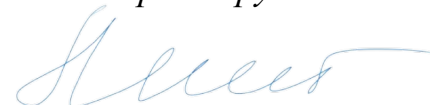


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Мингазова Лениза Рифкатовна

**Орофациальные боли: нейрогенные и миогенные механизмы, алгоритмы  
дифференциальной диагностики и лечения**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Орлова Ольга Ратмировна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	20
1.1. Орофациальная боль: определение, эпидемиология, классификация.....	20
1.2. Общие принципы патофизиологии боли .....	21
1.2.1. Механизмы периферической сенситизации .....	24
1.2.2. Механизмы центральной сенситизации.....	25
1.2.3. Клинические проявления невропатической боли.....	28
1.3. Нейрогенные орофациальные боли. Тригеминальная невралгия .....	31
1.3.1. Эпидемиология и генетика тригеминальной невралгии.....	31
1.3.2. Классификация тригеминальной невралгии .....	32
1.3.3. Особенности клинических проявлений тригеминальной невралгии .....	34
1.3.4. Методы клинической и нейровизуализационной диагностики тригеминальной невралгии .....	37
1.3.5. Лечение тригеминальной невралгии .....	39
1.4. Нейрогенные орофациальные боли. Посттравматическая нейропатия тройничного нерва .....	44
1.4.1. Эпидемиология посттравматической нейропатии тройничного нерва.....	46
1.4.2. Патофизиология боли при посттравматической нейропатии тройничного нерва.....	47
1.4.3. Диагностические критерии посттравматической нейропатии тройничного нерва.....	49
1.4.4. Нейрофизиологические методы исследования .....	52
1.4.5. Лечение посттравматической нейропатии тройничного нерва.....	53
1.5. Миогенные орофациальные боли.....	56
1.5.1. Эпидемиология и половой диморфизм височно-нижнечелюстных расстройств .....	59
1.5.2. Особенности клинических проявлений пациентов с височно- нижнечелюстными расстройствами.....	61

1.5.3. Лечение пациентов с височно-нижнечелюстными расстройствами .....	63
1.6. Заключение .....	68
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	70
2.1. Материал исследования.....	70
2.2. Методы исследования.....	75
2.2.1. Клинико-неврологическое исследование .....	75
2.2.2. Тестирование с применением анкет .....	79
2.2.3. Нейрофизиологические методы исследования .....	82
2.2.4. Методы статистического анализа.....	87
2.3. Схема проведения исследования.....	87
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	95
3.1. Клинико-эпидемиологический анализ орофациальных болей по данным обращаемости на специализированном неврологическом приеме.....	95
3.2. Нейрогенная (тригеминальная) орофациальная боль: клинические и нейрофизиологические особенности.....	98
3.2.1. Тригеминальная невралгия .....	157
3.3. Результаты оценки болевого синдрома у пациентов с нейрогенной орофациальной болью с помощью диагностических опросников DN4, Pain ДЕТЕСТ.....	171
3.4. Психологическое тестирование .....	173
3.5. Результаты исследований мигательного рефлекса и тригеминальных вызванных потенциалов у пациентов с нейрогенной орофациальной болью .....	176
3.6. Сравнительный анализ болевых и неболевых проявлений при поражении тригеминальной системы на различных анатомических уровнях .....	184
3.7. Механизм-ориентированная терапия орофациальных болей.....	188
3.7.1. Ботулинотерапия тригеминальной невралгии .....	188
3.7.2. Применение Амантадина в терапии посттравматической тригеминальной нейропатической боли .....	192
3.8. Миофасциальная орофациальная боль: клинические и нейрофизиологические особенности.....	202

3.8.1. Клинико-неврологическое исследование пациентов с миофасциальной орофациальной болью.....	202
3.8.2. Результаты исследования болевого синдрома с применением опросников DN4 и PainDETECT .....	204
3.8.3. Сравнительный анализ клинических феноменов у пациентов с миофасциальной орофациальной болью с наличием или отсутствием нейропатических признаков.....	207
3.8.4. Результаты нейросенсорной экспертизы орофациальной области пациентов с миофасциальной орофациальной болью.....	210
3.8.5. Сравнительная характеристика пациентов с миофасциальной орофациальной болью с наличием и отсутствием признаков вызванной боли (аллодинии и вторичной гипералгезии).....	212
3.8.6. Психологическая характеристика пациентов с миофасциальной орофациальной болью.....	213
3.8.7. Результаты исследования экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц у больных с миофасциальной орофациальной болью .....	217
3.8.8. Подходы к терапии миофасциальной орофациальной боли.....	220
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	225
ВЫВОДЫ .....	268
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	271
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	273
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	277
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	310
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	312

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лицевая или орофациальная боль (ОФБ) - это боль, локализуемая в области, ограниченной глазами и нижней челюстью, включая ротовую полость [64]. Точные данные о распространенности отсутствуют. По данным разных авторов лицевая боль с сопутствующими симптомами или без них, встречается в популяции от 1,9% [65] до 10% [66, 67]. По одним данным чаще страдают женщины (соотношение мужчины: женщины - 1:2) [68]. По другим, мужчины страдают вдвое чаще женщин, что отличается от общих гендерных тенденций распространенности болевых синдромов [66,67]. Эпидемиологический анализ особенностей лицевых болей (ЛБ) у 7124 респондентов показал, что в 7% случаев отмечались боли в орофациальной области в течение последней недели, а при наблюдении на протяжении 12 месяцев этот показатель возрастал до 16%. Другим эпидемиологическим парадоксом орофациальных болевых синдромов является снижение их распространенности с возрастом, в то время как распространенность болевых синдромов другой локализации у пожилых нарастает [64,66,67].

ОФБ встречается в практике врачей разных специальностей - неврологов, нейрохирургов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, ЛОР-врачей, терапевтов. Практически все анатомические структуры в области головы и шеи могут являться причиной ОФБ. В связи с этим, дифференциальный диагноз очень сложен. А сама проблема лицевой боли является междисциплинарной. Отсутствие единой классификации и, как следствие, использование разных терминов в разных дисциплинах затрудняло исследование ОФБ и формирование единых клинических рекомендаций по диагностике и лечению [69, 70]. И только в 2020 году под эгидой IHS была разработана и опубликована Международная классификация ОФБ - International Classification of Orofacial Pain, 1-st edition, ICOP-1, 2020 [71]. Согласно классификации ICOP-1, 2020 г. все ОФБ подразделяются на шесть основных групп: дентоальвеолярные, нейрогенные,

миогенные, артрогенные, тригемино-вегетативные цефалгии - ТВЦ, идиопатические лицевые боли. Среди нейрогенных орофациальных болей выделяют боли, обусловленные поражением тройничного (V ЧМН) и языкоглоточного нервов (IX ЧМН). Миогенные боли обусловлены поражением жевательных мышц. Именно нейрогенные и миогенные ОФБ чаще всего встречаются в клинической неврологической практике.

В последние годы отмечается рост распространенности ОФБ в популяции. Во многом это обусловлено высокой обращаемостью пациентов после инвазивных врачебных манипуляций в области лица и полости рта, что изменило структуру причин ОФБ [1-5,72]. Трудности диагностики, отсутствие единых клинических рекомендаций приводят к врачебным ошибкам и неудовлетворенности результатами лечения. Болевой синдром при нейрогенных ОФБ, чаще всего, обсуждается как проявление тригеминальной невралгии (ТН) [64]. Имеются лишь единичные публикации, авторами которых чаще являются стоматологи, посвященные описанию клинических феноменов при поражении дистальных ветвей тройничного нерва [5,72,73]. Из-за малой изученности и сложности проблемы отсутствуют четкие представления в отношении клинических проявлений и патогенеза болевого синдрома, сенсорных нарушений при поражении нервов в тригеминальной системе на различных анатомических уровнях. Не исследован вопрос феноменологии тригеминального болевого синдрома, его связи с чувствительными, двигательными и вегетативными расстройствами в области лица. Нейрофизиологическая диагностика ОФБ, которая проводилась ранее для изучения состояния центральных и периферических компонентов афферентной соматосенсорной системы показала малую диагностическую ценность [6,7,74], что требует экспериментальной проверки.

При изучении миофасциальной ОФБ описано наличие невропатического компонента в клинической картине заболевания [47,75]. Это вызывает необходимость исследования роли нейрогенных патогенетических механизмов при хронических миофасциальных ОФБ.

Лечение ОФБ вызывает большие сложности. Углубленный анализ клинических феноменов и механизмов патогенеза нейрогенной и миогенной ОФБ будет способствовать совершенствованию подходов к терапии с применением лекарственных и нелекарственных методов.

Все указанные факторы определяют актуальность и цель нашего исследования.

### **Цель исследования**

Анализ клинических проявлений и нейрофизиологических механизмов орофациальных болей; оптимизация диагностики и лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучение представленности различных видов орофациальных болей на специализированном неврологическом приеме.
2. Изучение клинических особенностей болевого синдрома при нейрогенной (тригеминальной) орофациальной боли на моделях тригеминальной невралгии и посттравматической нейропатии тройничного нерва.
3. Разработка системы углубленной клинической диагностики чувствительных нарушений (нейросенсорная экспертиза) при тригеминальных болевых синдромах с применением комплексного клинического опросника оценки соматосенсорного дефицита в области лица и полости рта.
4. Изучение клинических особенностей болевого синдрома и его динамики при миофасциальных орофациальных болях.
5. Изучение психологических и нейрофизиологических особенностей, а также центральных и периферических факторов в патогенезе различных форм нейрогенных и миогенных орофациальных болей.

7. Разработка подходов к лечению и анализ эффективности механизм-направленной терапии различных видов нейрогенных и миогенных орофациальных болевых синдромов.

### **Научная новизна**

Впервые проведен анализ представленности различных орофациальных болей на специализированном неврологическом приеме и показано незначительное преобладание нейрогенных орофациальных болей над миогенными, в патогенезе которых ведущую роль играют ятрогенные стоматологические и косметологические вмешательства.

Разработана методика нейросенсорной экспертизы, позволяющая клинически более точно определить уровень поражения в тригеминальной системе. Проведена систематизация клинических феноменов при нейрогенной (тригеминальной) орофациальной боли в соответствии с новым комплексным клиническим опросником диагностики соматосенсорных нарушений орофациальной области. Впервые описаны особенности чувствительных нарушений и характер болевого феномена при поражении тройничного нерва на различных анатомических уровнях.

Изучены и описаны новые клинические симптомы при поражении дистальных нервов в тригеминальной системе (чувствительные расстройства - нарушение глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта при нейропатии нижнего альвеолярного нерва, интра-и экстраоральная аллодиния при поражении подглазничного и верхнего альвеолярного нервов, вкусовая, пищевая аллодиния при нейропатии язычного нерва, мимическая асимметрия, вегетативно-трофические нарушения, аффективно-мотивационные расстройства - анорексия, нарушение сна при поражении подглазничного, верхнего альвеолярного, надблокового, надглазничного, язычного и ушно-височного нервов), что вносит вклад в топическую и дифференциальную диагностику орофациальных болей.



Показана клиническая гетерогенность невралгии тройничного нерва. Выделены новые подтипы тригеминальной невралгии, показаны различные механизмы, участвующие в их патогенезе.

Выявленные невропатические признаки у пациентов с миофасциальной орофациальной болью позволяют предположить наличие двух видов боли в патогенезе заболевания - ноцицептивной и ноципластической, которая возникает в результате центральной сенситизации (ЦС). Это подтверждено результатами сравнительного анализа с применением диагностических опросников невропатической боли (DN4 и PainDetect) и нейросенсорного тестирования с определением кожной аллодинии и вторичной гипералгезии.

Проведен анализ эффективности патогенетического лечения орофациальных болей. Показана эффективность лекарственных препаратов (ботулинический токсин типа А, амантадин) в отношении определенных компонентов болевого синдрома при нейрогенных орофациальных болях. Показана эффективность методов лечения с воздействием на периферические (ботулинотерапия, шинотерапия, ортодонтическое лечение, протезирование зубов) и центральные (применение антидепрессанта) факторы патогенеза при миофасциальных орофациальных болях.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Наше исследование продемонстрировало, что поражение тройничного нерва на разных анатомических уровнях отличается клиническими проявлениями, что говорит об особенностях структурно-функциональной организации тригеминальной системы. Эти данные представляют интерес с позиции клинической анатомии. Впервые изучены и детально описаны клинические симптомы поражения дистальных ветвей тройничного нерва, которые могут подвергаться ятрогенной травме в области лица и полости рта. Разработанный нами комплексный клинический опросник оценки соматосенсорной функции орофациальной области показал высокую эффективность в клинической

диагностике орофациальных болей. Опросник прост в использовании, может применяться врачами разных специальностей (неврологи, нейрохирурги, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги), позволяет выявлять признаки нарушения чувствительной проводимости на поврежденной стороне. Анализ клинических факторов показал, что наиболее тяжелый нейросенсорный дефицит наблюдается при поражении нижнего альвеолярного нерва (V3). При этом определяются нарушение поверхностной чувствительности, глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта в виде топ-, граф-, батигипестезии, нарушения восприятия ватного валика за щекой. Исследование нейросенсорной функции представляет клиническую ценность в диагностике поражения тройничного нерва на различных анатомических уровнях.

Показано, что тригеминальную невралгию можно считать заболеванием с различными фенотипами, которые нужно учитывать при диагностике и выборе терапии.

Результаты нейрофизиологических исследований помогли уточнить детали патогенеза орофациальных болей. В частности, при исследовании мигательного рефлекса показали значительно более высокую частоту встречаемости компонента R3 на пораженной стороне в группе тригеминальной невралгии (классическая, идиопатическая) по сравнению с группой вторичной тригеминальной невралгии и контрольной группой. Это является свидетельством центральной нейросенсорной пластичности и позволяет предположить, что при классической ТН в патологический процесс вовлекаются нескольких уровней нервной системы - сегментарный (пароксизмальная боль, вовлечение жевательных мышц) и супрасегментарный (наличие триггерных точек, фоновой, предположительно, ноципластической боли, высокий уровень депрессии, катастрофизации боли, высокая частота встречаемости R3 компонента). В патогенезе вторичной ТН ведущим являются изменения на сегментарном уровне поражения (пароксизмальная боль, нейросенсорный дефицит, изменения тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП) докорковых и ранних корковых компонентов). У пациентов с периферическими поражениями нижнего

альвеолярного нерва мигательный рефлекс со стимуляцией подбородочного нерва показывал двусторонние аномальные ответы при стимуляции пораженной стороны (длинные латентные периоды раннего и позднего компонентов мигательного рефлекса) и нормальные ответы при стимуляции здоровой стороны. Эти данные коррелируют с результатами нейросенсорной экспертизы (выпадение поверхностной и глубокой чувствительности на стороне поражения) у пациентов с повреждением нижнего альвеолярного нерва. Таким образом, исследование мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва представляет ценную объективную информацию для диагностики травматического поражения нижнего альвеолярного нерва. Исследование тригеминальных вызванных потенциалов не выявило диагностической значимости в диагностике орофациальных болей.

Нами предложен и апробирован протокол лечения тригеминальной невралгии с введением онаботулотоксина типа А (Ботокс). Наше исследование показало, что инъекции онаботулотоксина типа А (Ботокс) при тригеминальной невралгии являются минимально инвазивной и эффективной процедурой, которую можно применять перед рассмотрением других методов лечения (в том числе нейрохирургических, радиохирurgicalических).

Предложен и апробирован протокол лечения посттравматической нейропатии тройничного нерва с применением инфузии амантадина. Показано, что амантадин эффективен, преимущественно, в остром периоде (до 30 дней от момента травмы). Он обладает обезболивающим эффектом за счет воздействия на спонтанную боль. Достаточно однократного курса (три инфузии с частотой один раз в неделю) для облегчения самочувствия пациента (снижение интенсивности болевого синдрома на 50% и более у 72% пациентов). Мы показали, что использование амантадина у пациентов с хронической посттравматической тригеминальной болью практически не влияет на спонтанную боль, но снижает выраженность вызванной боли (аллодинии), что также положительно влияет на качество жизни.

Наше исследование показало наличие стадийности при миофасциальных

орофациальных болях. При хронизации процесса к основной клинической картине присоединяются признаки невропатической боли. Таким образом, выявлено два механизма, участвующих в патогенезе миофасциальной орофациальной боли - ноцицептивный и ноципластический за счет центральной сенситизации. Это требует тщательной диагностики с целью определения терапевтической тактики. Рекомендовано использование опросников невропатической боли (DN4 и PainDetect) и проведение нейросенсорного тестирования с определением симптомов вызванной боли. Выявление большого числа невропатических дескрипторов по опроснику DN4 (больше 4 баллов) и наличие признаков кожной аллодинии и вторичной гипералгезии у пациентов с миофасциальной ОФБ можно рассматривать как проявление центральной сенситизации. При наличии признаков ЦС необходимо воздействие не только на периферические факторы патогенеза, но и на центральные (церебральные) ноцицептивные структуры.

### **Методология и методы исследования**

Проведено экспериментальное, проспективное, выборочное, когортное, контролируемое, нерандомизированное исследование в параллельных группах с применением клинических, психометрических и нейрофизиологических методов исследования. Объектом исследования являлись пациенты от 18 до 80 лет с орофациальной болью. Предметом исследования явилось изучение структуры болевого синдрома, соматосенсорных изменений орофациальной области при нейрогенных и миогенных ОФБ, оценка эффективности лекарственной и нелекарственной видов терапии ОФБ. Пациентам проводилось объективное неврологическое тестирование, которое помимо стандартного осмотра, включало подробное исследование чувствительных нарушений орофациальной области. Определялись отрицательные и положительные сенсорные симптомы, а также оценка состояния жевательных мышц. Всем пациентам проводилось анкетное тестирование болевого синдрома: визуальная аналоговая шкала / (Visual Analogue

Scale/ VAS), диагностический опросник нейропатической боли DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions), опросник PainDETECT (Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T.). Для пациентов с миофасциальными орофациальными болями отдельно проводилась анкета Ван Корффа для оценки степени выраженности хронического болевого синдрома (Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin S). Оценка эмоционально-аффективных нарушений проводилась по следующим опросникам: шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), тест Спилбергера-Ханина, для оценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ханин Ю.П.), оценка уровня катастрофизации боли для определения негативного эмоционального отношения к боли (Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J.). Нейрофизиологические исследования включали следующие методы: мигательный рефлекс при стимуляции надглазничного и подбородочного нервов, тригеминальные вызванные потенциалы; для пациентов с миофасциальными ОФБ проводилось исследование метода экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 человек с болью в лице и полости рта, целью которого было уточнение представленности различных видов орофациальных болей на специализированном неврологическом приеме. На втором этапе были обследованы 545 пациентов: 250 человек с посттравматической нейропатией тройничного нерва, 90 человек с тригеминальной невралгией, 205 человек с миофасциальной ОФБ. Эти пациенты составили основную группу. Основная группа была разделена на подгруппы нейрогенной ОФБ (n=455) и миогенной ОФБ (n=205). Группу сравнения составили 32 человека с поражением тригеминальной системы на других анатомических уровнях, подтвержденным клиническим и нейровизуализационным обследованиями, но не имеющих ОФБ в качестве ведущей жалобы.

Продолжительность участия в исследовании: для пациентов основной группы составила 3 месяца, для пациентов группы сравнения и участников контрольных групп был осуществлен один визит. У пациентов основной группы

было два визита: первый - клинико-неврологическое, анкетное исследования, второй - нейрофизиологические исследования.

Двадцати пациентам с тригеминальной невралгией проводилось лечение с использованием ботулинического токсина типа А (Ботокс). Разработанный нами протокол включает внутрикожные (подкожные) инъекции по ходу сенсорных ветвей тройничного нерва, в проекции триггерных точек и в жевательные мышцы. В этой группе пациентов осуществлялось 6 визитов: помимо первых стандартных двух визитов, осуществлялся 3-й визит на старте терапии, далее с интервалом в 1 месяц 4-й, 5-й и 6-й визиты. Каждый раз проводились клинико-неврологическое тестирование, оценка частоты приступов, интенсивности боли по ВАШ, динамика дозы карбамазепина.

Тридцати пациентам с нейропатией тройничного нерва проводилось лечение с применением амантадина (ПК-мерц). Внутривенная инфузия 500 мл препарата в течение 1 часа осуществлялась с частотой один раз в неделю. Всего проводилось 8 визитов. Помимо первых двух визитов, осуществлялся 3-й визит за 24 часа до инфузии амантадина, далее 4-й визит в день проведения первой инфузии, 5-й визит через 7 дней в день проведения второй инфузии, 6-й визит (через 14 дней) в день проведения третьей инфузии, 7-й визит проводился через 21 день после начала терапии, 8-й визит проводился через месяц от начала терапии. Каждый раз выполнялось клинико-неврологическое тестирование, оценка интенсивности боли по ВАШ спонтанной и вызванной боли, нейросенсорное тестирование и анкетирование по болевым опросникам (DN4, PainDetect).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Нейрогенные (тригеминальные) орофациальные боли возникают в результате поражения тройничного нерва под воздействием различных этиологических факторов (травма, компрессия, ишемия) на различных

анатомических уровнях. Основой топической диагностики является клиническая нейросенсорная экспертиза орофациальной области.

2. Клиническая картина болевого синдрома при нейропатии в тригеминальной системе зависит от анатомического уровня поражения. При повреждении основной части дистальных ветвей на лице и в полости рта определяются признаки симпатически зависимой дизестезической боли, характерной для нейропатии тонких, немиелинизированных С- волокон - жгучая боль, нейросенсорный дефицит, вызванная боль. Исключение составляет нейропатия нижнего альвеолярного нерва, при поражении которого выявляются признаки, характерные для поражения толстых миелинизированных А-волокон - снижение глубокой и сложной видов чувствительности, тункальная боль (ноющая, мозжащая). При поражении корешка тройничного нерва на уровне ствола головного мозга определяются признаки симпатически независимой дизестезической боли в виде пароксизмальной боли высокой интенсивности по типу «удара током», отсутствие признаков нейросенсорного дефицита; наличие вызванной боли, которая наблюдается в виде активности триггерных точек на лице, раздражая которые, можно спровоцировать приступ. Особенности поражения периферических и центральных отделов тригеминальной системы требуют дифференцированного подхода к диагностике.

3. В патогенезе нейрогенных (тригеминальных) орофациальных болей принимают участие как периферические, так и центральные механизмы. Клиническими проявлениями центральных механизмов являются стреляющие, жгучие боли и аллодиния; периферических - ноющие боли, чувство онемения, холода (зябкость), статическая гипералгезия. Центральные и периферические факторы связаны между собой, но имеют различную последовательность включения и вклад в патогенез.

4. Критерии клинической диагностики тригеминальной невралгии требуют уточнения - помимо пароксизмальной боли возможно наличие постоянной, фоновой боли; длительность приступов может превышать 2 минуты; возможно выраженное вегетативное сопровождение приступов. Такие пациенты плохо

откликаются на терапию (медикаментозную, нейрохирургическую) и требуют проведения тщательного дифференциального диагноза с тригемино-вегетативными цефалгиями (SUNCT, SUNA). Выделение этих подгрупп важно для разработки методов дифференцированной и персонализированной терапии.

5. Стандартные нейрофизиологические исследования орофациальной области показали малую информативность, за исключением оценки мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. Ведущим методом диагностики орофациальных болей является клиническое исследование с проведением нейросенсорной экспертизы.

6. При миофасциальных орофациальных болях определяется смешанный характер боли. В ряде случаев выявляются признаки нейропатической боли. В патогенезе принимают участие ноцицептивная боль, обусловленная поражением жевательных мышц, а также ноципластическая, ведущим механизмом которой является центральная сенситизация. Эти феномены необходимо учитывать при выборе терапии.

