечения опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла.

Среди обследованных больных 122 (81,3%) были после удаления невриномы слухового нерва, из них в первой группе было 82 (79,6%), а во второй – 40 (85,1%) человек. 28 (18,7%) больных были после удаления других опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла (петрокливальная менингиома, нейрофиброма, холестеатома), из них 21 (20,4%) и 7 (14,9%) из первой и второй групп соответственно.

Все пациенты были разделены на две группы: I группа (основная) - 103 (68,7%) больных, которым был назначен ботулинический токсин типа А и II группа (контрольная) - 47 (31,3%) больных, которым в качестве основной терапии было назначено лейкопластырное натяжение.

При оценке местного статуса выполняли мимические пробы, исследование тонуса мимической мускулатуры, определяли степень выраженности функции n. facialis. Жевательные и височные мышцы исследовались на предмет нарушения функции, возникновения локальных мышечных спазмов, наличия триггерных точек.

Оценка тяжести поражения лицевого нерва проводилась с использованием шкал House-Brackmann и Yanagihara System. Самостоятельно пациенты заполняли шкалу FDI (Facial Disability Index), содержащую вопросы для оценки физических ограничений и психосоциальных факторов, связанных с нейромышечной функцией. Для оценки симметрии лица и синкинезий использовалась шкала Sunnybrook Facial Grading Scale (SFGS).

Всем пациентам до операции была выполнена спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, по данным которых определялись размеры и анатомо-топографические характеристики опухолей. Для классификаций размеров опухолей применялись классификации KOOS и Samii.

Для оценки состояния мимических мышц всем пациентам была проведена электромиография (ЭМГ) основных ветвей лицевого нерва с двух

сторон с последовательным анализом параметров М-ответа с m. Frontalis, m. Orbicularis oculi и m. Orbicularis oris. В ходе анализа М-ответа учитывали латентность, амплитуду, форму и длительность ответа.

Контроль за общим состоянием пациентов в послеоперационном периоде фиксировался до начала лечения, через 21, 60, 90 дней и через 6, 12 и 24 месяца. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoftInc., USA), Биостат (издательский дом «Практика», 2006). Статистически значимыми принимались различия при двустороннем уровне ошибки менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех пациентов, включенных в исследование, у 126 (84,0%) размеры опухоли соответствовали IV степени по классификации KOOS. Границы опухоли были нечеткими у 69 (67,0%) и 33 (70,2%) пациентов 1 и 2 групп соответственно. У большинства пациентов лицевой нерв располагался на передней поверхности средней трети капсулы опухоли (108; 72,0%), передне-верхнее и передне-нижнее расположение отмечались реже – у 16 (10,7%) и 26 (17,3%) пациентов.

Таблица 1 - Частота клинических симптомов у обследуемых больных

Клинические симптомы	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=47)	Всего (n=150)
Слабость мимической мускулатуры	103 (100%)	47 (100%)	150 (100%)
Гипоакузия	94 (91,3%)	42 (89,4%)	136 (90,7%)
Сухость глаза	60 (58,3%)	27 (57,4%)	87 (58,0%)
Дискомфорт в области сосцевидного отростка	56 (54,4%)	27 (57,4%)	83 (55,3%)
Слезотечение	22 (21,4%)	9 (19,1%)	31 (20,7%)
Гипестезия на лице	11 (10,7%)	5 (10,6%)	16 (10,7%)