7. Ботулинотерапия вследствие уникального механизма действия (влияние на периферическую сенситизацию, нейропластичность) является патогенетическим методом лечения пациентов с нейрогенной (тригеминальная невралгия) и миогенной орофациальной болью. Эффективное влияние антагониста NMDA рецепторов амантадина (ПК-мерц) на спонтанную жгучую боль в остром периоде посттравматической нейропатии тройничного нерва и вызванную боль в хронической стадии, раскрывает новые механизмы участия, а возможно и ведущую роль NMDA рецепторов в формировании центральной сенситизации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология в пунктах 15 и 22.



## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования базируется на адекватном количестве пациентов, однородности исследуемой когорты с учетом разработанных критериев включения, применении современных методов диагностики, а также применением высокоточной статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc).

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 5-й Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 2 марта 2019 г.), Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 19 июня 2019 г.), VI научно-практической конференции «Функциональные расстройства в общей медицинской практике» (Москва, 29 ноября 2019 г.), 10-ом Международном междисциплинарном конгрессе «Manage Pain» (Москва, 2019 г.), 12-ом Международном междисциплинарном конгрессе «Manage Pain» (Москва, 2021 г.), 13-ом Международном междисциплинарном конгрессе «Manage Pain» (Москва, 2022 г.), на 17-й Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 20 февраля 2021 г.), на 18-й Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 12 февраля 2022 г.), XI Международном конгрессе эстетической медицины, 27, 28, 29 мая 2022 г, XXVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию», 27 мая 2022 г, Всероссийской конференции «Головные боли в клинической практике», 31 мая 2022 г, 19 Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 10 февраля 2023 г), XII Международном конгрессе эстетической медицины, 19-21 мая 2023 г, Всероссийском нейрохирургическом форуме (15 июня 2023 г), 14-ом Международном междисциплинарном конгрессе «Manage Pain» (Москва, 8 ноября 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 13 апреля 2023 года на заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в постановке цели, задач, дизайна исследования, составлении плана научной работы, отборе выборки пациентов, непосредственном проведении клинического обследования, сборе, анализе результатов исследования; установке задач для статистической обработки результатов исследования; анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов.

Соискатель собрала и заполнила базу данных исследования, провела статистический анализ, описала результаты клинических и нейрофизиологических исследований, разработала и сформулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, соискатель принимала непосредственное участие в научно-исследовательской работе на всех этапах от планирования, дизайна, проведения обследования до статистического анализа, обобщения и публикации результатов исследования.

### **Внедрение результатов в практику**

Полученные результаты используются в клинической практике для диагностики и лечения пациентов с ОФБ в ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», неврологическом отделении ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова, неврологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, ООО «Университетская клиника головной боли», ООО «Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени

академика Александра Вейна», ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии», г Москва.

Основные положения диссертационной работы используются в педагогическом процессе и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий на курсах повышения квалификации для врачей-неврологов, обучающихся на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВПО Минздрава РФ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 33 печатные работы, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации в изданиях Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11; в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science – 6; обзорных статей по теме диссертации – 3; тезисы - 5; иные – 8.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 53 таблицы и иллюстрирована 36 рисунком. Список литературы содержит 326 источников: 52 источника отечественной литературы и 274 – зарубежной.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Орофациальная боль: определение, эпидемиология, классификация

Лицевая или орофациальная боль (ОФБ) - сложная междисциплинарная проблема. Данные о распространенности боли в лице с сопутствующими симптомами или без них, говорят о том, что это является частой жалобой (в популяции около 1,9%) [64,65]. Чаще страдают женщины (женщины: мужчины в соотношении 2:1). Другими описанными факторами риска являются психологические проблемы, низкий социально-экономический статус, курение и наличие других хронических болевых расстройств [68]. В последние годы в связи с бурным развитием стоматологии, косметологии, пластической хирургии наблюдается высокая представленность ОФБ после инвазивных манипуляций в области лица и полости рта [8,9,10,11].

В России традиционно исследование ОФБ относили к «нейростоматологии». Термин был предложен в 60-х годах 20-го века двумя учеными, которые занимались исследованием проблемы ОФБ - неврологом, профессором В.В.Михеевым и стоматологом, профессором Д.Р. Рубиным [26]. Они впервые предложили идею междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей в вопросе изучения ОФБ.

Вопрос классификации ОФБ долгое время оставался не определенным. Несколько профессиональных организаций занимались этим вопросом - Международное общество головной боли (IHS), Международная ассоциация по изучению боли (IASP), Американская академия орофациальной боли, Консорциум, объединяющий международные исследования диагностических критериев дисфункции ВНЧС и орофациальной боли (IASP) [74-78]. Все представленные классификации значительно различались по таксономии, что говорит о сложности этого болевого феномена. В России долгое время использовалась классификация, предложенная академиком Карловым В.А. и проф. Савицкой О.Н. в 1990 г., в рамках которой было предложено делить

лицевые боли на неврогенные и соматогенные [27,28]. Неврогенные боли, в свою очередь, подразделялись на типичные и атипичные прозопалгии. Мы наблюдали высокую распространенность термина «атипичные прозопалгии» среди врачей разных специальностей в России. Чаще всего, так обозначались пациенты, у которых не могли установить причину боли.

Отсутствие единой классификации привело к тому, что врачи разных специальностей использовали различные термины, обозначения, что затрудняло междисциплинарное взаимодействие [69]. Наконец, в 2020 году под эгидой IHS была разработана и опубликована Международная классификация орофациальной боли (ICOP-1, 2020) [71]. Это единая классификация для всех врачебных специальностей, которые встречаются с проблемой ОФБ. Согласно ICOP-1, 2020 г. все орофациальные боли подразделяются на шесть основных групп: дентоальвеолярные, неврогенные (обусловленные поражением тройничного, V ЧМН и языкоглоточного нервов, IX ЧМН), миогенные (обусловленные поражением жевательных мышц), артрогенные (обусловленные поражением ВНЧС), тригемино-вегетативные цефалгии, идиопатические лицевые боли [49].

## **1.2. Общие принципы патофизиологии боли**

Прежде чем, приступить к исследованию проблемы ОФБ, определимся с понятием боль, в целом. Согласно определению экспертов IASP (Международная ассоциация по изучению боли) боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения. Возникновение боли чаще обусловлено повреждением тканей и является следствием активации соответствующих ноцицепторов. Такая боль называется ноцицептивной. Примерами ноцицептивной боли являются боль при ушибах, растяжениях, ожогах, послеоперационная боль, артритах и т.д. Другой причиной, способной вызвать боль, является повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такая боль называется

невропатической. Например, боль при диабетической полиневропатии, постгерпетическая невралгия и т.п. Существует также и третья группа болевых синдромов, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур нервной системы. Это пациенты с особой болью, не имеющей этиопатогенетических признаков, характерных для невропатической или ноцицептивной боли. Такие болевые синдромы до настоящего времени относили к дисфункциональным болевым синдромам. При возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы). У пациентов с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук), эмоции, сокращения мышц могут активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления, периферической и центральной сенситизации. Это можно наблюдать среди пациентов, страдающих фибромиалгией, комплексным региональным болевым синдромом (КРБС) первого типа, синдромом раздраженного кишечника, интерстициальным циститом, мигренью и рядом других расстройств [29, 30].

В октябре 2017 г. была принята рекомендация целевой группы по терминологии IASP утвердить новый дескриптор, заменяющий термин «дисфункциональная боль». Боль, которая возникает из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных доказательств фактического или угрожающего повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов или поражение соматосенсорной системы, вызывающих невропатическую боль было принято обозначать как «ноципластическую» [30, 31]. Несмотря на то, что термин «ноципластическая боль» предназначен для клинического использования при обозначении целой группы болевых синдромов, он все же является сугубо нейрофизиологическим понятием и имеет один существенный недостаток – он слишком неконкретен и может быть использован для описания любого болевого синдрома. Пластические преобразования в

ноцицептивной системе, приводящие к развитию периферической и центральной сенситизации, наблюдаются при болевых синдромах любого генеза – при повреждении тканей (ноцицептивная боль), при повреждении соматосенсорной нервной системы (невропатическая боль), при отсутствии тканевых или невралгических повреждений (дисфункциональная боль) [30-32].

Известны два типа чувствительных нервных волокон, которые реагируют на ноцицептивные стимулы. При раздражении толстых миелинизированных А-дельта волокон возникает первичная боль. Такая боль быстрая, локализуется строго в области болезненной стимуляции. Импульс от А-волокон проходит через вентролатеральный отдел таламуса и достигает соматосенсорной коры. Благодаря этой системе обеспечивается точная локализация боли, определяется длительность, интенсивность болевого стимула. Аfferентная импульсация от тонких слабомиелинизированных С-волокон вызывает вторичную боль [51,79]. Вторичная боль наоборот медленная, диффузная. Передача импульса осуществляется через ретикулярную формацию, гипоталамус, лимбические структуры в кору головного мозга. Такой сложный механизм обеспечивает трудно распознаваемую боль. Здесь могут присоединяться негативные эмоциональные и вегетативные проявления. Вторичная боль обычно является продолжением первичной [51,80].

В связи с этим, выделяют две различные системы, проводящие боль: эпикритическую и протопатическую. Эпикритическая система обеспечивает точные, сенситивные, тонко дифференцированные воздействия. Протопатическая система реализует виды боли с трудной локализацией, плохо дифференцируемые по характеру воздействия, с выраженным аффективным и вегетативным компонентами (Таблица 1). Это было продемонстрировано в работах Геда (1893-1900 гг) [51,80]. Сочетанная работа двух систем (эпикритической и протопатической) позволяет тонко оценить чувствительность, локализацию воздействия, его характер и силу.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика эпикритической и протопатической боли

Свойство боли	Эпикритическая боль	Протопатическая боль
Источник раздражителя	кожа, слизистые оболочки	внутренние органы и ткани
Латентный период	короткий	длительный
Продолжительность после устранения	быстро	долго
Тип проводящего волокна	миелиновые, тип А	безмиелиновые, тип С
Порог восприятия	низкий	высокий
Локализованность	точная	диффузная

### 1.2.1. Механизмы периферической сенситизации

Нейробиология боли включает в себя сложные процессы на различных уровнях организации нервной системы. Патофизиологические процессы, которые приводят к развитию хронической боли, условно разделяются на три этапа: сенситизация и повреждение ноцицепторов, нарушение центральных процессов синаптической передачи и, как следствие, изменение функций и структуры головного мозга [29]. В результате этих процессов возникают такие феномены как периферическая и центральная сенситизация. Под термином периферическая сенситизация понимают увеличение чувствительности ноцицепторов в ответ на воздействие повреждающих стимулов. Проявляется снижением порога и повышением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, которые передают болевой импульс из периферических тканей по нервам в центральную нервную систему [29]. Обычно ноцицепторы активизируются, при условии, что раздражающие стимулы достигают определенного порога. Периферическая сенситизация возникает в результате воздействия медиаторов воспаления на окончания нервов [29]. На фоне повреждения нерва или окружающих тканей формируются определенные изменения. При этом имеющийся интенсивный и продолжительный болевой стимул обеспечивает длительную сенситизацию нерва. Считается, что окружающие клетки при этом изменяют количественный и качественный состав медиаторов воспаления. Далее следует деструкция



нейронов, которая также влияет на характер и количество воспалительных медиаторов [83]. При этом обычные стимулы начинают вызывать болевые ощущения в сенситизированных тканях [51,83].

### **1.2.2. Механизмы центральной сенситизации**

В результате повышенной активности периферических ноцицепторов, вызванной травмой или повреждением, возникает повышенная возбудимость центральных нейронов [29]. Под влиянием болевого афферентного потока с рецепторов (в том числе, тригеминальных) в центральной нервной системе появляется, так называемая, «стимул-зависимая синаптическая пластичность», происходят изменения функционального состояния алгических нейронов. Этот процесс носит название центральная сенситизация (ЦС) [29]. Феномен центральной сенситизации при формировании хронической боли впервые был описан около 40 лет назад [29,84]. С. Woolf (1983 г.) обнаружил, что при ЦС возникает повышение возбудимости нейронов в центральной нервной системе, прежде всего, в сенсорных нейронах заднего рога. При этом обычные по интенсивности стимулы начинают продуцировать извращенный ответ [29,51,81,84]. В результате, даже при низком уровне болевой или не болевой импульсации, информация, идущая в нейроны заднего рога (при поражении в тригеминальной системе возможно в каудальное ядро тройничного нерва), воспринимается как боль.

При физиологической боли возникает, так называемая, обратимая ЦС, которая поддерживает защитную реакцию гиперчувствительности к боли. При патологической боли ЦС развивается при заболеваниях, связанных с поражением различных отделов нервной системы (в частности, при невропатической боли) [29]. Однако, в последние годы появляется все больше данных о роли ЦС при заболеваниях, в основе которых лежит ноцицептивная боль (остеоартроз, ревматоидный артрит, головная боль напряжения). При этом описывается ведущая роль механизма ЦС именно на поздних стадиях заболевания [29,51].

Значимость ЦС при данных состояниях позволяет объяснить, почему при отсутствии морфологического субстрата (повреждение тканей и структур) боль может быть интенсивной и распространенной [29,51].

Нейробиология феномена ЦС достаточно хорошо изучена. В основе биохимических процессов ЦС лежит усиление активации глутамата [29]. Аминокислота глутамат является основным нейротрансмиттером болевых систем. Его молекула может связываться с различными рецепторами. Основную роль играют два типа глутаматных рецепторов. Первый тип - AMPA - рецепторы (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid), которые участвуют в восприятии острой боли. Второй тип - NMDA - рецепторы (N-methyl-D-aspartate). Они активируются при длительной болевой стимуляции. При этом отмечается резкое повышение уровня кальция. В результате запускаются несколько типов кальций-зависимых киназ (кальмодулликиназа, NO-синтаза, протеинкиназа C, ЦОГ-2), усиливающих ЦС. Их производные увеличивают выброс глутамата, субстанции P, кальцитонин-ген-связывающего белка. Считается, что это усугубляет ноцицептивную трансмиссию и поддерживает ЦС. При этом в головном мозге происходит гиперактивация глиальных клеток с выделением провоспалительных медиаторов, выбросом цитокинов и нейротрофинов. Это вызывает снижение синтеза противоболовых медиаторов и повышение продукции ноцицептивных веществ [87,88]. Возникает и поддерживается состояние гипервозбудимости нейронов. Постепенно происходит переход острой боли в хроническую [29].

Особенности биохимии мозга во время формирования ЦС (активная роль NMDA - рецепторов) необходимо учитывать при разработке подходов к лечению («механизм ориентированная терапия») [29,51].

Таким образом, механизм формирования хронической боли во многом заключается в нарушении регуляции восходящих (ноцицептивных) и нисходящих (антиноцицептивных) путей в ЦНС и присоединения ЦС. Именно поэтому изменяется характер боли, повышается интенсивность, длительность и локализация [29,31,32,46,51]. Понимание феномена ЦС объясняет тот факт, что

источником боли могут быть не только поврежденные периферические болевые рецепторы (при травме, воспалении), но и усиленный ответ церебральных алгических нейронов, который приводит к их активации даже при воздействии интактных, не болевых стимулов. Поэтому возникает боль без внешних ноцицептивных причин и стимулов [51].

Клинически при ЦС определяются три основных феномена: первичная гипералгезия, аллодиния и вторичная гипералгезия. Первичная гипералгезия, в основе которой лежит явление периферической сенситизации, локализуется строго в области поврежденных тканей. Далее по мере развития ЦС возникает усиление первичной гипералгезии и возникновение аллодинии. Под феноменом аллодинии понимают боль, возникающую на не болевой раздражитель. В зависимости от раздражителя выделяют термальную (холодовую) и механическую аллодинию. И, наконец, для ЦС характерно появление участков вторичной гипералгезии, когда боль распространяется за пределы зоны иннервации первичного очага поражения [29,32,51]. При поражении в тригеминальной системе, например, это могут быть экстратригеминальные участки – кожа затылочной, шейной области, надплечий и др. Характерны еще два феномена: «следовая» боль, когда боль сохраняется даже после прекращения нанесения стимула; временная суммация, когда наиболее остро, интенсивнее воспринимаются стимулы, которые наносились последними. Считается, что эти изменения обусловлены развитием феномена «спраутинга" терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга [29,87-91]. Происходят ли подобные изменения в ядрах тройничного нерва при поражении в тригеминальной системе точно неизвестно.

Таким образом, в результате развития ЦС явления вызванной боли (аллодиния и вторичная гипералгезия) выявляются даже в отсутствии входящих болевых импульсов с периферии [46,87-91].

Диагностировать ЦС достаточно сложно. До сих пор продолжается работа над разработкой четких клинических и других диагностических критериев для определения ЦС [46,89,92]. Тем более, появились данные от том, что ЦС лежит в

основе патогенеза многих дисфункциональных состояний. В качестве модельного заболевания ЦС, в последнее время, обсуждается фибромиалгия [46,93,94]. Роль ЦС обсуждается также в патогенезе мигрени, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), миофасциальных (скелетных) болевых синдромах, неспецифической боли в спине, синдроме «раздраженного» кишечника, синдроме «пылающего» рта, «нейрогенном мочевом пузыре», синдроме «беспокойных» ног, посттравматическом стрессовом расстройстве [46,93- 95].

Исследование патофизиологических механизмов хронической боли, в том числе ЦС повлияло на усовершенствование подходов к терапии (концепция «механизм-обоснованных методов лечения»). К методам, влияющим на периферические факторы боли, таким как, местное лечение, препараты из группы нестероидных противовоспалительных, добавились препараты, действие которых направлено на центральные механизмы боли (антиконвульсанты, антидепрессанты). Показаниями к назначению антиконвульсантов или антидепрессантов являются появление в клинической картине заболевания признаков аллодинии и вторичной гипералгезии [89, 92].

ОФБ представлены преимущественно нейрогенными и миогенными болями. В обоих случаях возможно присоединение признаков ЦС, что значительно усугубляет клинические проявления. Важным остается уточнение клинических проявлений ЦС при ОФБ, а также особенностей механизмов формирования ЦС при поражении структур тройничного нерва и жевательных мышц.

### **1.2.3. Клинические проявления невропатической боли**

Невропатическая боль может быть спонтанной или вызванной (стимулзависимой). Возникновение этих видов боли связано с разными механизмами изменения возбудимости, передачи болевого стимула, процессов торможения возбуждения в ноцицептивной системе [32]. Оба вида боли относятся

к, так называемой, дизестезической боли. При дизестезической боли пациенты жалуются на жгучую боль. При этом отмечают чувство жжения, ожога, «прохождения электрического тока» (колющие, пронзающие, стреляющие). Этот тип боли характерен для нейропатии тонких С-волокон, при которых описаны поражение поверхностной болевой и температурной чувствительности, вегетативная дисфункция [32,45,50]. По отношению к степени вовлечения симпатической нервной системы спонтанные боли разделяют на симпатически независимые и симпатически зависимые. Симпатически независимая боль обычно связана с первичной активацией ноцицепторов, которая возникает в результате повреждения периферического нерва. Характерную боль по типу «удара током», «укол иглой» относят к симпатически независимой. Примером такой боли среди ОФБ может служить болевой феномен при тригеминальной невралгии. Симпатически зависимая боль клинически проявляется жгучей болью. При этом отмечаются трофические изменения, нарушения терморегуляции и потоотделения. Симпатически зависимая боль обусловлена повышением чувствительности рецепторов периферических нервов к адреналину и проращением автономных волокон в ганглии задних корешков спинного мозга [32]. Возможно, подобные изменения развиваются и с вовлечением корешка тройничного нерва.

Выделяют трункальную боль, для которой характерны боли ноющего, ломящего, мозжащего, режущего характера. Встречается при туннельных невропатиях, сдавлении спинномозговых корешков. Трункальная боль характерна при невропатии с поражением А-дельта волокон. При поражении нервов на конечностях и туловище в чистом виде эти два типа невропатической боли (дизестезическая и трункальная) встречаются редко. Обычно наблюдаются сочетание признаков двух видов боли [45,96,97]. Однако, не существует данных о том, является ли этот факт применимым к тригеминальным невропатиям.

Отдельно хотелось бы обсудить феномен вызванной боли (гипералгезии). Различают первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия возникает в месте повреждения тканей. Примером первичной гипералгезии может

быть повышенной болезненность кожи при солнечных ожогах, травмах и воспалениях. Считается, что в основе этого процесса лежит активация «спящих» С-ноцицепторов тонких немиелинизированных волокон [32,45,96].

Вторичная гипералгезия делится на механическую и термальную (температурную). В зависимости от способа стимуляции механическую гипералгезию разделяют на динамическую и статическую. К динамической гипералгезии относят аллодинию (боль, возникающую при не болевом стимуле, например, прикосновении ватным диском). Аллодиния возникает в результате стимуляции низкопороговых механорецепторов А-бета волокон на фоне ЦС. К динамической гипералгезии относят также гипералгезию в ответ на укол иглой. Она возникает при стимуляции А-дельта и С-волокон на фоне развившейся ЦС.

Температурная (в частности, холодовая) гипералгезия возникает при постепенном охлаждении пораженной области. При этом часто возникает жжение, жгучая боль. Считается, что холодовая гипералгезия возникает при поражении миелинизированных А-бета волокон и является одним из проявлений аллодинии [45,96].

Таким образом, диагностика гипералгезии, которая проводится в клинической практике (обычно это аллодиния, гипералгезия на укол иглой, холодовая гипералгезия) помогает определить вовлечение в патологический процесс различных структур ноцицептивной системы.

Все указанные выше феномены были описаны при поражении нервов и других анатомических структур, расположенных на конечностях, туловище. Известно, что нейрогенные ОФБ обусловлены, преимущественно, поражением в системе тройничного нерва. Клиническая практика показывает, что поражение структур тройничного нерва на разных анатомических уровнях проявляется различными клиническими проявлениями. Детальное описание этих феноменов позволит создать алгоритм топической диагностики поражения нервов в тригеминальной системе. Это будет важным с точки зрения клинической анатомии, поскольку позволит сделать предположения о структурной организации волокон тройничного нерва.

### **1.3. Нейрогенные орофациальные боли. Тригеминальная невралгия**

Среди нейрогенных ОФБ самой изученной патологией считается тригеминальная невралгия (ТН). Долгое время в России даже существовала проблема гипердиагностики ТН, когда, практически, любые болевые феномены в области лица и полости рта трактовались как невралгия тройничного нерва [2,22,23]. Назначалась терапия карбамазепином. В последние годы ситуация вокруг ТН изменилась. Интенсивно изучается фенотип заболевания, в результате чего, выделяются отдельные группы пациентов. Новая классификация ТН в рамках ICOP-1, 2020 основана на современных знаниях, полученных в результате анализа клинических данных, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований [49,71]. Это позволило клиницистам правильно ставить диагноз и выбирать адекватные варианты ведения пациента. Однако отсутствие эффективных и безопасных препаратов для лечения ТН, а также надежных данных о вариантах нейрохирургического лечения не позволяет относиться к проблеме ТН с оптимизмом.

#### **1.3.1. Эпидемиология и генетика тригеминальной невралгии**

Невралгия тройничного нерва (ТН) - это односторонняя лицевая боль с ярко выраженными симптомами и типичным клиническим фенотипом.

Последние эпидемиологические данные и сведения о распространенности ТН свидетельствуют о 70 случаях ТН на 100 000 населения, и, следовательно, это редкое заболевание. Пик заболеваемости начинается в 50–60 лет и увеличивается с возрастом; в возрасте от 60 до 69 лет он составляет 17,5 / 100 000, тогда как у лиц старше 80 лет - 25,9 / 100 000 [98].

Наблюдается семейная кластеризация [99-102], и недавний обзор предполагает, что ТН является наследственным заболеванием [102]. Генетические варианты в панели из 173 генов, включающей гены каналов, кодирующие натрий,

калий, кальций, хлорид, временные каналы рецепторного потенциала и каналы щелевого соединения были изучены у 11 пациентов с ТН с положительным семейным анамнезом [102]. Они продемонстрировали варианты в генах, кодирующих потенциал-зависимые ионные каналы и временные каналы рецепторного потенциала у этих пациентов. Была обнаружена корреляция между геном переносчика серотонина, тяжестью боли и реакцией на карбамазепин [103]. Имеются данные о других генетических исследованиях [104-108], которые показывают, что существует значительный генетический компонент в каналах передачи сигналов, участвующих в патофизиологии ТН [109,110].

### **1.3.2. Классификация тригеминальной невралгии**

Диагноз ТН может быть установлен клинически на основании сбора анамнеза, характерной клинической картины заболевания. Решающим исследованием для постановки диагноза в рамках классификации ICOP-1, 2020 является нейровизуализация. Именно результаты МР-исследования позволят выделить классическую ТН, идиопатическую и вторичную ТН. Диагноз классическая невралгия тройничного нерва (КТН) определяется как «проявление на МРТ признаков нейроваскулярного конфликта между корешком тройничного нерва и сосудом». Компрессия обычно связана с морфологическими изменениями в корешке тройничного нерва в виде атрофии, смещения или экскавации корешка [33-35].

Вторичная невралгия тройничного нерва (ВТН) предполагает наличие типичного фенотипа ТН, связанного с объемным процессом в области задней черепной ямки или демиелинизацией корешка тройничного нерва при рассеянном склерозе (РС). В таких случаях только нейровизуализация позволит помочь установить диагноз. ТН при РС может быть следствием демиелинизации тройничного нерва. Очень редко ТН предвещает начало рассеянного склероза. Это наблюдалось только в 0,3% случаев [98]. Однако, в одном когортном исследовании, ТН предшествовала диагнозу РС в 19% случаев [111]. Обычно ТН



развивается у человека, уже имеющего диагноз РС, в среднем, через 12 лет после начала РС и встречается в 1,5% –7,9% случаев [111].

Патологические процессы в области задней черепной ямки чаще всего являются причиной вторичной ТН. Различные признаки поражения тройничного нерва (выявлялись при неврологическом исследовании) наблюдалась у 33% пациентов с опухолями средней и задней черепной ямки, но только в 13% случаев это проявлялось как отдельный симптом [112]. Примерно в 10% случаев с внутричерепными опухолями наблюдалась симптомы, напоминающие ТН [113]. Опухоли задней черепной ямки (прежде всего менингиомы) чаще всего вызывают симптомы ТН [34]. Опухоли мосто-мозжечкового угла (например, невринома слухового нерва) также могут вызывать ТН [34,35,112,114]. Пациенты обычно моложе, чем при КТН. У них часто выявляются признаки неврологического дефицита - снижение роговичного рефлекса, гипестезия кожи лица на стороне поражения [115]. В целом, представленность ВТН в общей структуре всех пациентов с ТН составляет около 15% [116].

Некоторое время назад была введена новая форма ТН, основанная на фактических данных - идиопатическая невралгия тройничного нерва (ИТН). IСOP-1, 2020 определяет ИТН как «невралгию тройничного нерва, при которой ни электрофизиологические тесты, ни МРТ не показывают значительных отклонений». Использование «ни/ни» подразумевает, что результаты обоих тестов должны быть отрицательными. Некоторые авторы предлагают переформулировать определение ИТН, возможно, как: «Невралгия тройничного нерва без существенных морфологических аномалий на МРТ». ИТН также подразделяется на чисто пароксизмальные формы и с сопутствующей постоянной болью [98]. Клинические признаки и симптомы ИТН являются идентичными КТН. Поэтому необходимы дальнейшие исследования этого вопроса. Существуют данные о некотором преимуществе женщин и более раннем дебюте при ИТН [117,118]. Проблема с ИТН заключается в том, что не удается выявить признаков компрессии корешка тройничного нерва (сосудом или другим патологическим процессом). Между тем, невропатическая боль определяется как «боль,

возникающая как прямое следствие любого поражения или заболевания, влияющего на соматосенсорную систему» [119]. Для выяснения механизмов боли при ИТН необходимы новые методы диагностики. Исследования с использованием диффузионно-тензорной визуализации вселяют некоторый оптимизм. В частности, предоставлены данные, указывающие на то, что пациенты с ИТН имеют признаки де- и дисмиелинизации корешка тройничного нерва неизвестного происхождения [120]. Безусловно, нужно продолжать эти исследования. Ведь тогда можно будет с уверенностью рассматривать ИТН как невропатическую боль.

### **1.3.3. Особенности клинических проявлений тригеминальной невралгии**

ТН начинается внезапно. Пациент обычно помнит точный день начала заболевания. В некоторых случаях, дебюту заболевания предшествует претригеминальный синдром, который считается ранней формой классической ТН («претригеминальная невралгия», пре-ТН). Он был зарегистрирован у 18% пациентов с классической ТН. В анамнезе этих пациентов в течение 5-7 лет до развития болевых пароксизмов отмечаются эпизоды диффузных, ноющих болей в зубах или в области челюстей [121]. Пре-ТН часто имитирует стоматологическую патологию, что может привести к ошибочному диагнозу. Имеются данные об эффективности малых доз карбамазепина. В последующем, у этих пациентов развивается классическая ТН. Однако из-за отсутствия четких и последовательных диагностических критериев пре-ТН сложно распознать. Диагноз обычно ставится ретроспективно, когда развивается классическая ТН [121]. Долгосрочное наблюдение за пациентами с ТН показывает, что существуют четко определенные периоды болевых приступов, которые сменяются периодами ремиссии. Ремиссии могут длиться от нескольких недель до 5-7 лет. Эта модель усложняет исследование и лечение ТН, поскольку часто пациенты ошибочно воспринимают временную ремиссию как успешное лечение. В среднем, период обострения длится около 49 дней, за которым следует ремиссия в течение

нескольких месяцев (36%), недель (16%) или даже дней (16%). Только 6% случаев отмечаются ремиссии длительностью более года. В 20% случаев имеются непрекращающиеся приступы, без периода ремиссии [122-124].

ТН - это односторонний, пароксизмальный болевой синдром в области лица [70,71,109,125]. О двусторонних случаях сообщалось в 2–5% случаев [126-128]. Двусторонняя боль считается зловещим признаком, который требует быстрого исследования. Обзоры серий случаев позволяют предположить, что правая сторона затрагивается чаще, но клиническое значение этого феномена вызывает сомнение. Локализация боли обычно описывается в соответствии с основными ветвями тройничного нерва. Иррадиация боли обычно находится внутри дерматома происхождения. Боль в зоне иннервации одной ветви отмечается у 36–42% пациентов: в 17–19% случаев возникает в области верхней или нижней челюсти, только в 2% случаев отмечается боль в области лба (зона иннервации I ветви). Чаще всего боль вовлекает верхнечелюстные (V2) и нижнечелюстные (V3) ветви вместе (35%), а боль во всех трех ветвях возникает у 14% пациентов. Таким образом, в большинстве случаев боль возникает в зоне иннервации II или III ветвей тройничного нерва [109,122,129-132].

Данные о коморбидности ТН говорят о том, что заболевание, чаще всего, протекает как единственный болевой синдром. Отсутствуют данные о возникновении ТН при тригемино-вегетативных цефалгиях, в частности, при кластерной головной боли и пароксизмальной гемикрании. Известно, что около 10% пациентов с невралгией языкоглоточного нерва страдают коморбидной ТН [36,133].

Основу клинической картины ТН составляет приступ односторонней боли, которая обычно не пересекает среднюю линию лица. Боль имеет следующие характеристики:

1. Продолжительность от долей секунды до 2 мин.
2. Высокая интенсивность
3. Характер боли - острая, по типу «удара электрическим током», «прострела».

4. Наличие триггерных точек на коже лица и в полости рта, раздражая которые можно спровоцировать приступ ТН.

Приступы стереотипны. Со временем интенсивность боли может усилиться. Возможно наличие легких вегетативных симптомов, таких как слезотечение и / или покраснение глаза [134,135].

Отдельно хочется остановиться на феномене триггерных точек при ТН. Чаще всего, приступы ТН являются спонтанными. Однако, безобидное раздражение некоторых участков в пораженном тройничном дерматоме способно вызвать болевой пароксизм, что соответствует критериям вызванной боли. В идеале, исследующий клиницист должен попытаться подтвердить анамнез, воспроизведя триггерный феномен. Однако это не всегда возможно из-за отказа пациента, неудобного анатомического расположения триггерной точки и / или других факторов.

Наблюдения за пациентами с ТН в течение последнего десятилетия позволило сделать выводы, что не всегда заболевание соответствует описанным диагностическим критериям. В частности, сомнениям подвергаются три клинические позиции. Первое, это наличие постоянной боли между приступами. Безусловно, большинство пациентов с ТН сообщают о характерных приступах боли. Однако, по данным некоторых авторов доля пациентов с ТН, у которых помимо болевых пароксизмов, имеется постоянная боль может составлять до 30% [35,98,126]. Фоновую боль описывают как тупую, пульсирующую, ноющую и жгучую [35,137]. Фоновая боль имеет разную интенсивность со средним значением ВАШ- 4,6 баллов [126]. Некоторые пациенты с ТН с постоянной болью также сообщают о более длительных приступах пароксизмальной боли [80]. Пациенты с ТН и фоновой болью моложе и чаще женского пола, чем при чисто пароксизмальной форме [98]. Считается, что постоянная фоновая лицевая боль является клиническим предиктором более слабого ответа на лечение [138-141]. Однако, детального исследования характера и генна болевого синдрома у пациентов с ТН не проводилось.

Второй клинически критерий, который требует пересмотра - это продолжительность приступа. Выяснилось, что приступ может составлять более 2 мин [98]. Однако, детальные описания этого феномена не были представлены.

И, наконец, третий клинический признак связан с наличием вегетативных симптомов. Было описано, что у части пациентов наблюдается ипсилатеральное слезотечение, покраснение глаза, риноррея, «заложенность» носа [98]. Слезотечение было описано при локализации боли в проекции всех трех тройничных дерматомов [142-144]. Это всегда требует дифференциального диагноза с тригемино-вегетативными цефалгиями. Появление слезотечения при ТН не постоянно, происходит примерно в четверти случаев и, по-видимому, коррелирует с усилением боли - возможно, за счет инициирования вегетативного рефлекса тройничного нерва. Присутствие слезотечения указывает на худший прогноз для хирургического вмешательства и фармакотерапии [138,143]. Доказательства вегетативной активности ТН также обнаруживаются в сообщениях о покраснении лица (вазодилатации), повышенном слюноотделении и отеке половины лица [143,145].

Таким образом, описанные новые признаки ТН с различными фенотипами, по-разному включающими постоянную боль, вегетативные симптомы и более длительную продолжительность приступа ставят необходимость дальнейшего продолжения исследования ТН. Стали актуальными некоторые важные вопросы: являются ли различные клинические фенотипы спектром одного и того же расстройства? Или мы наблюдаем появление явно разных подтипов со связанными, но отчетливыми патофизиологиями и, возможно, протоколами лечения?

### **1.3.4. Методы клинической и нейровизуализационной диагностики тригеминальной невралгии**

Нейросенсорная экспертиза во многом позволяет провести топическую диагностику поражения тригеминальной системы. У пациентов с ТН имеются

свои особенности. При объективном клиническом исследовании обычно не определяются признаки сенсорного поражения в зоне иннервации ветвей тройничного нерва. Это является одним из важных дифференциально-диагностических признаков заболевания. Однако, при использовании сложных методов обследования, в частности, при количественном сенсорном тестировании (QST) выявляются признаки нейросенсорного дефицита [109,145-149]. Интересные результаты были получены в результате слепого исследования QST на пациентах с ТН без клинически обнаруживаемых сенсорных аномалий [85]. Была выявлена генерализованная субклиническая гипестезия (повышенный порог механического обнаружения), которая была более выражена на стороне боли, в тригеминальных и экстратригеминальных участках. Это предполагает генерализованную, а не сегментарную соматосенсорную пластичность [150].

Специфических диагностических тестов, в том числе, нейрофизиологических, для ТН не существует. В основном тесты направлены на исключение альтернативных диагнозов. Диагноз ставится на основании сбора анамнеза и клинического неврологического обследования. Как указывалось, последующая нейровизуализация (МРТ головного мозга с прицельным исследованием корешка тройничного нерва) позволяет верифицировать диагноз в рамках классификации (первичная, вторичная, идиопатическая).

Визуализация при ТН преследует две цели: установить наличие нейроваскулярного конфликта (НВК), оценить степень влияния сосуда на корешок и исключить заболевание (объемный процесс, демиелинизирующая бляшка) головного мозга. Существует проблема использования определенных программ нейровизуализации пациентов с ТН, которые не всегда доступны. Европейская академия неврологии считает, что магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием комбинации трех последовательностей с высоким разрешением должна выполняться в обязательном порядке при обследовании каждого пациента с ТН. Поскольку никакие клинические характеристики не могут достоверно определить точную форму заболевания [151]. Для надежного выявления и точной оценки степени тяжести

нейроваскулярного конфликта рекомендуются использовать три последовательности с высоким разрешением: 3D-T2-взвешенная, 3D-времяпролетная и МР-ангиография с 3D-T1-взвешенным гадолинием [151]. Однако, опыт российских авторов показывает, что для полноценной и качественной диагностики ТН достаточно использовать прибор с разрешением 3 Тесла и 3D-T2-взвешенный режим. Использование контрастного усиления гадолинием врач принимает по ходу исследования, по мере необходимости, если есть подозрение на объемный процесс [151]

Таким образом, МР-диагностика (нейровизуализация) является единственным способом установить точный диагноз [70,71]. Американская академия неврологии оценивает нейровизуализацию при ТН как диагностическое доказательство уровня С.

Исследования последних лет показывают, что нейронную структуру лучше всего изучать с помощью тензорной диффузионной визуализации, которая пока в основном ограничена областью исследований. Этот метод показал изменение структуры нервных волокон корешка в результате НВК. Показано, что у пациентов с ТН в зоне входа нервного корешка изменяются такие показатели как фракционная анизотропия (упорядоченность нервных волокон), а также индикатор целостности белого вещества [120, 152-156]. Это может указывать на демиелинизацию или дисмиелинизацию. Такие изменения обнаруживаются в гистологических образцах биопсий нервных корешков от пациентов с ТН [157,158].

### **1.3.5. Лечение тригеминальной невралгии**

Вопрос терапии ТН всегда очень актуальный. Однако, время показывает, что Карбамазепин был и остается самым эффективным препаратом при ТН [78]. Обсуждается вопрос привыкания к препарату и необходимости со временем увеличивать дозы. Недавние исследования установили, что через 2 года наблюдения пациенты с ТН не становились резистентными к карбамазепину

[159]. Окскарбазепин, производное карбамазепина, также показал свою эффективность при ТН даже с меньшими побочными эффектами, но в этом случае, как раз отмечается формирование скорой резистентности к препарату [160-162]. Карбамазепин (КБЗ) и окскарбазепин (ОКЗ) являются наиболее часто используемыми препаратами в терапии ТН, но оба могут вызвать серьезные когнитивные нарушения. Из наиболее частых побочных эффектов отмечаются усталость 31,3%, сонливость 18,2%, проблемы с памятью 22,7%, нарушение сна 14,1%, трудности с концентрацией внимания и неустойчивость 11,6% [163]. Чаще встречаются во время приема КБЗ. Считается, что женщинам нужно назначать более низкие дозы КБЗ, поскольку они склонны достигать токсичных уровней при более низких дозах. При переводе пациентов с КБЗ на ОКЗ рекомендуется доза ОКЗ + 30% относительно КБЗ [164]. К препаратам второй линии относится Баклофен. У него низкий профиль побочных эффектов, можно титровать до относительно высоких доз (80 мг / день) [70,165]. Имеются данные о наличии синергетического эффекта препарата при одновременном приеме с карбамазепином. Это делает баклофен пригодным для комбинированной терапии ТН. Очень мало работ, посвященных эффективности Габапентина при КТН. Описаны отдельные случаи эффективности габапентина [166,167]. По данным источников, Прегабалин (150-600 мг / день) не вызывал значимого облегчения у терапии ТН. Имеются данные о том, что препарат вызывает даже усиление интенсивности боли через 8 недель (в 60–70% случаев) [138,167]. Ламотриджин эффективен в качестве дополнительной терапии, но требует медленного титрования [167] Неясно, эффективен ли топирамат для лечения КТН [167,168]. Фенитоин обычно назначается в дозе 150–200 мг два раза в день, но имеет относительно низкий уровень эффективности (25%). Такие побочные эффекты, как сонливость и головокружение, возникают у 10% пациентов даже при низких дозах. Длительное использование может вызвать остеопороз [168].

Таким образом, основываясь на имеющихся данных, можно предположить, что терапия ТН начинается с назначения карбамазепина. При возможности, переводим на препарат с контролируемым высвобождением, который имеет



меньше побочных эффектов. Если карбамазепин вызывает неприятные побочные эффекты, мы уменьшаем дозу и добавляем баклофен, габапентин, прегабалин или ламотриджин. В качестве альтернативы можно попробовать окскарбазепин в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии. В рефрактерных случаях следует попробовать комбинации препаратов, указанных выше. В крайних случаях может потребоваться стационарное лечение с внутривенным введением фенитоина [168]. Однако, независимо от того, какой протокол используется, качество жизни пациентов может серьезно страдать из-за значительных моторных, когнитивных, сенсорных и биологических побочных эффектов [169]. Отдельно хотелось бы обсудить вопросы ботулинотерапии ТН. Этот метод терапии активно изучается в последние годы.

Ботулинический токсин типа А (БТА) - один из семи антигенно различных серотипов нейротоксина ботулизма (от А до G), относящихся к кластеру Clostridium. БТА используется для лечения мышечной дистонии, спастичности, болевых расстройств (хронической мигрени), гипергидроза и т.д.

Токсин воздействует на нервную систему преимущественно за счет ингибирования высвобождения нейротрансмиттеров из нервных окончаний. Это происходит в ходе трехэтапного процесса, который начинается со связывания с мембраной нервного окончания-мишени и интернализации, транслокации и, наконец, расщепления белка-мишени, который участвует в высвобождении нейромедиаторов [38,170]. В ряде исследований изучалось влияние БТА на ТН [15,18,25,171]. В большинстве исследований использовались 20–50 Ед онаботулотоксина, вводимые в триггерные зоны (в каждую точку около 5–9 Ед) [172,173]. Отдельные работы посвящены введению онаботулотоксина в зоны локализации боли. Здесь использовались более высокие дозы 75-100 Ед [174,175]. По данным исследований, эффективность ботулинотерапии ТН отметили более 60% пациентов. Они сообщили об снижении как частоты, так и интенсивности боли на  $\geq 50\%$  Ед [25,175]. Основными нежелательными явлениями были преходящая слабость мимических мышц на стороне инъекций, мимическая асимметрия, затруднения жевания, но все они были редкими [171]. Недавний

метаанализ показал лучший эффект БТА по сравнению с плацебо с точки зрения доли респондентов (риск ratio [RR] = 2,87) [176]. Эффект достигается медленнее, чем при использовании фармакотерапии, и обычно проявляется через 1-2 недели. В связи с этим, возможен новый протокол терапии ТН на основании комбинированного подхода - раннее фармакотерапевтическое вмешательство для быстрого контроля, продолжающееся до появления эффекта БТА. Однако, единого общепринятого протокола ботулинотерапии ТН не существуют. Авторы используют различные методики. В частности, редко обсуждается необходимость введения БТА в жевательные мышцы при ТН. Безусловно, нужны дополнительные исследования с учетом имеющегося опыта, чтобы подтвердить эффективность, разработать единый, наиболее эффективный протокол введения препарата. В протоколе должны быть указаны схема инъекций с детальным расположением и количеством точек, способом введения (подкожно, внутрикожно, внутримышечно), минимально эффективные дозы. На сегодняшний день полученные данные указывают на то, что БТА может стать значительным дополнением к способам управления ТН.

Этиопатогенетическим лечением КТН считается нейрохирургическая операция - микроваскулярная декмпрессия корешка тройничного нерва. Пациент должен соответствовать критериям отбора для проведения общей анестезии и нейрохирургического вмешательства. Считается, что наилучший эффект от МВД корешка тройничного нерва достигаются, когда она выполняется в течение первых 7 лет после дебюта КТН [34-37, 177]. Тенденции последних лет в мировой практике говорят о том, что использование МВД удвоилось, тогда как количество вмешательств с ризотомией снизилось примерно до десятой части от количества, выполнявшегося ранее [178].

Радиохирургия, появившаяся в начале 1990-х годов, достигла своего пика в начале 2000-х годов. Чаще всего используется гамма-нож, который представляет собой минимально инвазивную технику, обеспечивающую точную доставку радиохирургических доз в 70–90 единиц Грея к корешку тройничного нерва в точке сдавления сосудом. Этот метод основан на точном картировании МРТ и

секвенировании. Если сдавливающие сосуды не обнаружены, обрабатывается место выхода тройничного нерва из моста или другое заранее выбранное положение на корешке тройничного нерва. Недавний объединенный анализ показывает, что 30–66% пациентов избавляются от боли через 4–11 лет после использования гамма-ножа [179]. Это говорит о кумулятивных эффектах радиохирургии [179-181]. Радиохирургия может рассматриваться как альтернативный метод лечения пациентам, которые не могут быть кандидатами для проведения МВД [182,183]. Хотя хирургия задней черепной ямки (МВД или частичный разрез нерва) показывает лучший клинический эффект по сравнению с радиохирургией в течение первых двух лет после операции, есть сведения о том, что гамма-нож может быть процедурой выбора при рецидиве КТН [183-185]. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно данных для оценки отдаленных результатов или осложнений использования гамма-ножа при ТН. Известно только, что лучшие результаты связаны с более высокими дозами. Они, в свою очередь, вызывают признаки лучевой краниальной нейропатии корешка тройничного нерва, который может проявляться тяжелыми сенсорными нарушениями [186].

Периферические процедуры (неврэктомия, криотерапия, ризотомия, алкоголизация и др.) направлены на повреждение нервов и несут в себе риск развития невропатической боли, нейросенсорного дефицита [187]. Использовать их рекомендуется в исключительных случаях, когда другие методы терапии не работают.

Таким образом, исследования последних лет показывают, что ТН является редким заболеванием с наследственной предрасположенностью. Требуется детализация, более тщательное исследование variability клинических фенотипов ТН (наличие фоновой боли, вегетативного сопровождения приступов, длительностью более 2 минут и др), сенсорной функции. Необходимо продолжить исследования возможности нейрофизиологических методов в диагностике ТН. Разработка новых методов лечения ТН с лучшей

переносимостью является важной задачей. Представляется важным исследование возможностей ботулинотерапии в терапии ТН. [25,98,188].

#### **1.4. Нейрогенные орофациальные боли. Посттравматическая нейропатия тройничного нерва**

Посттравматическая нейропатия тройничного нерва (ПНТН) возникает в следствие повреждения дистальных ветвей тройничного нерва различной этиологии. ПНТН - это самый последний термин, предложенный Международным обществом головной боли (IHS) для обозначения нейропатической боли травматического происхождения, затрагивающей ветви тройничного нерва (ICOP- 2020) [71]. Выделяют экстраоральные и интраоральные формы ПНТН. Термин ПНТН заменяет ранее используемые термины, такие как деафферентационная орофациальная боль, травматическая невропатия, фантомная орофациальная боль и, частично, ранние критерии атипичной одонталгии (АО) [71].