Основными клиническими симптомами были слабость мимической мускулатуры, которая выявлена у всех пациентов, а также гипоакузия, наблюдавшаяся у 136 (90,7%) пациентов. Сухость глаза была частым симптомом и наблюдалась у 60 (58,3%) и 27 (57,4%) пациентов I и II групп соответственно. Более половины больных жаловались на дискомфорт в области сосцевидного отростка – 83 (55,3%) человека. Реже выявлялись такие симптомы как слезотечение и гипестезия на лице (таблица 1). Различий по частоте клинических симптомов между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 2 - Степень асимметрии лицевого нерва по шкале House-Brackmann и Yanagihara System до начала лечения у обследованных больных в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=47)	Всего (n=150)
Шкала House-Brackmann			
<29 мм	2,93±0,80 <sup>1</sup>	3,33±0,71	3,08±0,78 <sup>1</sup>
30-39 мм	3,45±0,98	3,42±0,86	3,44±0,93
>40 мм	3,85±0,99	3,67±1,07	3,80±1,0 <sup>2</sup>
Шкала Yanagihara System			
<29 мм	29,67±6,16 <sup>1</sup>	23,78±6,44	27,46±6,78 <sup>1</sup>
30-39 мм	26,14±7,87	24,08±7,27	25,43±7,68
>40 мм	21,79±8,91 <sup>2</sup>	23,92±8,36	22,29±8,75 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> –  $p<0,05$  – различия между размерами опухоли <29 мм и >40 мм (по Манну-Уитни)

<sup>2</sup> –  $p<0,05$  – различия между размерами опухоли <29 мм и 30-39 мм (по Манну-Уитни)

Чаще всего у пациентов наблюдалась умеренно-тяжелая дисфункция лицевого нерва – у 57 (38,0%) человек (38 (36,9%) в 1 группе и 19 (40,4%) во 2 группе). Реже отмечалась умеренная дисфункция – у 43 (28,7%) пациентов (27 (26,2%) в 1 группе и 16 (34,0%) во 2 группе). Слабая и тяжелая степени дисфункции лицевого нерва регистрировались реже всего – у 17 (11,3%) и 23 (15,3%) пациентов соответственно (20 (19,4%) и 18 (17,5%) в 1 группе и 7 (14,9%) и 5 (10,6%) во 2 группе).

Среднее значение нарушений двигательных функций по шкале House-Brackmann составило  $3,52 \pm 0,99$  баллов в 1 группе и  $3,47 \pm 0,88$  баллов во 2 группе. По шкале Yanagihara System средний балл составил  $25,01 \pm 8,47$  у пациентов 1 группы и  $23,98 \pm 7,26$  у пациентов 2 группы.

Выявлены значимые различия степени асимметрии лицевого нерва, оцененной по шкале House-Brackmann в зависимости от размера опухоли (таблица 2). При размере опухоли менее 29 мм степень дисфункции лицевого нерва была значимо меньше, чем у пациентов с опухолями более 40 мм ( $p < 0,05$ ), также как и у пациентов с опухолями 30-39 мм ( $p < 0,05$ ).

### Результаты лечения невропатии лицевого нерва при остром постпаралитическом периоде

При остром постпаралитическом синдроме (ОППС) пациентам I группы инъекции БТА (IncobotulinumtoxinA) осуществлялась через 24-48 часов после возникновения пареза мимических мышц, т.е. после операции. Для коррекции (ослабления) перетягивающего воздействия активных мышц здоровой стороны на пораженную сторону последовательно инъецировались мимические мышцы здоровой стороны (рисунок 1).

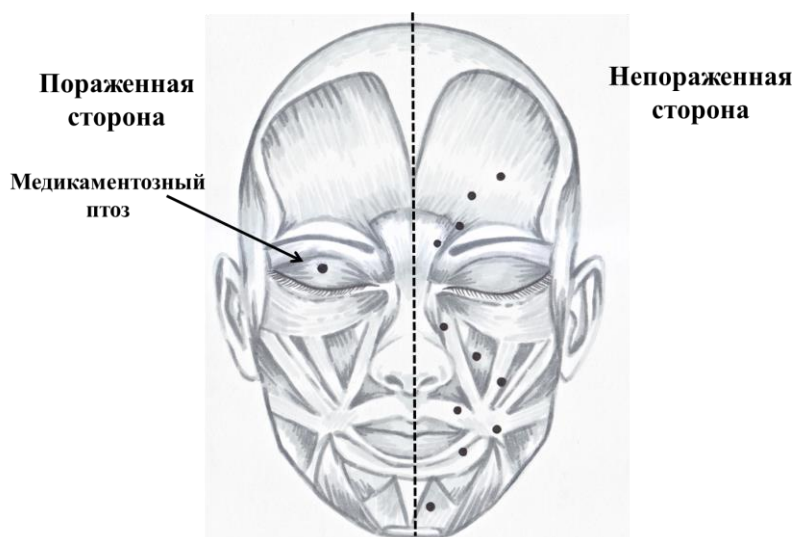


Рисунок 1 - Точки введения ботулинического токсина на непарализованной стороне для уменьшения влияния мышечной активности на пораженную сторону