В Международной классификации орофациальной боли (ICOP, версия 1, 2020 г.) обозначены основные критерии посттравматической нейропатии тройничного нерва (ПНТН):

- 1) боль, которая развилась в течение 6 месяцев после механической, термической, химической травмы, облучения, лечения у стоматолога, челюстно-лицевого хирурга;
- 2) упорные симптомы (более 3 месяцев);
- 3) возможны сочетание негативных (гипоалгезия, гипестезия) и позитивных (гипералгезия, гиперестезия, аллодиния) сенсорных симптомов [49,71].

Таким образом, все ятрогенные нейропатии, согласно классификации ICOP -1, 2020 г. должны трактоваться как ПНТН. Чаще всего ПНТН встречается в стоматологической практике и челюстно-лицевой хирургии. Поэтому все основные сведения об этих состояниях принадлежат стоматологам [72].

Практически нет данных по ПНТН, которая встречается в эстетической практике, после выполнения инвазивных манипуляций в области лица (контурная инъекционная пластика, имплантация нитей и др). В целом, не существует детального исследования неврологической составляющей этих расстройств с детальным описанием характера, локализации боли, сопровождающих симптомов (сенсорные нарушения).

Литературные источники свидетельствуют, что ПНТН в стоматологической практике возникает в результате различных методов лечения. Среди них челюстно-лицевая (ортогнатическая) и дентоальвеолярная хирургия полости рта, дентальная имплантация [5,190-192], инъекции местных анестетиков [73], неосторожное обращение с инструментами во время подготовки и эндодонтического лечения, а также выход гипохлорита натрия через апикальное отверстие за пределы дентального канала [2,27,28,193]. Ятрогенные повреждения нервов при обширной челюстно-лицевой хирургии могут быть неизбежными и поэтому, чаще всего, обозначаются в протоколах Информированного согласия перед операцией. Однако, хирургическое удаление зубов 3.8 и 4.8 обычно выполняется в амбулаторных условиях. Информированное согласие при этом подписывается редко. Между тем, по данным литературы, именно «хирургия третьего моляра» является самой травматичной операцией для нижнего альвеолярного и язычного нервов [194,195], за которой следуют другие методы лечения [196,197]. При инъекционных методах анестезии травмируется чаще язычный, реже нижний альвеолярный нерв [198-200]. В последние годы все чаще обсуждается проблема повреждения нижних альвеолярных нервов после дентальной имплантации [5,72], причем частота таких осложнений неуклонно растет [201]. Настораживает рост числа нейрогенных осложнений после эндодонтических процедур [202].

ПНТН может быть результатом широкого спектра повреждений нервов, от легких до тяжелых [203]. К ним относятся внешние травмы и ятрогенные травмы. Среди ятрогений выделяются травмы, полученные в стоматологической практике, при таких манипуляциях как эндодонтическое лечение, дентальная имплантация,

экстракция зубов, дентоальвеолярная хирургия, ортогнатическая хирургия другие инвазивные процедуры [203]. Даже относительно легкие вмешательства, такие как инъекции местного анестетика, могут быть причиной ПНТН. Местная анестезиологическая невропатия считается результатом физической травмы и нейротоксического действия анестетика [204,205].

При ПНТН может возникать большой спектр симптомов от легких, раздражающих до стойких, изнуряющих, значительно снижающих качество жизни пациента [205,206]. Однако, лишь в нескольких исследованиях была описана симптоматика поражения периферических ветвей тройничного нерва, которая включает в себя признаки нарушения проводимости (сенсорные нарушения) по травмированному нерву и болевые расстройства [72,201]. Симптомы включают сочетания спонтанной и вызванной боли, чувствительные нарушения в виде отрицательных и положительных соматосенсорных признаков. Четкие клинические критерии ПНТН не определены, поэтому пациенты подвергаются риску прохождения ненужных стоматологических (в том числе, хирургических) процедур в попытке устранить причину боли. В результате пациенты оказываются между неврологами и стоматологами. При этом не всегда получая должную помощь. Необходимо разработать эталонный диагностический стандарт ПНТН.

#### **1.4.1. Эпидемиология посттравматической невропатии тройничного нерва**

В целом, четкой оценки распространенности ПНТН нет, вероятно, из-за отсутствия четких диагностических критериев. Считается, что травматические повреждения тройничного нерва редко приводят к болезненной невропатии. Относительно спинномозговых нервов, тройничный нерв может демонстрировать тонкие различия в патофизиологических механизмах, приводящих к боли [39,206]. В смешанных когортах экстра и интраоральной ПНТН пациенты обычно являются женщинами [3,4,40,207-211]. Начало заболевания составляет 45-50 лет. Пациенты с ПНТН с хронической болью демонстрируют повышенный уровень

депрессии, катастрофизации боли, снижение качества жизни [211]. Опубликованные оценки распространенности неodontогенной зубной боли, большая часть которой, вероятно, может претендовать на диагноз ПНТН, показывают, что примерно у 3-5% пациентов, проходящих эндодонтическое лечение корневого канала, развивается такая боль [212,213]. Это не отличается от оценочной распространенности ПНТН 3% после серьезной травмы, такой как перелом костей лицевого черепа [214]. В связи с этим, важность травмы не вполне ясна. Анализ 183 пациентов с поражением дистальных ветвей тройничного нерва (язычный и нижний альвеолярный нервы), которые обратились за помощью показал, что в 70% случаев определяется невропатическая боль. В этой группе преобладали женщины [192].

#### **1.4.2. Патофизиология боли при посттравматической нейропатии тройничного нерва**

Повреждение нервной системы может вызывать боль, возникающую в периферическом нерве (периферическая невропатия), в ганглии (ганглионопатия), в дорсальном корешке (радикулопатия) или в центральной нервной системе (центральная сенситизация) [202]. При ПНТН возникает повреждение дистальных (периферических) ветвей тройничного нерва. Исследования на животных показывают, что патофизиология болезненных воспалительных или травматических невропатий включает каскад реакций в нервной системе [41]. Процессы зависят от времени, переходя от периферической к центральной нервной системе. К ним относятся изменения в функциональных, биохимических и физических характеристиках нейронов и глии [215-218]. Центральная роль системы допамина и рецептора допамина D2 была продемонстрирована при боли и анальгезии в группе пациентов с невропатической болью [219]. В результате травмы нерва возникает периферическая сенсibilизация, которая развивается довольно быстро, вызывая воспаление и сенсibilизацию ноцицепторов. Этим объясняются ранние клинические признаки гипералгезии и аллодинии. После

травмы некоторые нейроны погибают. Однако другие выживают с попытками заживления, которые могут включать неорганизованное прорастание нервных волокон. В конечном итоге, формируется неврома, которая действует как эктопический центр нейрофизиологической активности и увеличивает ноцицептивный вклад. Кроме того, сообщалось об эктопической активности в клеточных телах поврежденных нейронов (дорсального корешка или тригеминального ганглия). Катализируемые воспалением волокна А $\beta$ , которые обычно передают только неболевые раздражители, претерпевают фенотипические изменения и экспрессируют субстанцию Р [220]. Таким образом, волокна А $\beta$  становятся способными вызывать болевые ощущения в ответ на периферическую стимуляцию и могут быть одним из объяснений феномена аллодинии. Исследования на животных показали, что потеря пульпы зуба в воспаленной среде приводит к нарушению в пародонтальном нервном сплетении с дезорганизованным прорастанием аксонов и образованием невромы [221, 222].

Исследования количественного сенсорного тестирования (QST) продемонстрировали множественные соматосенсорные аномалии у пациентов с ПНТН [221-225]. Однако, на сегодняшний день патогномичного соматосенсорного профиля QST у пациентов с ПНТН не существует [147,208,223]. Таким образом, QST может выявить как потерю, так и усиление соматосенсорной функции у таких пациентов [214,222,226]. При интраоральной ПНТН общепринятым клиническим результатом является то, что пациенты не знают о своих соматосенсорных нарушениях, поскольку пораженная интраоральная область может быть довольно небольшой по сравнению с пациентами с экстраоральной формой ПНТН. Исследований, посвященных фактическому картированию областей, демонстрирующих соматосенсорную дисфункцию при поражении отдельно взятого нерва не существует.

Было показано, что типичное симпатическое прорастание, наблюдаемое в поясничных корешках дорсального корешка после травмы седалищного нерва, не наблюдалось в тройничном нерве [227,228], и симпатэктомия не влияет на уровень эктопических выделений в поврежденных нейронах тройничного нерва



[229]. Кроме того, эктопическая неврома, вызванная травмой подглазничного нерва, встречается реже, чем при травме седалищного нерва [230]. В связи с этим, можно предположить, что частота клинических проявлений ПНТН, по-видимому, ниже, чем при травме спинномозговых нервов [214]. Это позволяет предположить, что тригеминальная система обладает некоторыми уникальными, но пока не до конца ясными признаками.

### 1.4.3. Диагностические критерии посттравматической нейропатии тройничного нерва

Диагностические критерии ПНТН показаны в Таблице 2 [70,71].

Таблица 2 – Диагностические критерии посттравматической нейропатии тройничного нерва

Критерии IHS для посттравматической невропатии тройничного нерва
А) Односторонняя лицевая и / или оральная боль, удовлетворяющая критерию В.
Б) История идентифицируемого травматического события в зоне иннервации тройничного нерва с клинически выраженными положительными (гипералгезия, аллодиния) и / или отрицательными (гипестезия, гипоалгезия) признаками дисфункции тройничного нерва.
В) доказательство причинно-следственной связи, продемонстрированное обоими из следующих:
1. Боль локализуется в распределении того же тройничного нерва.
2. Боль развилась в течение 3–6 месяцев после травматического события.
Г. Не подходит под другие критерии диагнозов ICHD-3.

Клинические характеристики ПНТН значительно различаются [72,208,211]. Возможно, тип и степень травмы могут влиять на характеристики ПНТН. Таким образом, клинический фенотип может включать сочетания спонтанной и вызванной боли, а также положительной и негативной сенсорной симптоматики [72,208,211,231].

Имеются описания следующих симптомов ПНТН:

1) ПНТН обычно возникает в области травмы или дистального дерматома пораженного нерва [72].

2) Сенсорная дисфункция обнаруживается при клиническом исследовании [2,208,211,231]. Однако при интраоральной форме ПНТН сенсорные нарушения не всегда обнаруживаются с помощью простого сенсорного тестирования во время осмотра. Необходимо проведение более комплексных тестов, например, количественного сенсорного тестирования (QST) [223,231].

3) Для серьезных повреждений ветви тройничного нерва возможно наличие аллодинии [192,232]. Гипералгезия и другие сенсорные изменения могут быть обнаружены также в экстратригеминальных участках. Это предполагает более обширные изменения в центральной соматосенсорной обработке [223,225].

4) Боль при ПНТН односторонняя и не пересекает среднюю линию [208, 232].

5) Боль при ПНТН умеренной или сильной интенсивности (ВАШ- 5–8). Пациенты обычно описывают ее как жгучую или стреляющую. Могут использовать и другие дескрипторы [197,210,231-234].

6) При ПНТН боль быстро переходит в разряд хронической, ежедневной. Пароксизмальной боли нет.

7) Пациенты могут жаловаться на отек (не всегда клинически подтвержденный), ощущение инородного тела, жар или ощущение холода, местное покраснение или приливы крови [192,208,236].

Отдельно хочется обсудить интраоральную форму ПНТН, которую часто трактуют как атипичную одонталгию (АО). Интраоральная форма ПНТН часто возникает в тесной временной связи с инвазивными стоматологическими процедурами [207,221,223,237,238]. Участок боли при интраоральной форме ПНТН часто хорошо локализован и может включать в себя любой зуб или место удаления, но боль может перемещаться от зуба к зубу, особенно после очередных стоматологических процедур [222]. Соматосенсорные изменения при АО были зарегистрированы в нескольких исследованиях, что указывает на то, что значительная часть этих пациентов соответствует диагнозу ПНТН в соответствии с современными критериями.

Общей особенностью пациентов с интраоральной ПНТН является то, что они многократно осмотрены разными специалистами. Пациенты получали различные виды лечения, прежде всего, фармакотерапия (антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики). В анамнезе таких пациентов повторные инвазивные процедуры, несущие большой риск обострения симптомов [208,221,236,239], в том числе, коррекция окклюзии и хирургическое вмешательство [210]. В частности, эти пациенты могут подвергаться риску прохождения ненужных стоматологических и оральных хирургических процедур в попытке устранить причину боли. Возможно, это связано с тем, что большинство стоматологов не знают о клинических проявлениях ПНТН. Ситуацию усугубляют присоединяющиеся эмоциональные нарушения, чаще в виде тревоги, депрессии, навязчивых мыслей.

Таким образом, диагностика ПНТН основана, главным образом, на клинических симптомах, которые описаны при структурных повреждениях нервов [239]. Данные анамнеза и клинические проявления должны позволить устанавливать точный диагноз. В частности, если травма задокументирована и, например, виден рубец. Описаны случаи ПНТН после инвазивных процедур в области лица (например, операция на верхнечелюстной пазухе), где нет внешних признаков перенесенной травмы. Интраоральная форма ПНТН более сложна для диагностики, так как дифференциальный диагноз должен включать, прежде всего, одонтогенную боль.

Диагностический поиск опирается на тщательный неврологический и стоматологический анамнез, клиническое внутриротовое и экстраоральное обследование и, при необходимости, дополнительные диагностические тесты. В идеале должен быть доступен неинвазивный, дешевый и безошибочный диагностический тест по золотому стандарту. Однако, стандартный эталонный диагностический тест для ПНТН еще не установлен. Ведущим остается демонстрация дисфункции тройничного нерва. В случае повреждения крупной ветви тройничного нерва с четкими болевыми и сенсорными нарушениями, которые локализуются в зоне иннервации нерва, диагноз может показаться

довольно простым. Однако, в других случаях с менее выраженными клиническими проявлениями может потребоваться обширное тестирование соматосенсорной функции, чтобы продемонстрировать поражение ветви тройничного нерва.

Таким образом, базовым остается клиническое обследование пациента на приеме врача, которое может проводиться с использованием относительно простого оборудования, основанного на тепловом (лед, пробирка с горячей водой) и механическом (укол, вата) стимулах [240,241]. Кроме того, чтобы тест мог помочь в точном различении различных болевых состояний, необходимы более систематические исследования, которые сравнивают результаты психофизиологического теста с соответствующими диагнозами.

#### **1.4.4. Нейрофизиологические методы исследования**

Нейрофизиологические тесты, такие как рефлексы ствола мозга, могут быть полезны с точки зрения демонстрации соматосенсорной дисфункции. Проводится тестирования функциональной целостности афферентов черепных нервов и эфферентных путей. Метод также используется для выявления и локализации повреждений или дисфункции рефлекторных петель или центральных систем, которые их контролируют [243]. Одним из примеров является тригемино-лицевой рефлекс моргания (мигательный рефлекс - МР), который может быть вызван лазерной, механической или электрической стимуляцией [42,244-247]. К сожалению, достоверных данных об изменении показателей мигательного рефлекса при ПНТ не существует. Скорее он является частью комплексного обследования, включающего количественное сенсорное тестирование и нейрофизиологическое исследование [224]. Исследуются и другие нейрофизиологические методы для диагностики ПНТН, такие как оценка потенциалов действия сенсорных нервов (SNAP) [248,249]. Однако, четкие критерии диагностики с использованием этого метода также не разработаны.

Таким образом, диагноз ПНТН остается, преимущественно, клиническим. Нейрофизиологические методы могут использоваться как вспомогательные.

#### **1.4.5. Лечение посттравматической невропатии тройничного нерва**

В целом, раннее начало терапии считается важным для всех видов лечения боли, чтобы избежать или уменьшить риск хронизации. Однако, мало научных доказательств в поддержку этого для ПНТН. Исследований, посвященных лечению ПНТН, крайне мало. Считается, что раннее лечение повреждения нерва должно быть направлено на борьбу с сопутствующим воспалением, которое считается одним из инициаторов невропатической боли [30]. Рекомендуется назначение глюкокортикоидов (преднизон 40–60 мг/сут, дексаметазон 12–16 мг/сут) с постепенным снижением дозы. Основанием для назначения глюкокортикоидов (ГК) были исследования на животных, в рамках которых было показано, что раннее лечение дексаметазоном снимает невропатическую боль [250]. Однако, клинических исследований, показывающих эффективность ГК при ПНТН, до сих пор нет. В случае экстраоральной ПНТН возможно применение местных анестетиков (лидокаин) или капсаицина [197], но важно избегать контакта с глазами. Несмотря на то, что 8% капсаициновый пластырь был успешно применен для лечения невропатии тройничного нерва, в настоящее время он не одобрен для применения на лице из-за очень высокой концентрации и непосредственной близости слизистой оболочки (глаз, полость рта). При интраоральной форме ПНТН исследования показывают эффективность, так называемого нейростента, то есть изготовленной на заказ мягкой шины, предназначенной для покрытия болезненной области в области, соответствующей области. Такой нейростент позволяет применять лидокаин или капсаицин или их смесь при окклюзии, не рискуя распространить препарат на остальную часть ротовой полости и глотки. Официальных рекомендаций относительно концентраций лидокаина или капсаицина для внутриротового применения в настоящее время не существует, но для капсаицина концентрация 0,1% является,

пожалуй, максимальной, чтобы избежать боли и побочных эффектов. Для лидокаина могут использоваться доступные лидокаиновые гели или кремы.

При неэффективности местного лечения могут применяться системные лекарства, используемые при периферической нейропатической боли - трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентин, прегабалин и др. противосудорожные препараты или опиоиды [251-253]. По сравнению с другими невропатическими болями, такими как постгерпетическая невралгия, болезненная диабетическая невропатия и болезненные травматические нейропатии позвоночника с частотой ответа на лекарственные средства в диапазоне 20–40%, частота ответа при ПНТН, как сообщается, ниже, около 11% [239]. Примерно каждый третий пациент отказывается от медикаментозного лечения, в основном из-за побочных эффектов [239,254]. Напротив, начальный показатель ответа для фармакологического лечения классической невралгии тройничного нерва составляет около 70–90% (90), хотя со значительными побочными эффектами [255]. Интересно то, что препараты, успешно применяемые при невралгии тройничного нерва, в основном неэффективны при ПНТН.

Различные варианты психотерапии - психологические, когнитивные поведенческие подходы и гипноз также могут быть эффективными при ПНТН [197,256].

К сожалению, существует мало исследований, оценивающих долгосрочный прогноз при ПНТН [234,239]. Интересны данные исследования, посвященного наблюдению 37 пациентов с диагнозом атипичная орофациальная боль. Симптомы заболевания этих пациентов соответствовали существующим критериям ПНТН. Последующее семилетнее наблюдение за этими пациентами показало, что в 35% случаев отмечалось общее облегчение боли. Остальные сообщили об отсутствии динамики боли и сенсорных нарушений [210].

При повреждении крупного нервного ствола может быть основанием для хирургического восстановления дефекта. Такие работы посвящены микрохирургии нижнего альвеолярного нерва. Считается, что раннее

хирургическое вмешательство обеспечивает наилучшие шансы восстановления чувствительных нарушений [256]. Однако, это инвазивное воздействие является дополнительным фактором риска развития ПНТН, усугубления имеющейся симптоматики [256]. Что касается повреждения нерва, не подходящего для хирургического восстановления, неясно, как быстро может происходить заживление и восстановление функции. Если вообще восстановление происходит. Существует мало доказательств, но клинический опыт привел к широко распространенному мнению, что это должно произойти в течение первых 12-18 месяцев. Считается, что после 1-1,5 лет надежды на самопроизвольное выздоровление, практически нет. В таких случаях дальнейшее лечение состоит в первую очередь из тщательного обучения пациента и психотерапии. Пациенту рекомендуется предоставить полную информацию о диагнозе, рассказать о том, что дальнейшие инвазивные процедуры с целью облегчения боли не будут эффективными и несут риск ухудшения состояния.

Таким образом, в виду отсутствия рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению ПНТН, в большинстве случаев заболевания применяется паллиативный подход [251,252,257,258]. Он основан на рекомендациях по управлению периферической невропатической болью [197,206,259]. Поиск новых методов терапии, прежде всего, медикаментозной, является актуальной задачей.

Таким образом, четких представлений о классификации и диагностических критериях ПНТН еще не достигнуто. Термин ПНТН был описана недавно и впервые был введен в классификацию IHS 2013 году [70]. Представления о невропатической боли также варьируются в течение последнего десятилетия [259, 260]. Эталонный стандарт для диагностики ПНТН в настоящее время отсутствует, но его следует разработать. Для этого необходимо тщательное исследование и описание клинических проявлений, возникающих при поражении каждого нерва в тригеминальной системе. Нужна разработка и апробирование диагностических тестов, которые были бы простыми и понятными в использовании врачами разных специальностей. Необходимо разработать алгоритмы диагностики,

профилактики, прогнозирования и лечения ПНТН. Однако, основной задачей является достижение консенсуса по классификации и таксономии, на которых будут основываться все последующие исследования. В перспективе исследования интра- и экстраоральной форм ПНТН должны опираться на диагностические критерии, изучать демографические, экологические, психологические и генетические данные по конкретным генотипам. В проспективных исследованиях необходимо изучать естественный анамнез ПНТН с момента травмы до заживления, возможные механизмы развития боли. Неоценимым вкладом в изучение этой проблемы станет разработка предикторов риска развития ПНТН, профилактических мер. Большую роль, безусловно, играет образование и подготовка стоматологов, хирургов. Имеется острая необходимость в эффективных безопасных методах терапии ПНТН. Это требует согласованных усилий по выявлению новых лекарственных целей на доклиническом уровне.

### **1.5. Миогенные орофациальные боли**

Миогенные орофациальные боли на современном этапе принято рассматривать в контексте височно-нижнечелюстных расстройств (ВНЧР). TMD disorders (ВНЧР) — это термин, используемый для описания ряда болевых и не болевых патологий, вовлекающих жевательные мышцы, височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) и смежные структуры. Существуют диагностические критерии для височно-нижнечелюстных расстройств (DC/TMD), опубликованные INFORM [71,75]. Тем не менее, в вопросе терминологии хронической мышечной орофациальной боли до сих пор остаются разногласия. В DC/TMD используется термин «миалгия» и «миофасциальная боль». Некоторую ясность внесла новая Международная классификация орофациальной боли (ICOP-1, 2020) [71]. Здесь в качестве общего обозначения применяется термин «миофасциальная орофациальная боль», где понятие «миофасциальный» обозначает отсутствие прямых доказательств связи боли с определенными структурами или тканями, в частности, жевательными мышцами. При



миофасциальной ОФБ (МОФБ) особую роль играют отраженные боли. Этот клинический феномен характерен как для острых, так и для хронических орофациальных мышечных болей (в этом случае боль воспринимается в месте, отдаленном от первичного ноцицептивного стимула) [57,261]. Патолофизиологическая и терапевтическая значимость отраженной боли не ясна, однако с точки зрения диагностики важно отличать отраженную боль от местной. Следовательно, все диагнозы миофасциальной боли подразделяются на подкатегории в зависимости от наличия или отсутствия отраженной боли во время пальпации. DC/TMD также включает иррадиирующую (распространяющуюся) боль, которая, в отличие от отраженной боли, остается в пределах границы анатомической структуры. В этих случаях, при необходимости могут применяться специальные критерии миофасциальной боли с иррадиацией в соответствии с DC/TMD [71,261]. Также стоит отметить, что диагностические критерии DC/TMD применимы не только к височным и собственно жевательным мышцам. Критерии выделяют эти мышцы ввиду их доступности исследованию и с учетом того, что практически у всех пациентов с болевым миофасциальным ВНЧП присутствует вовлеченность и боль в одной из них. Однако, отрицание того, что иные мышцы лица не могут быть вовлечены в патологический процесс, не имеет обоснования. В случае, если мы фиксируем внимание только на височных и собственно жевательных мышцах мы упускаем из классификации пациентов с изолированными болями в других мышцах (например, латеральной и медиальной крыловидных), что неприемлемо с клинической точки зрения [262]. Вероятно, в будущих версиях ICOP могут быть добавлены и другие орофациальные мышцы. Ключевым критерием в диагностике мышечной орофациальной боли, согласно DC/TMD, является то, как пациенты описывают боль при проведении провокационных тестов: стандартизированной пальпации и / или открывании рта, которые имеют отражение в критериях ICOP. В ряде исследований рассматривался вопрос о дополнительном динамическом/статическом тестировании комплекса жевательных мышц и ВНЧС для повышения диагностической чувствительности и специфичности. Для

получения точного результата при проведении провокационных тестов инструкции и критерии должны чётко соответствовать описаниям DC/TMD. Важное значение имеет сила и продолжительность пальпации: давление с усилием в 1 кг в течение 2 секунд, чтобы вызвать провокацию боли при пальпации, и 1 кг в течение 5 секунд, чтобы вызвать отраженную боль (или иррадиирующую). Стоит заметить, что согласно имеющимся данным, для выявления патологии сила пальпации более значима, чем ее продолжительность [263,264].