На фоне проводимого лечения более выраженная динамика наблюдалась у пациентов I группы. Уже через месяц после инъекции БТА средний балл по шкале House-Brackmann снизился в 1,63 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как во II группе лишь в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ). Через 2 месяца у пациентов I группы улучшение было в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а у II – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Динамика степени асимметрии лица по шкалам House-Brackmann и Yanagihara System на фоне лечения

Контрольные точки	Группа 1 (n=103)	Группа 2 (n=47)
<b>Шкала House-Brackmann</b>		
До начала лечения	3,52±0,99	3,47±0,88
Через 1 месяц	2,16±1,17	2,87±0,88*
Через 2 месяца	1,94±1,11	2,81±0,9*
Через 3 месяца	1,99±1,12	2,68±1,00*
<b>Шкала Yanagihara System</b>		
До начала лечения	25,01±8,47	23,98±7,26
Через 1 месяц	33,41±9,02	27,13±6,89*
Через 2 месяца	35,2±7,54	28,47±7,10*
Через 3 месяца	36,38±6,65	29,66±7,20*

\* -  $p < 0,05$  – значимые различия между пациентами I и II группы

Через 3 месяца средний балл по шкале House-Brackmann не изменился по сравнению с баллами на 2-м месяце лечения, тогда как во II группе отмечалось незначительное улучшение, несмотря на которое степень выраженности дисфункции лицевого нерва в данной группе была более выражена по сравнению с пациентами I группы (в 1,4 раза;  $p < 0,05$ ).

Было обнаружено, что наибольший вклад в формирование асимметрии вносили мимические мышцы нижней половины лица. Причем у таких пациентов I группы динамика улучшения на фоне инъекций БТА была значимо меньше по сравнению с пациентами с преимущественным поражением верхней половины лица (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика степени асимметрии лица по шкале House-Brackmann и Yanagihara System в зависимости от пораженной половины лица

Контрольные точки	Группа I (n=103)		Группа II (n=47)	
	верхняя половина лица (n=38)	нижняя половина лица (n=65)	верхняя половина лица (n=16)	нижняя половина лица (n=31)
<b>Шкала House-Brackmann</b>				
До начала лечения	2,97±0,94	2,85±0,89	3,31±1,08	3,55±0,77
Через 1 месяц	1,53±0,689	2,52±1,16#	2,75±0,93	2,94±0,85
Через 2 месяца	1,42±0,83	2,25±1,15#	2,63±0,96	2,9±0,87
Через 3 месяца	1,34±0,78	2,37±1,11#	2,5±1,0	2,77±0,99
<b>Шкала Yanagihara System</b>				
До начала лечения	28,5±7,7	25,0±8,3	25,4±8,8	23,3±6,4
Через 1 месяц	36,4±6,8	31,7±9,7#	28,2±8,1	26,6±6,2
Через 2 месяца	37,8±5,0	33,7±8,4#	29,6±7,8	27,9±6,8
Через 3 месяца	38,5±4,4	35,1±7,4#	30,8±7,7	29,1±7,0

#-  $p < 0,05$  – значимые различия между пациентами с преимущественным поражением верхней и нижней половины лица

При оценке клинической картины обращало на себя внимание наличие симптома Хвостека на здоровой стороне почти у 2/3 пациентов как I, так и II группы, на фоне лечения через 3 месяца число пациентов, у которых выявлялся данный симптом, в I группе снизилось в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а во II группе незначительно ( $p > 0,05$ ). Частота моргания на «здоровой» стороне также значимо снизилась через 3 месяца у пациентов I группы ( $p < 0,05$ ) и незначительно у пациентов II группы. Через 3 месяца после лечения количество пациентов, у которых выявлялось напряжение жевательных мышц, уменьшилось в I группе и увеличилось во II, что привело к наличию статистически значимых различий по частоте данного клинического симптома ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