Разделение на первичные и вторичные миофасциальные боли в 3 главе ICOP-1, 2020 г. производилось в соответствии с классификацией хронических болевых состояний Международной Ассоциации Изучения Боли (IASP). При первичных болях конкретную этиологию или причину невозможно определить, т. е. они являются идиопатическими, хотя их патофизиологические механизмы могут быть известны. Вторичная боль развивается как следствие других заболеваний или выявленных причин. Основные патологии (тендинит, миозит и мышечный спазм), являющиеся причинами вторичных миофасциальных болей, приведены в расширенной таксономии TMD. Эти критерии предложены для дальнейших исследований и еще не валидизированы [265].

В 3 главе ICOP-1, 2020 г., которая посвящена миофасциальной орофациальной боли, представлены определения и диагностические критерии. В частности, указано, что под первичной миофасциальной орофациальной болью понимают боль в комплексе жевательных мышц с функциональными нарушениями или без них, не вызванная конкретной патологией.

Представлены диагностические критерии:

- А. Миофасциальная боль, отвечающая критериям В-Д
- В. Боль эпизодическая (один или несколько эпизодов) или постоянная
- С. Возникает в области нижней челюсти, височной области, ухе и / или перед ухом и соответствует обоим следующим характеристикам:
  1. подтверждается при осмотре височных мышц и/или собственно жевательной мышцы

2. вызывается одним или обоими из следующих действий:

а. пальпация височных мышц и / или собственно жевательной мышцы

б. максимальное активное или пассивное открывание рта

Д. Усиливается при движениях нижней челюстью, жевании или гиперфункции жевательных мышц (например, бруксизм)

Е. Не соответствует другому диагнозу ICOP.

Отдельно указано, что болевые эпизоды могут быть единичными или повторяющимися в течение дня, каждый продолжительностью не менее 30 минут и общей продолжительностью в течение дня не менее 2 часов. Боль может нарастать или ослабевать.

В описании вторичной миофасциальной орофациальной боли (ICOP-1, 2020) указано, что к симптоматической миофасциальной боли относят боль, которая вызвана другой патологией (воспаление, инфекция или мышечный спазм) [71].

Представлены диагностические критерии вторичной миофасциальной орофациальной боли. Они, в основном, те же, что и для первичной. Кроме того, что имеется четкая причинная связь с основным заболеванием. Конкретная патология кодируется в каждой подформе. Эти признаки можно выявить при осмотре или сборе анамнеза заболевания, в случае, если боль уже разрешилась. Доказательства причинной связи специфичны для каждой подформы. Представлены миофасциальная боль, связанная с тендинитом, миозитом, мышечным спазмом [265].

### **1.5.1. Эпидемиология и половой диморфизм височно-нижнечелюстных расстройств**

В литературе чаще всего обсуждается эпидемиология дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС). Согласно исследованиям, ДВНЧС является одним из распространенных заболеваний. Отмечается довольно высокая

представленность - около 10-15% взрослого населения в возрасте от 18 до 45 лет, 5% из них нуждаются в лечении [266-268].

Среди различных категорий ДВНЧС миогенная группа представляет наибольшую частоту (42%), за ней следуют смещение диска с редукцией (32,1%), артралгия (30%), остеоартроз (14,2%), остеоартрит (12,3%) и смещением диска без репозиции (8,6%). Эти результаты были подтверждены в недавнем мета-анализе, включавшем 21 эпидемиологическое исследование, в которых распространенность, в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями ДВНЧС, была для группы мышечных заболеваний 45,3 %, для группы смещения диска 41,1% и для группы заболеваний суставов 30,1%, соответственно [269].

По другим данным, орофациальная боль, связанная с ВНЧС (миофасциальная боль и боль в области ВНЧС) встречается от 10% до 26% в популяции, с большей представленностью у женщин [268,270]. Среди всех видов хронической боли миофасциальная орофациальная боль в структуре ВНЧС является одной из самых представленных наряду с головной болью и болью в спине. При этом является самой частой причиной хронической орофациальной боли, которая не связана со стоматологическим заболеванием [202]. Мы уже указывали на то, что женщины наиболее представлены в этой группе (в три-четыре раза чаще, чем мужчины). Исследования последних десятилетий продемонстрировали половые различия и эффекты половых гормонов в периферических и центральных механизмах орофациальной боли [271,272]. В одном из последних исследований (Hornung et al.) изучалось влияние гормонов яичников прогестерона и аллопрегнанола на ноцицепцию, усиленную эстрогеном, в модели воспаления ВНЧС. Используя полную модель воспаления ВНЧС, было обнаружено, что у самок крыс после овариэктомии наблюдается снижение ноцицептивного поведения в модели воспаления ВНЧС, а ежедневное введение бензоата эстрадиола вызывает рецидив боли в ВНЧС, которая быстро ослабляется на фоне лечения прогестероном или аллопрегнаноном. Это исследование предполагает, что введение прогестерона или его метаболита

аллопрегнанолон при снижении уровня половых гормонов может быть эффективным подходом к лечению, вызванной эстрогеном воспалительной боли в ВНЧС. Было продемонстрировано, что эстрогены играют критическую роль в патогенезе боли при ВНЧР. Помимо яичников, эстроген также может синтезироваться в нейронах головного мозга. Интересно, что острая стимуляция ноцицепторов в ВНЧС увеличивает секрецию эстрадиола в каудальном подъядре тройничного нерва в зависимости от пола [271]. Известно, что гипофизарные гормоны могут регулировать ноцицептивную передачу при различных состояниях орофациальной боли и могут способствовать возникновению зависимых от пола механизмов орофациальной боли путем интермодуляции с половыми гормонами. Таким образом, дальнейшее понимание полового диморфизма у пациентов с миофасциальной орофациальной болью поможет нам разработать селективную по полу терапию боли и оптимизировать лечение у этих пациентов [271].

### **1.5.2. Особенности клинических проявлений пациентов с височно-нижнечелюстными расстройствами**

Мы уже указывали, что височно-нижнечелюстные расстройства (ВНЧР) представляют собой заболевание опорно-двигательного аппарата, которые включают жевательные мышцы, височно-нижнечелюстные суставы (ВНЧС) и другие орофациальные анатомические структуры [273]. Типичными клиническими симптомами ВНЧР являются первичная (эпизодическая или постоянная) мышечная боль и/или звуки ВНЧС (например, щелчки, треск и крепитация) и/или ограниченные движения челюсти [274]. Этиопатогенез ВНЧР остается неясным. В целом считается, что причина ДВНЧС многофакторная, включая биомеханические, нервно-мышечные, биопсихосоциальные и биологические причины [275].

Клиническая картина миофасциальной ОФБ подробно была описана нами в рамках кандидатской диссертации, посвященной миофасциальному болевому синдрому лица [47]. Тогда же мы впервые отметили, что часть пациентов

предъявляют жалобы на чувствительные нарушения (ощущение онемения) в околоушно-жевательной области, а также повышенную чувствительность кожи лица, ушной раковины, волосистой части головы. В некоторых исследованиях последних лет мы также нашли описания этих феноменов [276, 277]. Однако, не было полного понимания какая из структур жевательного органа (жевательные мышцы, ВНЧС, зубы) обеспечивает появление этих симптомов. Некоторую ясность внесла работа W.Guo и соавторов (2010 г), посвященная исследованию модели хронической, миогенной орофациальной боли [278]. Была проведена односторонняя перевязка сухожилия передней поверхностной части собственно жевательной мышцы крысы. Эта часть мышцы представляет собой отдельную структуру, отходящую от латеральной поверхности верхней челюсти непосредственно позади шва верхней и предчелюстной мышц [279]. Лигирование собственно жевательной мышцы было выполнено двумя лигатурами из хромовой кишки через внутриротовой доступ. В результате лигирования было вызвано сдавливающее повреждение собственно жевательной мышцы. Болезненное поведение крыс оценивали путем зондирования участка кожи над жевательной мышцей специальными нитями фон Фрея. В течение первой недели у крыс на поврежденной стороне временно снижался уровень поверхностной чувствительности. Авторы объяснили это травмой, вызванной операцией. Тесты на наличие гипералгезии (оценивались раздражением кожного участка, покрывающего сухожилие мышцы) проводились через 3, 28 и 56 дней после операции. Первые признаки гипералгезии были выявлены через 28 дней, максимальные проявления отмечались через 56 дней. Таким образом, повреждение собственно жевательной мышцы привело к формированию длительной и стабильной механической аллодинии/гипералгезии [278].

Кроме того, использовался метод фос-иммунореактивной реакции (Fos-LI) для оценки активации нейронов в ядре тройничного нерва после лигирования собственно жевательной мышцы. Продукт фос-иммунореактивной реакции проявлялся в виде характерного окрашивания от светлого до темно-коричневого в клеточных ядрах. Соматотопически релевантная экспрессия белка Fos была

идентифицирована в каудальном субъядре спинномозгового сенсорного комплекса тройничного нерва. В том же регионе была обнаружена стойкая активация фосфорилирования и экспрессии белка рецептора NMDA NR1, а также повышенная экспрессия глиальных маркеров глиального фибриллярного кислого белка (астроглия) и CD11b (микроглия). В рамках этого же исследования была изучена чувствительность модели травмы собственно жевательной мышцы к препаратам, которые клинически используются в качестве обезболивающих средств. Было показано, что введение морфина (0,4–8 мг/кг, подкожно) и селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина (0,4–20 мг/кг, внутривенно), вызывали дозозависимое ослабление гипералгезии [279].

Таким образом, указанная работа показала, что лигирование собственно жевательной мышцы у крыс приводило к длительной и постоянной механической гипералгезии (аллодинии). Эта модель будет чрезвычайно полезна при изучении клинических феноменов у пациентов с хроническими миогенными орофациальными болями, а также исследовании вопросов патогенеза и лечения [279].

### **1.5.3. Лечение пациентов с височно-нижнечелюстными расстройствами**

Мы уже отмечали, что фокус этиологических теорий ВНЧР сместился с периферических факторов на центральные. Современное понимание проблемы указывает на то, что не существует прямой, четкой связи между окклюзионными факторами и признаками ВНЧР. В настоящее время естественной окклюзии зубов как фактору риска ВНЧР отводится второстепенная роль в пользу центральных факторов, например, психологических особенностей, болевой чувствительности и генетики [280]. Текущие исследования показывают, что лечение ВНЧР должно быть направлено на уменьшение боли, снижение нагрузки на жевательные мышцы и ВНЧС, восстановление функции жевания, улучшение качества жизни пациентов [13,14,16,17,281]. Недавний систематический обзор рекомендует

консервативное медикаментозное и неинвазивные методы терапии. При этом коррекция прикуса не считается ведущим методом лечения ВНЧС [280]. В контексте мультимодального подхода терапии ВНЧР предпочтительной считают шинотерапию (сплинт), физиотерапию. В случае выраженной острой или хронической боли могут быть включены фармакотерапия (в том числе ботулинотерапия) и малоинвазивные методы облегчения боли [282]. Разберем каждый из этих методов лечения.

#### Медикаментозная терапия

Обычно используемые фармакологические средства для лечения ВНЧР включают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), местные анестетики, пероральные и инъекционные кортикостероиды, внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, миорелаксанты, ботулинотерапия и антидепрессанты [283-286]. Анальгетики и кортикостероиды показаны при острой боли при ВНЧР. НПВП, местные анестетики и миорелаксанты используются как при острых, так и при хронических состояниях. Антидепрессанты обычно используются при хронической боли особенно в сочетании с головными болями напряжения [284,286]. НПВП показаны при легких и среднетяжелых острых амбулаторных состояниях. Обычно используемые НПВП включают ибупрофен и напроксен. В некоторых случаях хронического артрита можно рассмотреть возможность длительного применения НПВП, таких как ингибиторы ЦОГ-2, включая целекоксиб; однако следует принимать во внимание возможные побочные эффекты, такие как желудочно-кишечные расстройства [286]. Местные анестетики в основном используются для инъекций в миофасциальные триггерные точки в жевательных мышцах. Для внутримышечных инъекций обычно рекомендуют 1% или 2% лидокаин [287]. Практикуются интракапсулярные инъекции кортикостероидов при остром артрите, смещении диска ВНЧС без вправления, когда пероральный прием препаратов не эффективен [288]. Для инъекций в ВНЧС обычно используется триамцинолон или дексаметазон в дополнение к 2% лидокаину без адреналина. Однако, эффективность этих инъекций ставится под сомнение. В исследованиях



на животных было высказано предположение, что инъекции стероидов в полость ВНЧС могут повышать активность остеокластов [289]. Инъекции гиалуроновой кислоты показывают хороший результат при остеоартрозе коленного сустава. Однако результаты лечения введения гиалуроновой кислоты в полость ВНЧС неубедительны и требуют дополнительных исследований [290, 291].

Миорелаксанты (толперизон, баклофен) могут быть назначены при выраженном мышечном компоненте боли, связанном с нарушениями ВНЧС [292]. Среди антидепрессантов наилучшую эффективность показали трициклические, такие как amitриптилин. В последние годы исследуется действие дулоксетина. Однако, по этому поводу недостаточно информации [293].

#### Окклюзионные шины

Окклюзионные шины (ОШ) являются наиболее популярным методом лечения ВНЧР. Исследователи описали различные типы окклюзионных шин с различными конструкциями, показаниями и функциями [281]. Тем не менее, наиболее распространенной конструкцией является стабилизирующая шина с полной дугой и плоской поверхностью верхней челюсти. Окклюзионная шинотерапия может обеспечить окклюзию с центральным соотношением, устранить задние интерференции, обеспечить переднее ведение на передних зубах, снизить нервно-мышечную активность и установить стабильные окклюзионные отношения с равномерными контактами зубов по всей зубной дуге. Механизм действия окклюзионных шин мало изучен [294]. Наиболее эффективными ОШ зарекомендовали себя среди пациентов с миогенными орофациальными болями ВНЧР (по классификации DC/ВНЧС).

#### Ботулинотерапия

Ботулинический токсин типа А является эффективным методом терапии в виду своего миорелаксирующего эффекта. Вводится в жевательные мышцы (собственно жевательные, височные и латеральные крыловидные). Кроме того, описаны и используется обезболивающий эффект ботулотоксина. Исследования, демонстрирующие эффективность ботулинического токсина типа А при мышечных расстройствах, связанных с ВНЧС, ограничены [13-17,295,296]. Тем

не менее, существуют данные о преимуществах использования низких концентраций ботулотоксина и больших объемов инъекций в несколько (10-20) мышечных участков у таких пациентов [15-18,297]. Лечение рецидивирующего вывиха ВНЧС с помощью ботулотоксина, как правило, проводилось с использованием электромиографического мониторинга для точной инъекции в мышечное брюшко. Введение ботулотоксина А в билатеральную латеральную крыловидную мышцу показало, что повторного вывиха ВНЧС можно избежать на срок до шести месяцев [298].

Мы нашли только одно рандомизированное клиническое исследование, касающееся миогенной орофациальной боли. В исследовании сравнивали использование низкочастотного лазера и ботулинического токсина типа А в терапии миофасциальной боли. Оценки регистрировались с помощью ВАШ и цифрового калибратора. Оба исследованных метода лечения эффективно уменьшали боль, но эффект низкоинтенсивного лазера был выше, чем у ботулотоксина. Ни один из методов лечения не показал статистически значимого улучшения открывания рта [299]. Остальные работы, в том числе, наши, являются пилотными [13,16,17].

К сожалению, до сих пор не существует стандартизированных протоколов ботулинотерапии миогенной орофациальной боли и бруксизма. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований и отсутствие одобрения FDA для лечения миогенных ОФБ, появляется все больше данных, которые показывают, что ботулинический токсин является безопасным методом лечения [300].

#### Физиотерапия

Физиотерапия важна для восстановления нормальной функции ВНЧС, жевательных и шейных мышц, а также улучшения функции жевания [19,283,301].

Было доказано, что если пациенту рекомендовать накладывать влажные теплые или холодные компрессы, или чередовать оба метода, то отмечается заметное улучшение самочувствия [283,301]. Считается, что это стимулирует обезболивание и расслабление и может улучшить двигательную активность

ВНЧС [280, 298]. Имеются данные об эффективности чрескожной электрической стимуляции на область нижней порции собственно жевательной мышцы [302], а также методики с использованием биологической обратной связи (в контексте когнитивно-поведенческой психотерапии), чтобы научить пациента управлять чрезмерной активностью жевательных мышц (при бруксизме) [303,304]. Однако, наибольший интерес в литературе последних лет вызывает лазеротерапия миогенных ОФБ. Низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT) была внедрена в начале 1960-х годов как метод, уменьшающий боль и воспаление и ускоряющий заживление в тканях-мишенях с биомодулирующим действием на ткани. Большое внимание уделяется его использованию для уменьшения боли и улучшения функции у пациентов с ДВНЧС. Лазер изменяет клеточные функции, нарушая межклеточную связь. Лазерный свет влияет на митохондриальную дыхательную цепь, повышая активность определенных ферментов, таких как цитохромоксидаза и аденозинтрифосфатаза (АТФ). Он также улучшает выработку коллагена и проколлагена и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и может усиливать пролиферацию клеток. Работы исследователей последних лет показывают, лазеротерапия является высокоэффективным неинвазивным методом лечения пациентов с миогенным ВНЧС. Однако, истинная ее эффективность остается спорной [305].

#### Хирургическое лечение

Вокруг хирургии ВНЧС идут активные дебаты. Большинство исследователей приходят к выводу, что к хирургическим методам лечения нужно прибегать в самых крайних случаях, когда использован весь арсенал имеющихся способов [61]. Используют несколько видов хирургического лечения. Артроцентез — это консервативное лечение, включающее внутрисуставной лаваж с введением кортикостероидов, который полезен при наличии внутрисуставных ограничений движения, например, при смещении диска без вправления [306].

Артроскопия — закрытая хирургическая процедура, позволяющая непосредственно проводить диагностику структур ВНЧС [307].

Артротомия — открытая хирургическая процедура, во время которой возможно модифицировать анатомию сустава, в том числе, полная или частичная реконструкция, или эндопротезирование ВНЧС [308]. Однако, практика показывает, открытый доступ при проведении операции на ВНЧС чреват тяжелыми осложнениями в виде хронического болевого синдрома, контрактуры сустава [306-309]. Поэтому при выборе хирургических методов лечения, предпочтение следует отдавать эндоскопическим методам.

Таким образом, миогенные орофациальные боли являются частью ВНЧР. В патологический процесс могут вовлекаться не только собственно жевательная, височная мышцы, но и латеральная, медиальная крыловидные мышцы, а также мимические и шейные мышцы. Возможно наличие отраженных болей, что значительно усугубляет клинические проявления заболевания. Сенсорные расстройства (отрицательные и положительные) в области лица, головы, шеи, вероятно, являются следствием поражения жевательных мышц. Это требует детального исследования клинических проявлений миогенного компонента ВНЧР, в частности проведения анализа нейропатических симптомов в структуре болевого синдрома. Разработка единого протокола лечения требует совместного исследования неврологов и стоматологов.

Таким образом, дальнейшие успехи в изучении миогенных ОФБ могут быть связаны с углублением знаний о личностных особенностях пациентов, уточнением клиники заболевания, в том числе, сенсорных нарушений, разработкой инструментальных критериев его диагностики и на основании этих данных - оптимизацией патогенетически обоснованных методов лекарственной и нелекарственной терапии. Решению этих задач и посвящены следующие главы диссертации.

## **1.6. Заключение**

ОФБ – группа сложных дезадаптирующих расстройств, которые трудно поддаются диагностике и лечению. Тщательное изучение данных анамнеза,

клинических проявлений, состояния ноцицептивных систем позволит уточнить механизмы патогенеза нейрогенных и миогенных ОФБ. Разработка протокола нейросенсорной экспертизы орофациальной области, детальное описание клинической картины, исследование нейрофизиологических показателей поможет более точно диагностировать ОФБ и оптимизировать подходы к терапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Материал исследования

Обследованы пациенты, обратившиеся амбулаторно за специализированной медицинской помощью к неврологу в «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии» (г. Москва).

На первом этапе было проведено исследование, целью которого было уточнение представленности орофациальных болей (ОФБ) на специализированном неврологическом приеме. С этой целью был проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с болью в лице и полости рта (298 - женщины, 202 - мужчины, средний возраст  $52,4 \pm 7,6$  лет).

На втором этапе были обследованы 545 пациентов: 250 человек с посттравматической нейропатией тройничного нерва, 90 человек с тригеминальной невралгией, 205 человек с миофасциальной орофациальной болью. Эти пациенты составили основную группу. Нейрофизиологические исследования проводились на базе Межклинического отделения функциональной диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет).

Критерии включения:

1. Диагнозы тригеминальная невралгия, посттравматическая нейропатия тройничного нерва, миофасциальная орофациальная боль устанавливались в соответствии с критериями Международной классификации орофациальной боли (ICOP-1, 2020).
2. Письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возрастной период от 18 до 80 лет.
4. Для пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва обязателен факт возникновения заболевания во время или после проведения манипуляций в области лица или полости рта.

5. Стабильное состояние здоровья пациента (отсутствие острой патологии или обострения хронических соматических или инфекционных заболеваний).

6. Способность пациента выполнять инструкции и необходимые действия для участника исследования.

7. Применение пациентом препарата с целью обезболивания в стабильной дозировке больше или равно 4 неделям до визита 1.

Критерии невключения:

1. Возраст до 18 лет и старше 80 лет.

2. Беременность, кормление грудью.

3. Выраженные когнитивные нарушения (деменция).

4. Алкоголизм, наркомания.

5. Установленный диагноз психического расстройства, нарушающий оценку пациентом болевого синдрома, чувствительных нарушений, эмоциональных переживаний; затрудняющий выполнение анкетного тестирования.

6. Для пациентов с миофасциальной орофациальной болью наличие установленного аутоиммунного заболевания (РА, анкилозирующий спондилоартрит, СКВ и др.).

7. Онкологические заболевания; химиотерапия и/или лучевая терапия на момент исследования или в анамнезе.

8. Повышенная чувствительность к лекарственным препаратам, применяемых в исследовании.

9. Участие пациента в других исследованиях на момент первого визита.

10. Инъекции препаратов ботулотоксина типа А в течение менее или равно 6 месяцам до визита 1.