При оценке ЭМГ показателей выявлено, что у пациентов I группы через 3 месяца после инъекции на пораженной стороне наблюдалось значимое снижение латентности, силы тока и увеличение амплитуды. У пациентов,

получающих стандартное лечение (II группа), через 3 месяца наблюдалось увеличение латентности, и силы тока, необходимой для формирования М-ответа, а также снижение амплитуды, что свидетельствует о нарушении реиннервации мимических мышц и гибели части мотонейронов, а также может являться фактором риска развития синкинезий в более отдаленном периоде.

Таблица 5 - Динамика клинической симптоматики у пациентов на фоне лечения

Клинические симптомы	Группа I (n=103)		Группа II (n=47)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Симптом Хвостека на здоровой стороне	76 (73,8%)	47 (45,6%)*	32 (68,1%)	27 (57,4%)
Частота моргания	31 [18; 46]	20* [12;34]	34 [19; 48]	30 [28;41]
Напряжение жевательных мышц на здоровой стороне	31 (30,1%)	24 (23,3%)	13 (27,7%)	16 (34,0%)#

\*-  $p < 0,05$  – значимые различия до и после лечения;

# -  $p < 0,05$  – значимые различия между пациентами I и II группы.

На здоровой стороне в I группе также было отмечено снижение латентности и силы тока на фоне увеличения амплитуды, тогда как во II группе, наоборот, - повышение латентности и силы тока на фоне снижения амплитуды, однако различия не достигали статистической достоверности (таблица 6).

До начала лечения средний балл физического функционирования по шкале FDI составил  $40,9 \pm 21,5$  у пациентов I группы и  $38,1 \pm 21,5$  – у пациентов II группы. Средний балл социального функционирования был  $64,0 \pm 26,8$  и  $63,7 \pm 17,2$  в I и II группах соответственно. Через 3 месяца после лечения наблюдалось значимое улучшение показателей как физического, так и социального функционирования у пациентов I группы в 1,65 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) – средний балл составил  $67,4 \pm 21,0$  и  $76,8 \pm 19,0$ . Во II группе значимые улучшения наблюдались лишь по подшкале физического

функционирования в 1,37 раза (до  $52,3 \pm 21,7$  баллов), тогда как по подшкале социального функционирования динамики не было выявлено ( $64,8 \pm 19,6$  баллов).

Таблица 6 - Данные электромиографического исследования пациентов (m. orbicularis oculi)

Контрольные точки	Группа I (n=103)	Группа II (n=47)
Пораженная сторона		
Латентность, мс		
До начала лечения	$3,3 \pm 0,33$	$3,31 \pm 0,29$
Через 3 месяца после лечения	$2,39 \pm 0,27^*$	$3,68 \pm 0,4^*$
Амплитуда, мВ		
До начала лечения	$0,57 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,22$
Через 3 месяца после лечения	$1,5 \pm 0,35^*$	$0,59 \pm 0,2^*$
Сила тока, мА		
До начала лечения	$3,37 \pm 0,72$	$3,29 \pm 0,64$
Через 3 месяца после лечения	$2,73 \pm 0,62^*$	$3,83 \pm 0,78^*$
Здоровая сторона		
Латентность, мс		
До начала лечения	$2,5 \pm 0,3$	$2,48 \pm 0,28$
Через 3 месяца после лечения	$1,75 \pm 0,36$	$2,81 \pm 0,46$
Амплитуда, мВ		
До начала лечения	$1,19 \pm 0,22$	$1,2 \pm 0,2$
Через 3 месяца после лечения	$1,95 \pm 0,27$	$1,02 \pm 0,16$
Сила тока, мА		
До начала лечения	$1,26 \pm 0,18$	$1,27 \pm 0,16$
Через 3 месяца после лечения	$0,75 \pm 0,13$	$1,28 \pm 0,2$

#### Результаты лечения невралгии лицевого нерва при позднем постпаралитическом периоде

Через 5-8 месяцев после поражения лицевого нерва при появлении синкинезий начинали лечение данного осложнения БТА (IncobotulinumtoxinA) с интервалом введения через 3 и 6 месяцев. Введение БТА осуществляли на пораженной стороне в малых дозировках (0,5-1,5 ЕД на точку) и симметрично на здоровой стороне в дозировке в 1,5-2 раза превышающей аналогичные на пораженной (рисунок 2).



Через полгода после поражения лицевого нерва синкинезии, которые значительно ухудшали КЖ пациентов, были выявлены у 48 (46,6%) и 30 (63,8%) пациентов I и II групп соответственно, через 1 год – у 28 (27,2%) и 32 (68,1%) ( $p < 0,001$ ) и через 2 года – у 14 (13,6%) и 40 (85,1%) ( $p < 0,001$ ) пациентов.

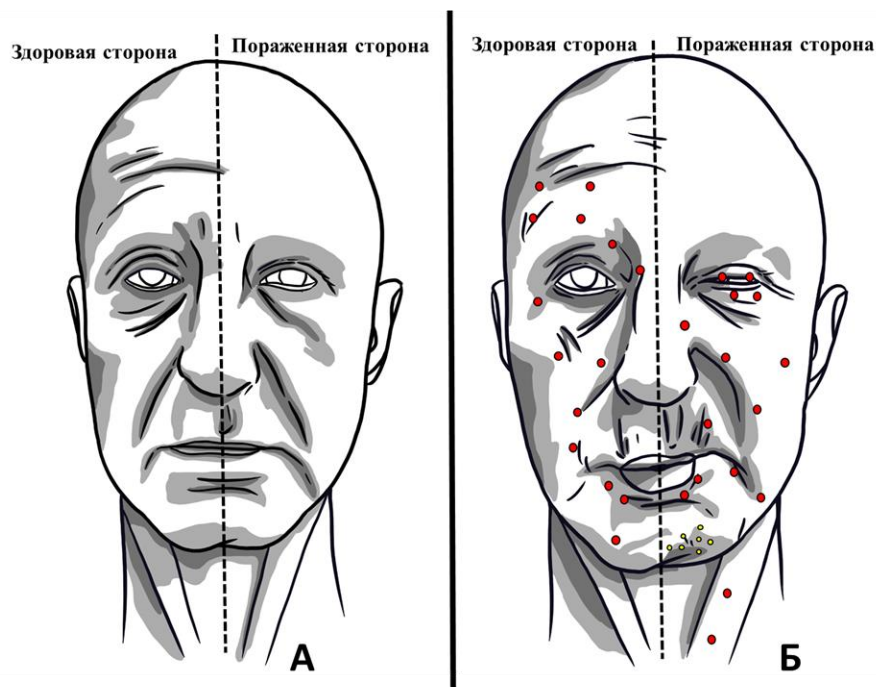


Рисунок 2 - Методика введения БТА при позднем постпаралитическом синдроме

У большинства пациентов как I, так и II групп ( $n=45; 93,8\%$  и  $n=27; 90,0\%$ ) в «цепь синкинезий» (последовательность вовлечения произвольных мышечных сокращений на пораженной стороне в ответ на произвольное движение) преимущественно были вовлечены скуловые мышцы, круговая мышца глаза и рта, подбородочная мышца, подкожная мышца шеи. Синкинезии наблюдались при проведении мимических проб, а также при нагрузке (жевание, улыбка, зевание, прищуривание).

При оценке динамики клинической симптоматики ПППС в течение 24 месяцев наблюдения выявлено снижение основных симптомов в группе пациентов, лечение которым продолжалось с использованием БТА, тогда как у пациентов группы сравнения отмечено их увеличение.

Уже через 6 месяцев после поражения лицевого нерва общее состояние лицевой мускулатуры у пациентов I группы, оцененное с использованием шкалы Sunnybrook Facial Grading System, было в 2,0 раза лучше, чем у пациентов II группы ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что по всем подшкалам (симметрия покоя, симметрия произвольных движений и синкинезии) показатели в I группе пациентов были лучше, чем во II.