Критерии исключения:

1. Добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2. Нерегулярное посещение врача для проведения контрольных исследований.
3. Несоблюдение пациентом врачебных рекомендаций.
4. Инъекции ботулотоксина типа А по другим показаниям (помимо ОФБ) в период настоящего исследования.
5. Применение новых лекарственных и нелекарственных методов лечения, способных изменять течение ОФБ в период настоящего исследования.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Протокол № 16-20 заседания Локального комитета по этике от 10.06.2020 г. Каждый пациент подписывал Информированное согласие на участие в исследованиях до сбора данных.

В соответствие с целью и задачами исследования, основная группа была разделена на подгруппы нейрогенной ОФБ (n=455) и миогенной ОФБ (n=205). В подгруппе нейрогенной ОФБ медиана возраста пациентов составила 48 [24;50] лет (минимум 18 лет, максимум 80 лет); соотношение мужчин и женщин 1:2. В подгруппе миогенной ОФБ медиана возраста пациентов составила 39 [31; 51] лет (минимум 19 лет, максимум 55 лет); соотношение мужчин и женщин 1:2.

Группу сравнения составили 32 человека с поражением тригеминальной системы на других анатомических уровнях, подтвержденным клиническим и нейровизуализационным обследованиями, но не имеющих ОФБ в качестве ведущей жалобы.

Группа контроля из 60 добровольцев, не имеющих ОФБ и/или головных болей, была обследована с целью набора нормативных показателей нейрофизиологического тестирования и дальнейшего их сравнения с данными пациентов с ОФБ. Всего под нашим наблюдением находились 637 человек. Статистически значимых различий между группами нейрогенной ОФБ, миогенной ОФБ, группой сравнения и группой контроля по возрасту и полу выявлено не было (Таблица 3).



Таблица 3 – Основные характеристики исследованных групп

Признак	Группа Нейрогенной ОФБ	Группа Миогенной ОФБ	Группа Сравнения	Группа Контроля	Всего
Количество участников	340	205	32	60	637
Возраст (лет) Me (min-max) [25; 75%]	48 (18-80) [24; 50]	39 (19-55) [31; 51]	52 (24-68) [30; 55]	49 (21-57) [27; 60]	–
Женщины, n (%)	240 (70,5%)	123 (60%)	20 (62,5%)	42 (70%)	425 (66,7%)
Мужчины, n (%)	100 (29,4%)	82 (40%)	12 (37,5%)	18 (30%)	212 (33,3%)

Группа нейрогенных ОФБ по структуре и частоте представленности нозологий оказалась неоднородной (подробно см. 3.1). Поэтому в качестве модельных заболеваний для дальнейшего подробного клинико-нейрофизиологического изучения нейрогенных механизмов ОФБ были выбраны две самые частые формы с типичными клиническими проявлениями: посттравматическая нейропатия тройничного нерва (ПНТН) и тригеминальная невралгия (ТН) (Таблица 4).

Подгруппа миогенных ОФБ была однородна и, соответственно, представлена одной нозологией - миофасциальной ОФБ (МОФБ).

Распределение пациентов в подгруппах нейрогенной и миогенной ОФБ по численности, возрасту, длительности заболевания и по полу представлены в Таблице 4

Таблица 4 – Нозологическая структура и общая характеристика групп нейрогенной и миогенной орофациальной боли

Признак	Группа нейрогенной ОФБ			Группа миогенной ОФБ
	ПНТН	ТН	Другие*	Миофасциальная ОФБ
Число пациентов	250	90	105	205
Женщины, n (%)	182 (73%)	58 (65%)		123 (60%)
Мужчины, n (%)	68 (27%)	32 (35%)		85 (40%)
Возраст (число лет) Me (min-max) [25; 75%]	40	65		41
Длительность болезни на момент включения в исследование (число лет) Me (min-max) [25; 75%]	5 мес. (0-360)	24 мес (0-580)		8 мес. (0-420)

Примечание – \* дентоальвеолярная боль (хронический пульпит, периодонтит), постгерпетическая невралгия, невралгия/ невропатия языкоглоточного нерва по IСOP-1 (2020)

Таким образом, в подгруппу нейрогенной ОФБ вошли 250 пациентов с ПНТН (медиана возраста 40 лет; соотношение мужчин и женщин 1:2; медиана длительности болезни 5 мес.) и 90 пациентов с ТН (медиана возраста 65 лет; соотношение мужчин и женщин 1:2,8; медиана длительности болезни 24 мес). Подгруппу миогенной ОФБ составили 205 пациентов с МОФБ (медиана возраста 41 год; соотношение мужчин и женщин 1:2,5; медиана длительности болезни 8 мес).

Все этапы исследовательской работы соответствовали этическими стандартами Хельсинской декларации. Каждый пациент подписывал Информированное согласие на участие в исследовании до сбора данных. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова (Протокол № 16-20 заседания Локального комитета по этике от 10.06.2020г.).

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинико-неврологическое исследование**

Каждый пациент был обследован с проведением клинического обследования с детализацией жалоб, данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Отмечались субъективные характеристики болевого синдрома (характер, интенсивность, продолжительность боли), а также различных чувствительных нарушений. У пациентов с ПНТН уточнялись дата и вид врачебной манипуляции, после которой развилось заболевание. Объективное неврологическое тестирование включало, помимо стандартного осмотра, подробное исследование чувствительных нарушений в области лица и полости рта (нейросенсорная экспертиза орофациальной области).

Для стандартизации обследования пациентов с ОФБ был разработан алгоритм выявления субъективных и объективных признаков повреждения сенсорных нервов и жевательных мышц.

Оценивались отрицательные и положительные сенсорные симптомы. Отрицательными считались: 1) гипоалгезия, 2) тактильная гипестезия, 3) термгипестезия, 4) батигипестезия, 5) топгипестезия, 6) графгипестезия, 7) тест на чувствительность наличия ватного валика за щекой. Положительными считались стимулзависимые сенсорные феномены: 1) динамическая гипералгезия на укол иглой, 2) механическая гипералгезия (аллодиния), 3) холодовая и тепловая гипералгезия, 4) статическая гипералгезия, а также парестезии.

Исследование стимулзависимых болевых феноменов

Обследование включало выявление и оценку степени выраженности шести симптомов, а также теста на наличие травматической невромы.

1. Динамическая гипералгезия на укол иглой - повышенная чувствительность на укол иглой в пораженном сегменте кожи или слизистой ротовой полости;

2. Термгипералгезия - усиление боли в пораженном участке кожи или слизистой ротовой полости после прикладывания пробирок с горячей или холодной водой;

3. Аллодиния - возникновение боли в ответ на прикосновение ватным диском к коже лица или слизистой ротовой полости;

4. Статическая гипералгезия - появление боли при надавливании пальцем на участок кожи лица или слизистой ротовой полости;

5. Полиэстезии - восприятие одиночного стимула от прикосновения острым концом зубочистки как множественного болевого;

6. Аллоэстезии - одиночное раздражение острым концом зубочистки кожи лица или слизистой полости рта воспринимается как боль, нанесенная на другом участке, не в том месте, где проводилось прикосновение;

7. «Взвинченная» боль - боль в ответ на повторные уколы;

8. Дополнительно при исследовании стимулзависимых болевых феноменов использовали тест на наличие травматической невромы у пациентов с предполагаемым поражением язычного нерва [172]. В ответ на давление пальцем исследователя в область предполагаемой травмы на медиальной поверхности нижней челюсти возникало усиление боли вдоль боковой поверхности языка. Это симптом интерпретировался как вызванный травматической невромой.

#### Исследование поверхностной чувствительности

1. Гипоалгезия - пониженная болевая чувствительность на укол иглой (легкое прикосновение с минимальным воздействием на кожу лица или слизистую ротовой полости острым концом зубочистки, либо заостренного конца зубного зонда.

2. Тактильная гипестезия - пониженная тактильная чувствительность, выявляемая при минимальном давлении при помощи заостренного или тупого концов зубного зонда, которыми попеременно осторожно касались области

исследования. Пациент должен был различать ощущения от прикосновения – острое или тупое.

3. Термгипестезия - пониженная чувствительность к температурным стимулам, которая оценивалась по способности пациента распознавать тепло и холод. Выявлялась с помощью пробирок с горячей (45-50° С) и холодной (5-10° С)

При исследовании поверхностной чувствительности (Приложение А, Таблица А1) пациентов просили оценить общий уровень восприятия ощущений (субъективный рейтинг) по шкале оценок в диапазоне от 0 до 3 баллов:

0 – отсутствие ощущения;

1 – восприятие на уровне осязания, но без детальной характеристики, способности различать детали – острый/тупой, теплый/холодный, чувство локализации прикосновения, чувство направления движения;

2 – восприятие со способностью различать детали, но менее ясно, чем обычно;

3 – нормальное восприятие.

Проводилось сравнение ощущений в зоне поражения (на стороне боли) с неповрежденной (условно здоровой/безболевогой стороной).

Исследование глубокой чувствительности

Данный этап завершал исследование чувствительности у пациентов с ОФБ и состоял из выявления и оценки степени выраженности следующих трех симптомов (Приложение А, Таблица А2).

1. Батигипестезия - распознававшие направления (вперед, назад, к середине, в сторону) перемещения кожной складки или складки слизистой полости рта в зоне внутренней поверхности щеки, вызванное аккуратным движением деревянного шпателя. Сначала тестировали здоровую сторону, где движение распознавалось мгновенно. Затем пораженную (болевогой) сторону для выявления снижения (батигипестезия) или отсутствия (батигипестезия) чувствительности.

2. Топестезия (чувство локализации) – точное определение места воздействия стимула на коже лица (например, «около губы», «около подбородка»,

«в середине» при поражении нижнего альвеолярного нерва) и полости рта («сзади», «посередине» и «около кончика» языка при поражении язычного нерва). Сначала тестировали здоровую (безболевою) сторону, затем пораженную (болевою) сторону.

3. Графестезия (двумерно-пространственное чувство) – распознавание различных геометрических фигур (круг, треугольник, крестик) на коже лица, внутренней поверхности щеки, слизистой верхней и нижней челюсти, которые рисовали деревянным шпателем. Тестирование начиналось на здоровой стороне, затем проводилось на здоровой.

4. Дополнительно при исследовании глубокой чувствительности использовали тест с ватным валиком за щекой. Оценивалась способность ощущать за щекой инородный предмет, в качестве которого применяли маленький (1/3 от стандартного размера) ватный валик, используемый в стоматологии. При исследовании глубокой чувствительности пациентов просили оценить уровень восприятия ощущений по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов обозначает полную потерю чувствительности, 1 балл – умеренное снижение (пациент ошибается более 50%), 2 балла – легкое снижение (пациент ошибается менее 50%), 3 балла - нормальное восприятие (отсутствие нарушений глубокой чувствительности).

#### Оценка состояния жевательных мышц

Заключительным этапом алгоритма исследования пациентов с ОФБ была оценка состояния жевательных мышц. Методом бимануальной пальпации определяли тонус жевательных мышц (собственно жевательная мышца, височная, латеральная и медиальная крыловидные мышцы с обеих сторон), наличие и степень гипертрофии этих мышц, а также наличие миофасциальных триггерных точек (Рисунок 1). Также проводилась пальпация зоны ВНЧС.



Рисунок 1 – Пальпация жевательных мышц

Отдельно оценивали ширину открывания рта с целью выявления ограничения объема активных движений в ВНЧС (Рисунок 2); наличие «хруста», «щелчков» и возможного смещения головки ВНЧС при движениях нижней челюсти (открывание, закрывание рта).



Рисунок 2 – Оценка ширины открывания рта

### **2.2.2. Тестирование с применением анкет**

Были использованы 7 шкал и анкет.

## Оценка болевого синдрома

### Визуальная аналоговая шкала / (Visual Analogue Scale/ VAS) [3].

Болевой синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) - 10-балльная градация, в которой 0 баллов – «нет боли», 10 баллов – «нестерпимая боль» [Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974].

Диагностический опросник нейропатической боли DN4 [Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E., 2005]. Опросник состоит из двух частей: первая часть из семи вопросов заполняется на основании опроса пациента, вторая часть из трех вопросов – на основании клинического осмотра. Первая часть позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы. Вторая часть дает возможность врачу выявить аллодинию и негативные сенсорные симптомы. В том случае, если сумма баллов составляет  $>4$ , это означает высокую вероятность наличия у пациента невротической боли.

Опросник PainDETECT [Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T., 2006]. Опросник предназначен для заполнения пациентом, но последующий подсчет баллов осуществляет врач. Опросник состоит из картинки-схемы распределения болевых расстройств, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и анкеты, направленной на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли. При помощи рисунка оценивается характер течения боли: постоянный, приступообразный, постоянный с приступами и т.д. Если сумма баллов составляет от 19 до 38, то результат тестирования считается положительным, т.е. существует высокая вероятность наличия у пациента нейропатической боли. При сумме баллов от 0 до 12 результат тестирования считается отрицательным, при сумме баллов от 13 до 18 результат следует рассматривать как неопределенный.

Анкета Ван Корффа для оценки степени выраженности хронического болевого синдрома [Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF., 1992].



С помощью шкалы можно разделить хронический болевой синдром на классы нетрудоспособности и определить степень инвалидизации пациентов. Используется интегративный показатель (выражается в баллах), с учетом интенсивности боли, степени социальной дезадаптации.

Оценка результатов анкетирования по шкале Ван-Корффа производится следующим образом:

- Интенсивность боли: средний балл от 0 до 100 по результатам ответов на 1,2,3 вопросы. Средний балл = (интенсивность боли в настоящий момент + самая интенсивная боль + средняя интенсивность болей)  $\times 10 / 3$ ;

- Степень дезадаптации: средний балл от 0 до 100 по результатам ответов на 5,6,7 вопросы. Средний балл = (ежедневная активность + социальная активность + трудоспособность)  $\times 10 / 3$ ;

- Уровень дезадаптации: сумма степени дезадаптации и дней нетрудоспособности (в баллах) вычисляется по таблице;

Класс нетрудоспособности в соответствии с интенсивностью и уровнем дезадаптации, устанавливаются в соответствии с таблицей (5 классов: от нулевого класса до четвертого класса).

Анкета применялась только в группе миофасциальной ОФБ.

Выявление и оценка эмоционально-аффективных нарушений

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), оценивающая наиболее значимые симптомы депрессии и их выраженность у пациентов за последние несколько дней [Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J., 1961]. Учитывается суммарный балл в диапазоне от 0 до 63 баллов. Результат 0-9 баллов говорит об отсутствии симптомов депрессии, 10-15 баллов соответствуют легкой депрессии, 16-19 баллов - умеренной депрессии, 20-29 баллов свидетельствуют о выраженной депрессии, результат 30-36 баллов говорит о тяжелой депрессии.

Тест Спилбергера-Ханина, использовался для оценки реактивной и личностной тревожности [Ханин Ю.П. 1976]. Учитывается суммарный балл, который соответствует следующим уровням тревоги: низкий уровень – до 30

баллов, средний уровень - 31-44 балла, высокий уровень тревоги - более 45 баллов.

Оценка уровня катастрофизации боли для определения уровня отрицательной эмоциональной окраски боли [Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J., 1995]. Опросник состоит из 13 утверждений, которые представляют различные эмоции, мысли и отношение пациентов к своей боли. Оцениваются по шкале от 0 до 4 баллов, где 0 баллов - позиция «никогда», 1 балл – «редко», 2 балла – «иногда», 3 балла – «часто», 4 балла – «всегда». Пациент отвечает на вопросы, отмечает наиболее подходящую оценку каждого утверждения, которая совпадает с его представлениями о боли. После суммирования баллов получается показатель, который отражает уровень катастрофизации. Оценка результатов теста: 0-14 баллов - низкий уровень катастрофизации боли; 15-24 баллов - средний уровень;  $\geq 25$  баллов - высокий уровень катастрофизации.

### **2.2.3. Нейрофизиологические методы исследования**

Нейрофизиологические исследования проводились на базе Межклинического отделения функциональной диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет).

Мигательный рефлекс при стимуляции надглазничного (*n. supraorbitalis*) нерва.

Исследование проводилось на аппарате Синапсис (НПФ «Нейротех», Россия). Для регистрации произвольной ЭМГ-активности круговых мышц глаз и для записи рефлекторных ответов этих же мышц использовали поверхностные круглые электроды (диаметром 6 мм). Отрицательный электрод (катод) укрепляли на нижнем веке по центру глаза, а положительный электрод (анод) — устанавливали на край угла глазницы. Отводящие электроды располагали одинаковым способом на обоих глазах. Крепление электродов к коже проводили тщательно путем фиксации лейкопластырем, предварительно обработав электроды этиловым спиртом с последующим нанесением на них токопроводной

пасты. ЭМГ-потенциалы круговых мышц глаз усиливали в полосе пропускания частот 20—10 000 Гц (при записи произвольной ЭМГ) и в диапазоне 5—10 000 Гц (при записи мигательного рефлекса). Поскольку отмечали появление большого артефакта стимуляции, то возникала необходимость несколько изменять полосу частот снизу (от 5 до 20 Гц), чтобы уменьшить величину артефакта стимуляции. Заземляющий электрод крепили на лбу.

Проводилась стимуляция лобных афферентов надглазничного нерва. Параметры стимуляции: длительность импульса 0,1 - 1 мс, сила тока до 5-15 мА, частота от 0,1 Гц до 0,4 Гц. Регистрировали реакцию *m. orbicularis oculi* с обеих сторон. Электрическая стимуляция надглазничного нерва вызывает тройнично-лицевой рефлекс, который состоит из раннего компонента R1 на ипсилатеральной стороне с латентностью начала 11 мс и двух двусторонних компонентов, R2 (33 мс) и R3 (84 мс) [6,42] (Рисунок 3). Мы проверили латентность раннего R1 компонента, двусторонних поздних компонентов (ипсилатеральный R2, контрлатеральный R2'), а также раздражающего компонента R3 и частоту встречаемости компонента R3. Были исследованы самые короткие латентные периоды двусторонних поздних полигамных компонентов R2 и R2', а также позднего ипсилатерального ирритативного компонента R3 и отмечена частота возникновения компонента R3 в десяти последовательных стимуляциях.

Таким образом, при записи рефлекторных компонентов мигательного рефлекса круговых мышц глаз в ответ на стимуляцию надглазничных нервов измеряли: латентности возникновения R1- и R2-компонентов от начала артефакта стимуляции до начального четкого отклонения потенциала; амплитуду R1-компонента от пика до пика; площадь общего спектра мощности ЭМГ-разряда, составляющего R2-компонент; длительность R2-компонента; латентность R3-компонента, если он возникал. Результаты для трех групп пациентов сравнивали с результатами здоровой контрольной группы.

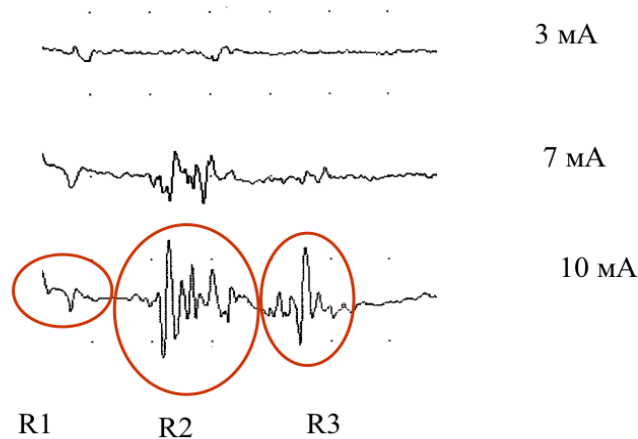


Рисунок 3 – Мигательный рефлекс (компоненты)

### Мигательный рефлекс при стимуляции подбородочного нерва (*n. mentalis*)

Стимуляцию подбородочного нерва использовали, прежде всего, с целью диагностики поражения нижнего альвеолярного нерва (V3), который, в отличие от нервов в подразделении V1 и V2 представляет из себя магистральный ствол, расположенный в отдельном костном канале. Периферическим звеном нерва является подбородочный нерв. Поэтому исследование МР со стимуляцией подбородочного нерва (МР ПН) было значимым, прежде всего, для объективной диагностики посттравматической нейропатии нижнего альвеолярного нерва [43,53-56].

Исследование проводилось на аппарате Синапсис (НПФ «Нейротех», Россия). Мигательный рефлекс записывался поверхностным электродом, помещенным на круговую мышцу глаза билатерально. Регистрировалось сокращение мышц в ответ на электростимуляцию ветвей тройничного нерва. Интенсивность стимуляции постепенно увеличивали с 3-5 мА до 10-20 мА и добивались стабильного ответа. Для избежания эффекта привыкания при стимуляции подбородочного нерва использовали более длительный стимул (0,2 мс). Для стимуляции надглазничного нерва обычно используется стимул 0,1 мс. Латентность измеряли от стимульного артефакта до появления компонентов R1,

R2, R2' с обеих сторон. Из восьми ответов для дальнейшего анализа были отобраны те, которые имели наименьшие задержки компонентов R2 (ипсилатерально) и R2' (контралатерально) с обеих сторон. Были вычислены различия в задержке этих самых коротких компонентов R2 и R2' между болевой и безболевой сторонами. При анализе данных использовались минимальные латентности компонентов R2 и R2' с обеих сторон, разность этих латентностей по сторонам и размах амплитуды.

При регистрации и анализе компонентов мигательного рефлекса учитывается, что латентность R1 в большей степени зависит от периферической проводимости по тройничному и лицевому нервам, чем от внутриаксиальной синаптической связи в межнейронной цепи [6,42,43]. Наоборот, латентность R2 более зависима от интернейронной синаптической проводимости, чем от времени периферической нервной проводимости. Поэтому задержка в латентности R1-компонента наблюдается преимущественно при поражениях, вовлекающих периферические нервы, а задержка в латентности R2-компонента проявляется при поражениях, вовлекающих тригеминальный комплекс на уровне ствола мозга [6, 42,43]. Таким образом, увеличение времени рефлекторного ответа по одной из ветвей тройничного нерва свидетельствует о ее поражении, а увеличение времен ответа по всем трем ветвям о поражении его ядра или узла [6,42,43,53-56].

Экстероцептивная супрессия произвольной активности жевательных мышц

Для оценки состояния ингибирующих, антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга были изучены закономерности реализации длиннолатентного рефлекса с помощью экстероцептивной супрессии жевательных мышц.

Для регистрации методов стимуляционной ЭМГ использовались прямоугольные импульсы длительностью 1,0 мс и частотой, не превышающей 0,1 Гц, генерируемые стимулятором прибора ЭМГ СТ-01. Стимулирующий биполярный электрод имел диаметры фетровых прокладок - 5 мм. и расстояние между центрами - 25 мм. Стимуляция проводилась в режиме полутора порогов для М-ответа соответственно изучаемых мышц. Электрическая стимуляция

проводилась в области прохождения II ветви тройничного нерва (fossa canina) одиночным прямоугольным импульсом при сжатии челюстей, что выражалось в появлении двух периодов рефлекторного торможения произвольной активности в жевательной и височной мышцах (соответственно ES-1 и ES-2). Исследование проводилось на аппарате Синапсис (НПФ «Нейротех», Россия).

#### Тригеминальные вызванные потенциалы

Исследование проводилось на приборе «Basis EPM» компании OTE BIOMEDICA. Для прибора предварительно были получены нормативные показатели. Стимулировали нижний альвеолярный нерв (V3) в области его выхода из подбородочного отверстия с помощью импульсов постоянного электрического тока длительностью 0,1 мс, подаваемых через обычные чашечковые электроды, которые прикрепляли липкой лентой к подбородку на расстоянии 0,7-1,0 см друг от друга. Для коротколатентных ТВП регистрирующий электрод помещали на скальпе в области проекции лица, референтный в области Fz. Интенсивность стимула устанавливали на уровне среднего значения между порогами первичного и болевого ощущений (обычно 25-30 В), частоту стимуляции 2-3 Гц с равными интервалами. Использовали эпоху анализа 100 мс в полосе пропускания усилителя 5-2000 Гц. Процедура регистрации предусматривала регистрацию предусматривала получение 4-х ответов, состоящих из 100-150 усреднений каждый, в середине исследования меняли полярность стимулирующих электродов с целью погашения артефакта от стимула. Устойчивая воспроизводимость кривых служила критерием достоверности результатов. Полученные ответы суммировали. Запись длиннолатентных ТВП проводили по двум каналам с активными электродами в проекционной зоне и vertex соответственно. Оба электрода были связаны с ушным референтом. Измеряли амплитуду и латентные периоды наиболее стабильных компонентов ТВП. Во время регистрации ТВП пациенты находились в состоянии бодрствования с закрытыми глазами в удобном кресле).

#### **2.2.4. Методы статистического анализа**

Для статистической обработки материала использована программа Statistica-13.3 (StatSoft Inc). Проверка нормальности распределения показателей (клинических, анкетных и нейрофизиологических) проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Критерий Стьюдента использовался для сравнения связанных совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению. Критерий хи-квадрат был применен для непараметрического тестирования частот. Тест знака (sign test) был применен к биномиальным распределениям. Т-критерий Вилкоксона использовался, когда выборки не подчинялись нормальному распределению. Для сравнения дисперсий не связанных совокупностей применялся U-тест Манна-Уитни. Метод прямой корреляционной связи использовался для выявления зависимости от типа переменных. Проводился подсчет коэффициента корреляции ( $r$ ) для сравнения количественных переменных после проверки групп на подчинение нормальному распределению (по критериям Колмогорова-Смирнова или Пирсона). Для определения линейной связи между не количественными переменными, а также количественными переменными, не подчиняющимися нормальному распределению использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ).

#### **2.3. Схема проведения исследования**

На первом этапе проводился ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов, обратившихся с жалобами на боль в области лица/полости рта.

На втором этапе осуществлялся отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. Проведены клиничко-неврологические, анкетные и нейрофизиологические методы исследования.

Продолжительность участия в исследовании для пациентов основной группы составила 3 месяца. В время 1 визита проводились клиничко-неврологическое, анкетные исследования, во время 2 визита -

нейрофизиологические исследования. Пациенты группы сравнения и участники контрольных групп были обследованы однократно (Рисунок 4).

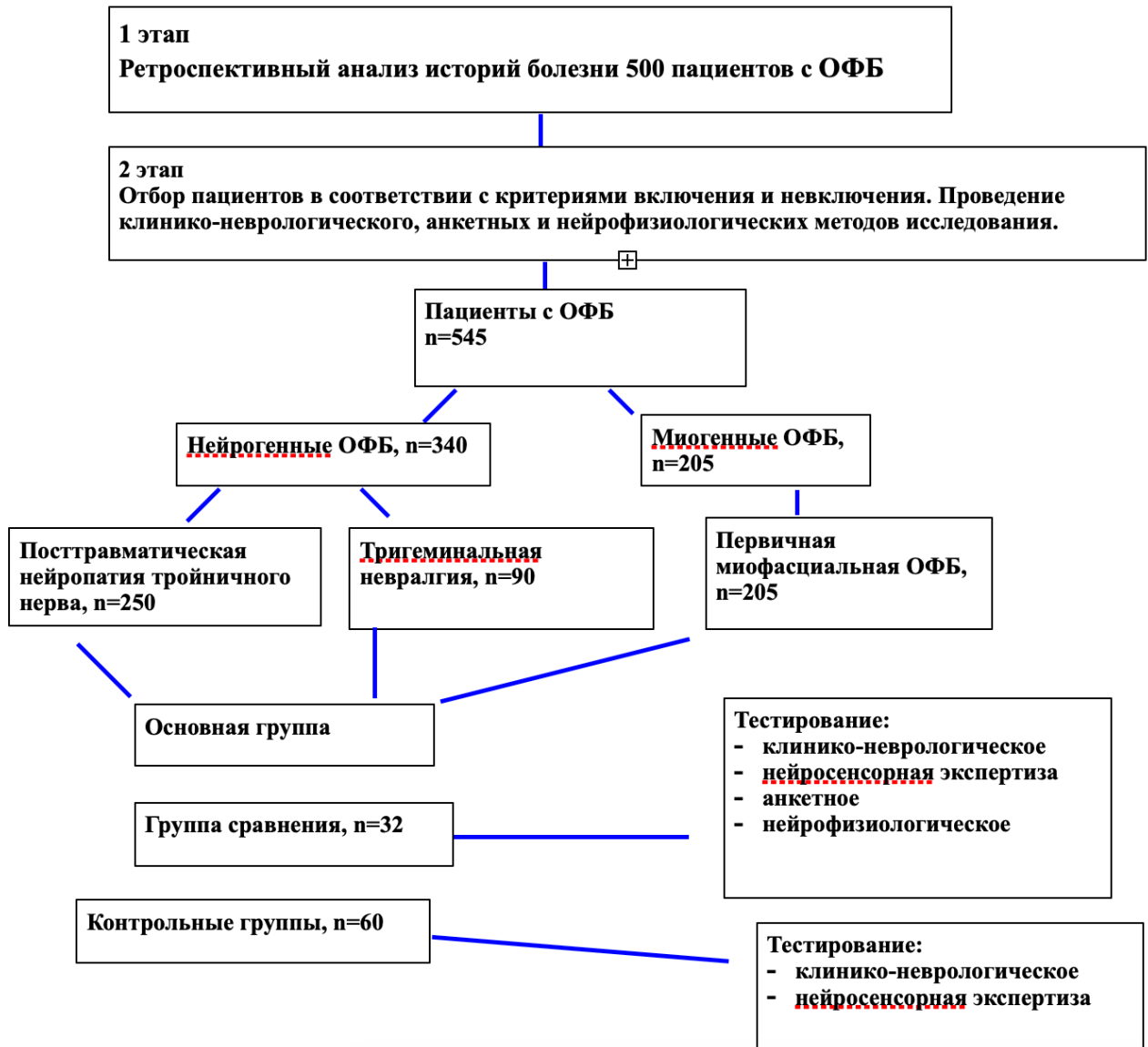


Рисунок 4 – Алгоритм проведения исследования

На третьем этапе проводилось лечение с использованием ботулотоксина типа А 20 пациентам с тригеминальной невралгией и с применением антагониста NMDA рецепторов (амантадин) у 30 пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва. Для пациентов с тригеминальной невралгией, которые получили лечение с применением препарата ботулотоксина типа А (Ботокс) проводились 6 визитов. Помимо первых двух визитов, осуществлялся 3



визит на старте терапии, далее с интервалом в 1 месяц 4 -й, 5-й, 6-й визиты (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Схема лечения пациентов с тригеминальной невралгией

Перед началом ботулинотерапии пациентам с ТН проводилось:

1. Клиническое обследование:
  - Сбор жалоб (определение пораженной ветви тройничного нерва -1, 2, 3, наличие ночных приступов, средняя доза Карбамазепина в сут);
  - Сбор анамнеза (длительность заболевания, наличие хирургических манипуляций на лице);
  - Оценка выраженности боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с учетом усредненного показателя (балл по ВАШ) интенсивности боли;

- Оценка частоты болевых пароксизмов с учетом усредненного показателя (количество от 0 до 100 приступов в течение дня).

2. МРТ головного мозга с целью исключения вторичной ТН, а также МРТ головного мозга с прицельным исследованием цистернальной части корешка тройничного нерва для подтверждения наличия нейроваскулярного конфликта.

Методика введения препарата:

Использовались два вида инъекций - подкожные и внутримышечные.

Подкожные инъекции вводились в проекции периферических нервов всех трех ветвей тригеминальной системы:

- 1) в область лба и межбровья - n.supraorbitalis и n.n supratrochlearis (V1);
- 2) в область спинки, крыла носа и вдоль носогубной складки - n. infraorbitalis, вдоль скуловой дуги, щечной области - n. maxillaris (V2).
- 3) в височную область - n. auriculotemporalis (V3),
- 4) в область подбородка, вдоль нижней челюсти - n. mandibularis (V3).

Внутримышечные инъекции вводились в нижнюю порцию m. masseter (двигательная порция в составе III ветви тройничного нерва)

В верхней части лица (лоб и межбровье) препарат вводился в обе стороны, для сохранения симметричности мимики. В собственно жевательную мышцу препарат вводился на стороне. Подкожные инъекции в средней и нижней части лица также использовались на стороне боли. Препарат вводится очень поверхностно, подкожно. В одну точку вводится 1 Ед онаботулинотоксина типа А (Ботокс).

Локализация инъекций – в проекции зон иннервации II, III ветвей (V2, V3) тройничного нерва на лице. Нужно стараться вводить в участки, которые соответствуют локализации триггерных точек (участки гиперестезии, раздражая которые, можно спровоцировать приступ). Инъекции строго односторонние (на стороне боли) производятся, в среднем, на расстоянии 0,5 см друг от друга. Количество инъецированных точек на лице, в среднем составляет 10-16 (Рисунок б).

Все пациенты были предупреждены о развитии возможной слабости мимических мышц на стороне, куда вводился препарат. В связи с этим проводились инъекции в дополнительные точки на здоровой стороне - в область m.levator labii superior, m. zygomaticus minor (вдоль носогубной складки), m. orbicularis oris (modeolus), m. zygomaticus maior (вдоль скуловой дуги). Дополнительные точки позволяют сохранить симметричность мимики [20,44,62].

Методика введения в область лба и височную область взята из протокола PREEMT для лечения хронической мигрени [57,58]. Методика подкожного введения Ботокса в среднюю и нижнюю часть лица на стороне боли при ТН была предложена и описана в нескольких работах [59-61,175]. Авторы также вводили Ботокс внутримышечно в собственно жевательную мышцу, но только пациентам с невралгией 3 ветви тройничного нерва [175]. Мы соединили и модифицировали имеющиеся методики, предложив дополнительно вводить внутримышечные инъекции в m.masseter всем пациентам и в большей дозе. Поскольку считаем, что афферентная импульсация, исходящая из жевательных мышц (двигательной порции тройничного нерва) играет важную роль в патогенезе ТН.

Один флакон препарата Ботокс содержит комплекс онаботулинотоксина типа А 100 или 200 ЕД в виде сухого вещества в форме порошка. Препарат восстанавливается посредством введения во флакон (100 ЕД) 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в объеме 2, 0 мл, путем прокола резиновой пробки стерильной иглой. Общая доза препарата Ботокс варьирует от 75 до 100 Ед, выбирается в зависимости от количества триггерных точек на коже лица. Средняя доза в нашем исследовании составила 80 ЕД препарата Ботокс на одну инъекционную сессию.

Общая доза распределяется на все инъецируемые области:

- 1) в области лба в одну точку вводилось 5 ЕД, всего на область - 35 Ед Ботокса;
- 2) в височной области инъецировали 4 точки по 5 Ед в каждую, всего - 20 Ед;

3) в область средней и нижней части лица с одной стороны инъецировали от 10 до 16 точек по 1 Ед в каждую точку, всего - 10-16 Ед;

4) внутримышечно в собственно жевательную мышцу препарат вводился, по две точки по 5 Ед в каждую, всего - 10 Ед.

5) дополнительно вводились четыре точки на противоположной стороне боли по 1 ЕД каждую точку, всего 4Ед.

Перед инъекцией кожу в области введения препарата Ботокс обрабатывают водным раствором антисептика хлоргексидина биглюконата 0,05 % или спиртом.

Инъекции онаботулотоксина типа А (Ботокс) всегда проводились одним и тем же врачом. Положение пациента во время процедуры - сидя на стуле, упираясь затылком о стену. Использовались инсулиновые шприцы с длиной иглы 12, 7 мм, объемом 1 мл. При восстановлении препарата 2,0 мл 0,9% изотонического раствора одно деление шприца соответствует 1,25 Ед Ботокса. Таким образом, в четырех делениях шприца находится 5 Ед Ботокса.

Пациенты были проинформированы о проводимых медицинских диагностических процедурах. Во время визита пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

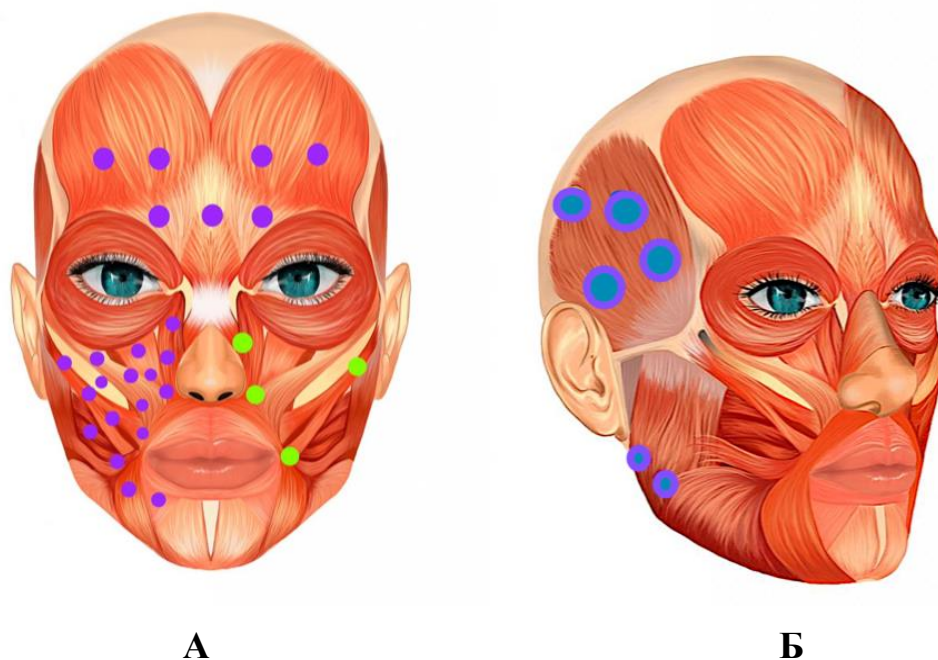


Рисунок 6 – Схема введения онаботулотоксина типа А (Ботокс) в область лица (А) и жевательные мышцы (Б) при тригеминальной невралгии

На Рисунке 6 представлена схема введения препарата при правосторонней ТН. Инъекции в точки на контрлатеральной (левой) стороне в проекции *m.levator labii superior*, *m. zygomaticus minor et major*, *modeolus* рекомендованы для профилактики мимической асимметрии [20,44,62].

Для 30 пациентов с ПНТН, которым проводилось лечение с применением Амантадина (ПК-мерц) проводилось 8 визитов (Рисунок 7). Помимо первых двух визитов, осуществлялся 3 визит за 24 часа до инфузии Амантадина, далее 4-й визит в день проведения первой инфузии, 5-й визит через 7 дней в день проведения второй инфузии, 6-й визит (через 14 дней) в день проведения третьей инфузии, 7 визит проводился через 21 день после начала терапии, 8-й визит проводится через месяц от начала терапии (Рисунок 5). Каждый раз проводились клиничко-неврологическое тестирование, оценка интенсивности боли по ВАШ спонтанной и вызванной боли, нейросенсорное тестирование и анкетирование по болевым опросникам (DN4, PainDetect).

Методика лечения: Пациенты получали амантадин (ПК-Мерц, РК-Merz, Merz + Co., Франкфурт, Германия) - 200 мг (500 мл), внутривенно, капельно, в

течение 2 часов с частотой 1 раз в неделю. Всего проводилось 3 инфузии. Спонтанная и вызванная боль измерялась за 24 часа до лечения, во время лечения (через 1 час), сразу после инфузии (через 2 часа), а также через 7, 14 и 21 день от начала терапии. По этическим причинам пациентам разрешалось использовать экстренные анальгетики в течение всего периода исследования. Однако, чаще всего пациенты отказывались от приема обезболивающих в виду их неэффективности. В связи с чем, мы не наблюдали абзусного синдрома среди пациентов. Тем не менее, обязательным условием было отказ от приема всех обезболивающих препаратов как минимум за 6 часов до каждого сеанса.

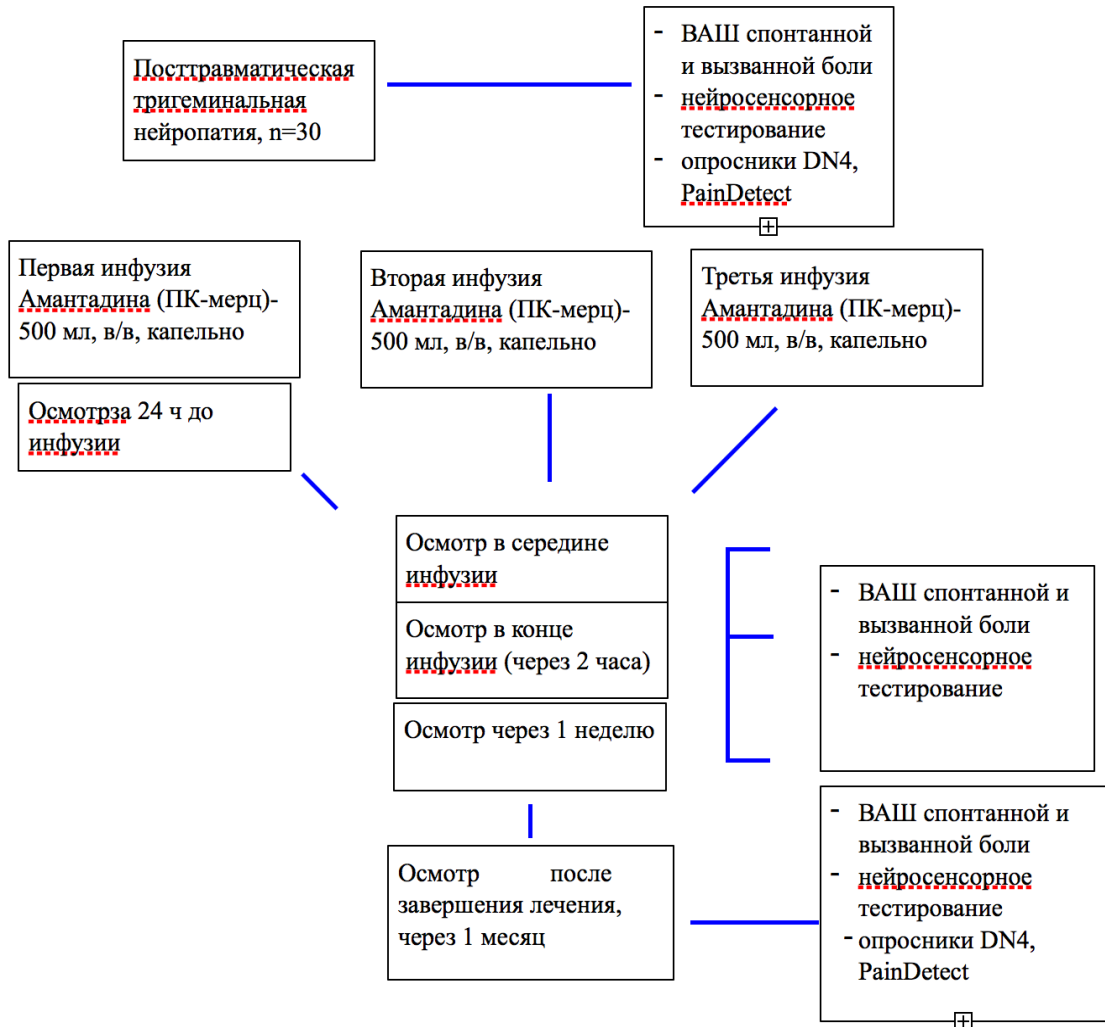


Рисунок 7 – Схема лечения Амантадином пациентов посттравматической нейропатии тройничного нерва

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-эпидемиологический анализ орофациальных болей по данным обращаемости на специализированном неврологическом приеме

Изучение частоты представленности и структуры ОФБ проводилось в результате ретроспективного анализа историй болезни пациентов, по данным обращаемости с ведущей жалобой на боль в области лица и/или полости рта к неврологу специализированного лечебно-профилактического учреждения (Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии г. Москвы).

Специальный учет пациентов с ОФБ в порядке текущей регистрации за 10-летний период с 2010 по 2019 годы выявил 500 обращений, что позволило провести ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных, полученных при обследовании данной группы пациентов.

Средний возраст пациентов -  $52,4 \pm 7,6$  лет. Медиана возраста составила 49 лет [21;57] лет (минимум 18 лет, максимум 80 лет)

Гендерные соотношения: 298 - женщины (60%), 202 - мужчины (40%). По длительности болевого синдрома преобладали пациенты с хронической болью (78%,  $n=390$ ), пациенты с острой болью составили 22% ( $n=110$ ). Отмечалась преимущественно латерализованная ОФБ. Так в 87% случаев ( $n=435$ ) имелись односторонние боли в лице, соответственно, двусторонние боли зафиксированы в 13% случаев ( $n=65$ ). Как правило, двусторонние боли наблюдались среди пациентов с миогенной ОФБ, 9%,  $n=45$  против 4%,  $n=20$  пациентов с нейрогенной ОФБ. 64% пациентов ( $n=315$ ) предъявляли жалобы на постоянные боли и лишь 37% пациентов ( $n=185$ ) – на эпизодические, в том числе пароксизмальные боли.

В общей структуре обращаемости преимущественно были представлены нейрогенные ОФБ, доля которых составила 59% ( $n=295$ ); соответственно, миогенная ОФБ выявлена у 41% пациентов ( $n=205$ ) (Рисунок 8).

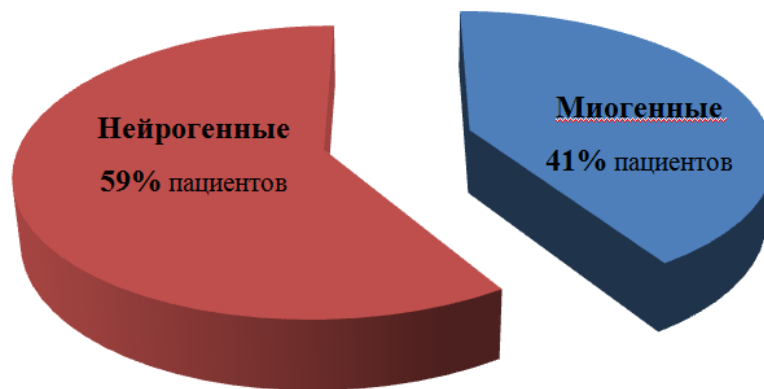


Рисунок 8 – Соотношение нейрогенных и миогенных орофациальных болей (по данным обращаемости)

Нозологический анализ ОФБ выявил наибольшую представленность первичной миофасциальной ОФБ – у 41% пациентов (n=205) (Рисунок 9). Далее следуют ТН – у 18% пациентов (n=90) и посттравматическая нейропатия тройничного нерва (ПНТН), которая развилась вследствие ятрогенных повреждений периферических ветвей тройничного нерва в области лица/ полости рта – у 18% (n=90). Примечательно, что две нозологии – ТН и ПНТН оказались одинаково представлены в структуре обращаемости.

В 10% случаев (n=50) отмечались дентоальвеолярные (одонтогенные) боли, обусловленные патологией зубов (хронические пульпиты, периодонтиты).

Постгерпетическая невралгия установлена в 8% случаев ОФБ (n=40).