Через 12 месяцев у пациентов I группы общее состояние лицевой мускулатуры было в 2,3 раза лучше, чем во II группе ( $p < 0,01$ ), данная тенденция сохранилась и через 2 года с момента начала исследования, когда состояние мимических мышц у пациентов I группы было лучше, чем во II в 1,68 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 7 - Данные шкалы Sunnybrook Facial Grading System Scores всех пациентов, включенных в исследование

Шкала Sunnybrook Facial Grading System	Группа 1 Медиана [IQR]	Группа 2 Медиана [IQR]
<b>6 месяцев после нейрохирургического вмешательства</b>		
Симметрия покоя	-0 [-5; -0]	-10 [-10; -5]
Симметрия произвольных движений	92 [88; 96]	64 [48; 82]
Синкинезии	-0 [-5; 0]	-8 [-11; 0]
Общее состояние лицевой мускулатуры	92 [78; 96]	46 [28; 74]
<b>1 год после нейрохирургического вмешательства</b>		
Симметрия покоя	0 [-5; 0]	-10 [-10; -5]
Симметрия произвольных движений	96 [88; 96]	60 [48; 78]
Синкинезии	0 [-2,5; 0]	-9 [-12; 0]
Общее состояние лицевой мускулатуры	96 [80,5; 96]	42 [27,5; 67]
<b>2 года после нейрохирургического вмешательства</b>		
Симметрия покоя	-5 [-5; -5]	-10 [-15; -5]
Симметрия произвольных движений	84 [72; 92]	68 [60; 76]
Синкинезии	0 [0; 0]	-7 [-11; -5]
Общее состояние лицевой мускулатуры	79 [62,5; 88]	47 [37; 68]

IQR – 25% и 75% квантили.

Через 6 месяцев после начала исследования КЖ как в отношении физического, так и социального функционирования у пациентов II группы было в 1,23 и 1,19 раза хуже по сравнению с пациентами I группы. Через 12 месяцев также данные показатели были в 1,26 и 1,31 раза ниже у пациентов II группы, а через 24 месяца – в 1,29 и 1,38 раза соответственно (таблица 8). Проведенное ЭМГ-исследование продемонстрировало, что на непораженной стороне у пациентов I и II группы как с, так и без синкинезий наблюдалось значимое увеличение латентности, силы тока и уменьшение амплитуды.

Таблица 8 - Динамика физического и социального функционирования по шкале FDI

Шкала FDI	Группа I (n=103)	Группа II (n=47)
6 месяцев		
Физическое функционирование	79,76±15,07	65,0±13,2*
Социальное функционирование	76,93±18,5	64,51±16,90*
12 месяцев		
Физическое функционирование	73,63±20,25	58,3±19,7*
Социальное функционирование	67,57±19,74	51,70±20,04*
24 месяца		
Физическое функционирование	75,61±20,52	58,64±20,52*
Социальное функционирование	70,05±19,38	50,74±19,11*

\*-  $p < 0,05$  – значимые различия между группами

Выявлены значимые различия между группами у пациентов с синкинезиями: латентность была выше у пациентов I группы как через 6, так и через 24 месяца исследования в 1,49 и 1,51 раза ( $p < 0,05$ ), амплитуда была ниже в 1,27 и 1,27 раза ( $p < 0,05$ ), сила тока также была ниже у пациентов I группы, однако значимые различия наблюдались лишь через 24 месяца после нейрохирургического вмешательства ( $p < 0,05$ ). У пациентов с синкинезиями II группы изменений латентности и амплитуды выявлено не было, тогда как сила тока, необходимая для вызова M-ответа уменьшилась.

Таким образом, терапевтическая коррекция нарушений функций мимической мускулатуры после нейрохирургических вмешательств при помощи

БТА существенно облегчает реабилитационные мероприятия, что позволяет рекомендовать данный метод для внедрения в клиническую практику нейрохирургических и реабилитационных отделений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует ещё раз подчеркнуть, что у пациентов после нейрохирургического удаления опухолей задней черепной ямки и ММУ часто развивается ППС. Вследствие этого, тщательное изучение вопросов патогенеза, диагностики и методов лечения данной патологии как в остром, так и в позднем периоде будет способствовать более выраженному восстановлению нарушенных функций мимической мускулатуры и восстановлению симметрии лица, что существенно повысит КЖ данной категории пациентов.

Терапевтическая коррекция нарушений функций мимической мускулатуры после нейрохирургических вмешательств при помощи БТА существенно облегчает реабилитационные мероприятия, что позволяет рекомендовать данный метод для внедрения в клиническую практику нейрохирургических и реабилитационных отделений.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжать изучение причин, влияющих на возникновение поражения лицевого нерва после нейрохирургических вмешательств, а также на формирование позднего постпаралитического синдрома. Актуальной остается необходимость оценки качества жизни данной категории больных. Перспективным является направление для дальнейшего изучения реабилитационного лечения, рассматриваемого во взаимосвязи острого и отдаленного периодов поражения лицевого нерва.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами, приводящими к поражению лицевого нерва после удаления опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла являются размер опухоли более 30 мм с нечеткими границами и локализация корешка на передне-нижней поверхности капсулы опухоли. Поражение лицевого нерва преимущественно проявляется в виде умеренно-тяжелой (38,0%) и умеренной (28,7%) дисфункции.
2. В остром периоде поражения лицевого нерва наблюдается гипертонус непораженной стороны, что подтверждается клиническими симптомами и результатами электромиографического исследования.
3. Ботулинотерапия мимических мышц непораженной стороны у пациентов при остром постпаралитическом синдроме способствует уменьшению патологического гипертонуса непораженных мышц, что приводит к уменьшению асимметрии мимических мышц, нормализации показателей электромиографического исследования (снижение латентности с 3,3 до 2,3 мс и силы тока с 3,4 до 2,6 мА, а также увеличение амплитуды с 0,6 до 1,6 мВ), улучшению качества жизни (физическое функционирование с  $40,9 \pm 21,5$  до  $67,4 \pm 21,0$  баллов; социальное функционирование с  $64,0 \pm 26,8$  до  $76,8 \pm 19,0$  баллов), а также уменьшению осложнений в отдаленном периоде заболевания.
4. Предикторами эффективности ботулинотерапии мимических мышц непораженной стороны у пациентов при остром постпаралитическом синдроме являются наличие слабой и умеренной дисфункцией лицевого нерва, преимущественное поражение верхней половины лица и размер опухоли менее 40 мм.
5. Для позднего постпаралитического синдрома характерно наличие остаточного пареза, умеренной асимметрии, синкинезий и контрактур, при этом ботулинотерапия показана на непораженной (1-3 ЕД на точку) и пораженной (0,5-1,5 ЕД на точку) сторонах и ее применение способствует

снижению выраженность данных осложнений и улучшением качества жизни пациентов.

б. Дифференцированное применение ботулинотерапии для коррекции острого и позднего постпаралитического синдрома необходимо для эффективного восстановления функций мимических мышц после нейрохи-рургических вмешательств при опухолях задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ходе подготовки к операционному вмешательству пациентам группы риска (возраст 30-49 лет, опухоль с нечеткими границами более 40 мм, расположение лицевого нерва на передней поверхности средней трети капсулы опухоли) с опухолями задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла рекомендовано проведение разъяснительных бесед о возможном возникновении постпаралитического синдрома и рекомендовать проведение ботулинотерапии при его возникновении.

2. При остром постпаралитическом синдроме рекомендовано проведение ботулинотерапии в мимические мышцы непораженной стороны; рекомендованная общая доза от 50 до 100 ЕД в зависимости от выраженности гипертонуса. Дополнительные инъекции возможны в сроки до 3-х месяцев при наличии клинических показаний. При появлении признаков позднего постпаралитического синдрома следует добавить ботулинотерапию на пораженной стороне (см. практическую рекомендацию №3).

3. При позднем постпаралитическом синдроме ботулинотерапия показана с 2-х сторон, при этом доза препарата на пораженной стороне должна составлять от  $\frac{1}{2}$  до  $\frac{1}{3}$  от здоровой стороны. Процедуры должны проводиться регулярно в среднем 1 раз в 3 месяца. Возможно проведение этапности процедур в оставшиеся зоны синкинезий в зависимости от клинического эффекта.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акулов, М.А. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций / О.Р. Орлова, М.А. Акулов, Д.Ю. Усачев и соавт. // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2014. – 78(6). - С. 50-54.**
2. Акулов, М.А. Коррекция функции мимической мускулатуры после поражения лицевого нерва в остром и отдаленном периодах/ М.А. Акулов, О.Р. Орлова, А.С. Орлова // **РМЖ. - 2016. – 24(14). - С. 902-906.**
3. Akulov, M.A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin) treatment for the correction of mimic muscle function after facial nerve injury / M. Akulov, O. Orlova, A. Orlova et al. // *Toxicon. - 2016. - №123. – P.2.*
4. Akulov M.A. IncobotulinumtoxinA treatment of facial nerve palsy after neurosurgery / M.A. Akulov, D.J. Usachev, V.N. Shimansky et al. // **Journal of the Neurological Sciences. - 2017. – 381(S). – P.130-134.**
5. Акулов, М.А. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций/ М.А. Акулов, О.Р. Орлова, А.С. Орлова и соавт. // **Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения»;** Санкт-Петербург. – 2017. – С.10.
6. Акулов, М.А. Поражение лицевого нерва: реабилитационный потенциал ботулинотерапии / О.Р. Орлова, М.А. Акулов, Л.Р. Мингазова и соавт. // **Материалы XVI всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»;** Санкт-Петербург. – 2017. – С.10.
7. Акулов, М.А. Поражение лицевого нерва после нейрохирургических вмешательств: реабилитационный потенциал ботулинотерапии в остром периоде/ М.А. Акулов, А.С. Орлова, О.Р. Орлова и соавт.// **Материалы III Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии. - 2017. – С.16-17.**

8. Акулов, М.А. Поражение лицевого нерва при нейрохирургических операциях: реабилитационный потенциал ботулинотерапии/ М.А. Акулов, О.Р. Орлова, Т.В. Табашникова и соавт. // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2018. – 82(1). - С. 111-118.**
9. Akulov, M.A. Treatment of synkinesis and masticatory muscle hypertrophy with incobotulinumtoxina (XEOMIN) in patients with facial nerve injury after neurosurgical intervention/ O. Orlova, A. Tomskiy, D. Usachev et al. // TOXINS 2019: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins. – 2019. - №156. – P. 1-2.
10. Akulov, M.A. Incobotulinumtoxina ( XEOMIN) in delayed facial nerve palsy developing after vestibular schannoma resectiony / O. Orlova, A. Tomskiy, D. Usachev et al. // TOXINS 2019: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins. – 2019. – №156. – P. 2-3.
11. Акулов, М.А. Ботулинотерапия и качество жизни пациентов с синкинезиями / М.А. Акулов, О.Р. Орлова, В.В. Карнаухов и соавт. // **Материалы 18-ой Всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения"; Санкт-Петербург. – 2019. – Т.10. – С. 31-32.**
12. Акулов, М.А. Коррекция синкинезий ботулиническим нейропротеином типа А / О.Р. Орлова, М.А. Акулов, С.В. Таняшин и соавт. // **Фарматека. – 2019. - №26(13). – С. 37-41.**

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А  
 ВШ - вестибулярная шваннома  
 КЖ – качество жизни  
 ЛФК – лечебная физкультура  
 ММУ – мосто-мозжечковый угол  
 ОППС – острый постпаралитический синдром  
 ПППС – поздний постпаралитический синдром  
 ППС – постпаралитический синдром  
 ЧМН – черепно-мозговой нерв  
 ЭМГ – элетромиография  
 FDI - Facial Disability Index  
 SFGS - Sunnybrook Facial Grading Scale