Наконец, самыми редкими были боли, связанные с поражением языкоглоточного нерва ОФБ – у 5% пациентов (n=25), из них:

- 12 пациентов с классической невралгией языкоглоточного нерва с подтверждением диагноза МР-исследованием, выявившим признаки нейроваскулярного конфликта;

- 11 пациентов с травматической (ятрогенной) нейропатией языкоглоточного нерва (после тонзиллэктомии, каротидной эндартериозэктомии, имплантации нитей в область дна полости рта с целью эстетической коррекции, в анестезиологической практике - после травматичного удаления интубационного пособия);



- 2 пациента с компрессионной нейропатией языкоглоточного нерва на уровне яремного отверстия вследствие хеMODEKТОМЫ.

- Миофасциальная ОФБ
- ПНТН
- ТН
- Дентоальвеолярная боль
- Постгерпетическая невралгия
- Нейропатия языкоглоточного нерва

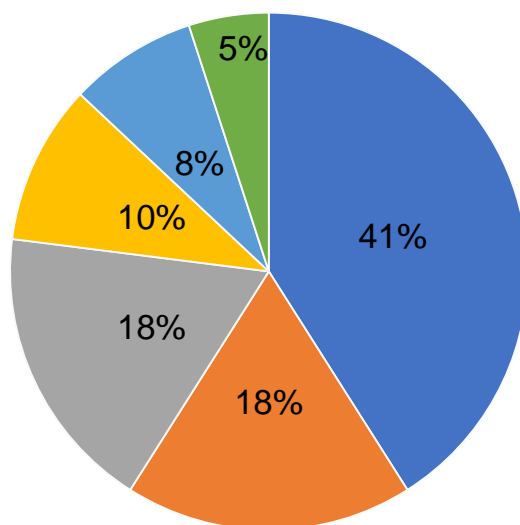


Рисунок 9 – Представленность нозологических форм в общей структуре ОФБ по данным обращаемости на специализированном неврологическом приеме, (n=500)

Таким образом, в структуре ОФБ выявилось незначительное преобладание нейрогенных болей над миогенными. Группа нейрогенных болей оказалась неоднородной и была представлена поражением в системе тройничного и языкоглоточного нервов. Среди нейрогенных болей наиболее представленными оказались тригеминальная невралгия и посттравматическая нейропатия тройничного нерва, возникающая после инвазивных манипуляций в области лица и полости рта в стоматологической и эстетической практике.

### 3.2. Нейрогенная (тригеминальная) орофациальная боль: клинические и нейрофизиологические особенности

Исследование особенностей нейрогенной ОФБ проводилось на моделях тригеминальной невралгии и посттравматической нейропатии тройничного нерва. У всех пациентов ПНТН отмечалось поражение дистальных ветвей тройничного нерва, возникшее после врачебных манипуляций в области лица и/или в полости рта.

Общая клиническая характеристика пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва

Для изучения клинических особенностей нейрогенной ОФБ, обусловленной ПНТН было обследовано 250 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет, медиана возраста составила 40 лет [19;57], (средний возраст  $43,5 \pm 5,5$  года); соотношение женщин и мужчин 2,7:1 (182 женщины и 68 мужчин) (Таблица 5). На старте исследования большинство пациентов имели работу ( $n=180$ , 72%). Среди неработающих пациентов ( $n=70$ , 28%) 25 человек указали ОФБ как основную причину ухода с работы. Никто из исследованных пациентов с ПНТН не имел инвалидности. Время от травмы до обследования соответствовало асимметричному распределению со средним арифметическим значением 14,5 месяцев ( $SD=28,0$ ) и медианным значением 8 месяцев [25;75%] в диапазоне от 0 до 430 месяцев. Большинство пациентов были обследованы в течение первого года после травматического воздействия. Во всех случаях первичное обращение пациентов к неврологу было связано с возникновением ОФБ и чувствительных нарушений в области лица и/или полости рта после проведения инвазивных врачебных манипуляций.

В 100% случаев отмечалась односторонняя ОФБ. Из них правосторонняя - у 53% ( $n=132$ ), левосторонняя – у 47% пациентов ( $n=118$ ). Постоянная ОФБ беспокоила 72% пациентов ( $n=180$ ). Интенсивность боли варьировала от 3 до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале, медиана составила 6,8 балла [25;75%]. С целью обезболивания 45% пациентов ( $n=112$ ) ежедневно принимали

лекарственные препараты: карбамазепин (25%), amitриптилин (10%), прегабалин (5%), НПВС (5%).

Особенности уровня поражения тройничного нерва в зависимости от характера повреждающего фактора в стоматологической и эстетической практике

Причинами возникновения ПНТН в обследованной группе пациентов были инвазивные вмешательства в полости рта и/или на лице, которые выполнялись стоматологами, челюстно-лицевыми хирургами, косметологами и пластическими хирургами. В связи с этим, все случаи развития ОФБ расценивались как неврологические осложнения стоматологических или эстетических методов лечения и, соответственно, были разделены на две группы:

1. ПНТН в стоматологической практике (n=152);
2. ПНТН в эстетической практике (n=98).

#### ПНТН в стоматологической практике

Исследование 152 пациентов данной подгруппы позволило установить факторы повреждения дистальных ветвей тройничного нерва, которыми оказались следующие стоматологические манипуляции:

1. Хирургическое лечение (удаление) зубов 3.8 и 4.8.
2. Дентальная имплантация
3. Эндодонтическое лечение
4. Введение местных анестетиков (инъекционная травма).
5. Ортогнатическая хирургия
6. Денто-альвеолярная хирургия.

Чаще всего развитием ПНТН осложнялись удаление зубов 3.8 и 4.8 (35% пациентов); реже - дентальная имплантация (19%), локальное введение анестетика (18%) и эндодонтическое лечение (14%); самыми редкими факторами оказались ортогнатические и дентоальвеолярные хирургические вмешательства (8% и 5%, соответственно) (Таблица 5).

Таблица 5 – Посттравматическая нейропатия тройничного нерва в стоматологической практике и характер повреждающих факторов

Нервный ствол (уровень поражения ТН)	Хирургическое удаление зубов 3.8 и 4.8	Дентальная имплантация	Локальные инъекции анестетика	Эндодонтическое лечение	Ортогнатическая хирургия	Дентоальвеолярная хирургия	Всего (%)
Нижний альвеолярный нерв, n	32	27	5	10	10		84 (55%) **
Язычный нерв, n	18		18		3		39 (26%) **
Верхний альвеолярный нерв, n		6		15			21 (14%) **
Подбородочный нерв, n					4	4	8 (5%) **
Всего, n (%)	53 (35%) *	29 (19%) *	28 (18%) *	21 (14%) *	13 (9%) *	8 (5%) *	152 (100%) )

Примечание – ТН – тройничный нерв, n – число пациентов в группе, % - доля пациентов в группе, \* – достоверные различия между группами в зависимости от этиологического фактора ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достоверные различия между группами в зависимости от нейроанатомического субстрата ( $p \leq 0,05$ )

Из всех дистальных ветвей тройничного нерва наиболее часто при стоматологических вмешательствах повреждался нижний альвеолярный нерв (n=84; 55% пациентов). Другие нервы поражались достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ): язычный нерв (n=39; 26% пациентов), верхний альвеолярный нерв (n=21; 14% пациентов) и подбородочный нервы (n=8; 5% пациентов).

Сопоставление уровня поражения тройничного нерва и характера повреждающего фактора при ПНТН в стоматологической практике (Таблица 5) позволило установить, что:

- при удалении зубов 3.8 и 4.8 («хирургия третьего моляра») могут повреждаться нижний альвеолярный и язычный нервы;
- при операциях по поводу дентальной имплантации возможны травмы нижнего и верхнего (редко) альвеолярного нервов;

- при эндодонтическом лечении возможно повреждение верхнего альвеолярного нерва («гипохлоритовые аварии») и нижнего альвеолярного нерва (выведение пломбировочного материала за верхушку корня зуба, «гипохлоритовые аварии»);

- при локальных инъекциях анестетика (инъекционной травме) возможно поражение язычного и нижнего альвеолярного нервов;

- при ортогнатических операциях с одинаковой частотой возможно поражение нижнего альвеолярного, язычного и подбородочного нервов;

- при дентоальвеолярной хирургии на нижней челюсти может повреждаться подбородочный нерв.

Все ОФБ, обусловленные ПНТН в стоматологической практике, были латерализованные, без достоверного различия по частоте развития право- и левосторонней локализации (52% и 48% пациентов, соответственно,  $p=0,530$ ).

Небольшая разница представленности мужчин и женщин (68 и 84 человека соответственно,  $p=0,27$ ) выявила, что данный факт не является статистически значимым.

#### ПНТН в эстетической практике

Подгруппу ПНТН в эстетической практике составляли только женщины (98 человек), исследование которых позволило установить особые факторы повреждения дистальных ветвей тройничного нерва (Таблица 6):

1. Контурная инъекционная пластика (введение геля в область лица с целью объемного моделирования);
2. Имплантация нитей в область лица и головы;
3. Пластическая хирургия (операции кожной и эндоскопической подтяжки лица, установка силиконовых имплантатов с целью коррекции формы и объемного моделирования лица);
4. Аппаратные методы омоложения с применением ультразвука.

Таблица 6 – Посттравматическая нейропатия тройничного нерва в эстетической практике: уровни поражения и характер повреждающих факторов

Нервный ствол (уровень поражения ТН)	Контурная инъекционная пластика	Имплантация нитей	Аппаратные методы омоложения	Пластические операции в области лица	Всего (%)
Подглазничный нерв, n	27	-	10	-	37 (38%) * *
Надблоковый, надглазничный нервы, n	7	9	8	-	24 (25%) * *
Ушно-височный нерв, n	-	10	-	6	16 (16%) * *
Подбородочный нерв, n	5	-	-	6	11 (11%) * *
Язычный нерв, n	-	10	-	-	10 (10%) * *
Всего, n (%)	39 (40%) *	29 (30%) *	18 (18%) *	12 (12%) *	98 (100%)

Примечание – ТН – тройничный нерв; n – число пациентов в группе; % - доля пациентов в группе; \* - достоверные различия между группами в зависимости от этиологического фактора ( $p \leq 0,05$ ); \*\* - достоверные различия между группами в зависимости от нейроанатомического субстрата ( $p \leq 0,05$ )

Чаще всего осложнялись развитием ПНТН процедуры контурной инъекционной пластики (у 40% пациентов); затем имплантация нитей (у 30%) и аппаратные методы омоложения (у 18% пациентов). Самыми редкими факторами оказались хирургические вмешательства - пластические операции на лице (10% пациентов).

Правостороннее поражение отмечалось несколько чаще, чем левостороннее (у 53 и 45 пациенток соответственно). Однако, разница оказалась статистически не значимой ( $p=0,59$ ).

Сопоставление уровня поражения тройничного нерва и характера повреждающего фактора в эстетической практике (Таблица 6) позволило установить, что:

- в результате пластической хирургии повреждались ушно-височный и подбородочный нервы;

- контурная инъекционная пластика приводила к поражению надблокового, надглазничного, подглазничного и подбородочного нервов;
- имплантация нитей была причиной поражения надблокового, надглазничного, ушно-височного и язычного нервов;
- аппаратные методы омоложения с применением ультразвука вызывали повреждения надблокового, надглазничного и подглазничного нервов.

Особенности клинических проявлений ПНТН на уровне отдельных дистальных орофациальных ветвей

Клинические симптомы поражения ветвей тройничного нерва отличались друг от друга, прежде всего, характеристиками болевого феномена и соматосенсорными нарушениями в виде отрицательных и положительных чувствительных симптомов в зоне иннервации. Далее представлены основные клинические проявления поражения отдельных дистальных ветвей тройничного нерва у пациентов с ПНТН.

Посттравматическая нейропатия надглазничного и надблокового нервов (V1)

Было обследовано 24 пациентки с посттравматической нейропатией надблокового и надглазничного нервов, в возрасте от 26 до 54 лет. Медиана возраста составила 40 лет. Средний возраст составил  $44,7 \pm 2,8$  лет.

Причиной поражений надглазничного и надблокового нервов - дистальных нервов 1-й ветви тройничного нерва (V1) были процедуры эстетической коррекции, которые применялись с целью омоложения в области лба (Таблица 7). Из них: у 9 пациенток поражение возникло после имплантации нитей (для достижения эффекта лифтинга лба); у 7 пациенток - после введения препаратов контурной инъекционной пластики на основе гиалуроновой кислоты или гидроксиапатита кальция в область межбровья; у 8 пациенток - после применения аппаратного метода омоложения на основе воздействия ультразвука, который вызывает глубокое прогревание тканей.

В целом, локализация боли и чувствительных нарушений соответствовали зоне иннервации надглазничного и надблокового нервов (кожа лобной области,

волосистой части головы до теменной области с одной стороны) - Рисунок 10. Подробное исследование по, разработанному нами, клиническому протоколу выявило следующие особенности.



Рисунок 10 – Зона чувствительных нарушений при поражении надглазничного и надблокового нервов (V1)

У всех пациентов боль была монотонной и постоянной. Жгучий характер боли отмечался в большинстве случаев ( $n=20$ , 83%), ломящие/ мозжащие боли - достоверно реже ( $p=0,002$ ). 13 пациенток (54%) беспокоило чувство зябкости (холода) в области лба. Это довольно противоречивый феномен, когда жжение и ощущение холода сочетаются и присутствуют в одной и той же области.

Интенсивность боли по ВАШ в дебюте заболевания (сразу после травмы) составляла  $4,7 \pm 1,3$  балла. Через две недели после травмы отмечалось достоверное ( $p=0,004$ ) увеличение интенсивности боли до  $6,8 \pm 1,4$  балла по ВАШ.

Чаще всего, что боль локализовалась в области лба (в надбровной, межбровной и собственно лобной областях с одной стороны), иррадиировала в область глаза, спинку носа. Сопровождающие симптомы, представленные указанными ниже сенсорными нарушениями, отмечались не только в области лба, но и на волосистой части головы. 18 пациентов (75%) предъявляли жалобы на ощущение «инородного тела», «воспаления» в глазу, что было причиной



обращений к офтальмологу и выполнения исследований для исключения глазной патологии («воспалительного процесса в области глаза»).

Объективное неврологическое тестирование пациентов с повреждением надблокового и надглазничного нервов выявило как положительные, так и отрицательные чувствительные симптомы в виде снижения болевой, температурной и тактильной чувствительности (Таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией надблокового и надглазничных нервов (n=24)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Болевая чувствительность	1,0 (0,87) *	2,8 (0,3)
Температурная чувствительность	1,2 (0,82) *	2,7 (0,5)
Тактильная чувствительность	2,1 (1,9) *	2,8 (0,6)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,4 (1,0) *	2,8 (0,4)

Примечание – \*  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка. Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущения по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения)

У большинства пациентов (n=20, 83%) выявлялось сочетание гипоалгезии и термгипестезии. Отмечалось выпадение болевой и температурной чувствительности. Тактильная гипестезия отмечалась реже ( $p=0,05$ ), лишь у трети пациентов данной группы (n=8, 33%) и меньшей степени выраженности (Таблица 7). Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,4 балла на стороне ОФБ (пораженная сторона) против 2,8 балла на здоровой стороне, что в целом соответствовало нарушениям поверхностной чувствительности тяжелой степени.

Однако наиболее дезадаптирующими были положительные чувствительные симптомы. Гипералгезия отмечалась у 18 пациентов (75%) с первых дней после воздействия повреждающего фактора. Так, пациенты избегали малейшего прикосновения к коже лба - не умывали эту часть лица, не наносили крем. Было затруднено ношение головного убора. Отмечалась повышенная чувствительность кожи лба к холоду, причем не только на улице. Со слов пациентов, они чувствовали малейшее дуновение воздуха, например, из вентиляционных люков в офисах, но особенно от работающих кондиционеров. Затруднялось пребывание на улице, поскольку приходилось тщательно укрывать лоб теплым платком или шарфом.

Выявленные при объективном исследовании у пациентов исследуемой группы стимулзависимые болевые феномены, а также иные положительные чувствительные симптомы представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией надблокового и надглазничных нервов

Симптом	Число (%) пациентов
Динамическая гипералгезия на укол иглой	13 (54%)
Холодовая гипералгезия	12 (50%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	12 (50%)
Парестезии	14 (58%)
Дизестезии	10 (42%)

Динамическая гипералгезия на укол иглой (n=13; 54% пациентов) выявлялась преимущественно на границе нормальной и сниженной чувствительности. В половине случаев отмечалась холодовая гипералгезия и механическая гипералгезия (аллодиния) (Таблица 8). У пациентов с тактильной гипестезией (n=8; 33% пациентов) зона аллодинии соответствовала границе сниженной и нормальной чувствительности. Однако у пациентов с нормальной тактильной чувствительностью аллодиния также присутствовала.

Также выявлялись парестезии (n=14; 58% пациентов) в области лба и волосистой части головы и дизестезии (n=10; 42% пациентов).

В большинстве случаев (n=14; 58% пациентов) наблюдалось сочетание всех трех видов гипералгезии (холодовой, динамической и механической). У 8 пациентов (33%) отмечались сочетание холодной и механической гипералгезии (аллодинии); четырех пациентов (n=4; 17% пациентов) – только механическая гипералгезия (аллодиния). У 10 пациентов (42%) – сочетание парестезии и дизестезии.

Признаков нарушений глубокой чувствительности, мимической асимметрии или нарушений со стороны жевательных мышц при поражении надблокового и надглазничного нервов выявлено не было.

Также у 11 пациенток (46%) данной группы определялись другие симптомы, напрямую не связанные с повреждением надблокового и надглазничных нервов: снижение аппетита, которое пациентки связывали с испытываемой болью, и постепенное уменьшение массы тела от 1 кг до 5 кг в течение первых трех месяцев после перенесенной травмы.

Таким образом, для пациентов с посттравматической нейропатией надблокового и надглазничных нервов характерно:

1. Жгучая боль в зоне иннервации надблокового и надглазничного нервов;
2. Умеренная интенсивность боли сразу после травмы, с постепенным нарастанием до сильной в течение двух недель;
3. Сочетание жгучей боли с зябкостью - ощущением холода в пораженном сегменте лица;
4. Гипералгезия, возникающая сразу после травмы;
5. Одновременное наличие положительных и отрицательных сенсорных симптомов (гипо- и гипералгезии динамической; термгипестезии и холодной гипералгезии; механической гипералгезии (аллодинии) и тактильной гипестезии);
6. Отсутствие нарушений глубокой чувствительности;
7. Изменение пищевого поведения со снижением аппетита и уменьшением массы тела.

Посттравматическая нейропатия подглазничного нерва (V2)

Мы обследовали 37 пациенток с посттравматической нейропатией подглазничного нерва в возрасте от 27 до 54 лет, медиана возраста составила 40 лет. Все пациенты были женщинами, которым выполнялись инвазивные процедуры или аппаратные методики омоложения на лице врачом-косметологом или пластическим хирургом. Причинами поражения подглазничного нерва - дистального нерва 2-й ветви тройничного нерва (V2) в области средней части лица - оказались (Таблица 6):

- у 27 пациенток (73%) – введение препаратов на основе гиалуроновой кислоты или гидроксиапатита кальция в мягкие ткани средней трети лица по методикам контурной инъекционной пластики, из них: у 21 пациентки (57%) выявлено повреждение подглазничного нерва на уровне магистрального ствола в области fossa canina; у 6 пациенток (16%) – повреждение на уровне верхних губных ветвей (самого дистального сегмента подглазничного нерва) при введении препарата в области красной каймы верхней губы (в особенности в проекции «каймы Купидона»;

- у 10 пациенток (27%) – воздействие ультразвука в сочетании с высокой температурой на мягкие ткани средней трети лица (аппаратный метод омоложения).

Для верификации причины поражения подглазничного нерва применялись дополнительные инструментальные методы визуализации – МРТ и УЗИ мягких тканей лица. Данные методы позволяют обнаружить объемные образования, которые соответствуют скоплениям геля (препарата контурной инъекционной пластики) в области fossa canina – точке выхода ствола подглазничного нерва или в зоне красной каймы верхней губы при поражении губных ветвей подглазничного нерва. В целом, локализация боли и чувствительных нарушений соответствовали зоне иннервации подглазничного нерва. Обследование пациенток по разработанному клиническому протоколу позволило установить следующие особенности.

У всех пациентов боль была монотонной и постоянной. Жгучий характер боли отмечали большинство пациентов (n=28, 78%). Острая боль по типу «удара

током» возникала только в момент воздействия ультразвука и высокой температуры, сразу переходя в разряд постоянной, ежедневной.

21 пациентку (61%) беспокоила зябкость (ощущение холода) на коже в пораженной зоне лица. Пациенты с поражением подглазничного нерва чаще всего жалуются на «холодное жжение». Мы уже указывали на противоречивость этих двух феноменов.

Необходимо отметить некоторые особенности клинической картины посттравматической нейропатии подглазничного нерва в зависимости от анатомического уровня. При поражении ствола нерва в области клыковой ямки характерно развитие боли и чувствительных нарушений, при поражении дистальных губных ветвей наблюдались только сенсорные расстройства, боль отсутствовала. Возникновение боли зависело от характера повреждающего фактора: при воздействии ультразвука с нагреванием тканей – непосредственно в момент процедуры; при контурной инъекционной пластике – через 1-6 месяцев после процедуры (n=13) или через 1-7 дней (n=8). В целом, на момент исследования отмечалась боль умеренной интенсивности (в среднем  $4,7 \pm 1,3$  балла по ВАШ). Локализация боли и чувствительных нарушений была в средней части лица - подглазничная область, вдоль скуловой дуги, вдоль носогубной складки (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Зона чувствительных нарушений при поражении подглазничного нерва (V2)

Отмечалась обширная иррадиация боли в спинку, крыло и/или полость носа, орбиту, зубы верхней челюсти, ухо. Сопровождающие симптомы были представлены «заложенностью» носового хода, чувством «инородного тела» в глазу, пастозностью мягких тканей в средней части лица на стороне поражения. Пастозность могла сохраняться от нескольких месяцев до 2-3 лет после воздействия повреждающего фактора, что отмечалось у 12 человек исследованной группы. Пациентки также предъявляли жалобы на асимметрию улыбки (n=18, 48,6%). Большинство пациенток (n=30, 81%) отмечали, что стали тревожными, беспокойными, появились страхи и навязчивые мысли, нарушение сна.

Обсудим клинические особенности поражения верхних губных ветвей подглазничного нерва, которые отмечали ранее. Чаще всего, заболевание развивалось при глубоком введении геля для коррекции формы и объема верхней губы. В течение суток после процедуры развивались чувствительные нарушения в виде выраженного снижения болевой и температурной чувствительности. Локализация зоны чувствительных нарушений соответствовала красной кайме верхней губы и периоральной области над верхней губой, в полости рта - слизистой верхней челюсти в проекции фронтальных зубов и внутренней поверхности верхней губы, с одной стороны. Степень потери болевой чувствительности достигала аналгезии. Пациентки описывали свои ощущения как «заморозились» зубы, «сделали стоматологическую анестезию», «не чувствую верхнюю губу». Из-за снижения чувствительности пациенты часто прикусывали губу при разговоре, жевании, испытывали затруднения при приеме пищи, артикуляции, произношении отдельных звуков. Боли не было.

Клиническое исследование пациентов с повреждением подглазничного нерва выявило не только чувствительные расстройства в зоне иннервации, но и впервые показало наличие двигательных нарушений на лице у 30% пациентов (n=11). Проведение мимических проб выявило на стороне поражения подглазничного нерва слабость мимических мышц, которые иннервируются скуловой и щечной ветвями лицевого нерва: носовой мышцы и мышцы,

поднимающей верхнюю губу в пробе «наморщить» нос; большой и малой скуловых мышц в пробе «показать зубы». Это соответствовало жалобам пациентов на асимметрию улыбки.

Чувствительные нарушения были представлены как положительными, так и отрицательными симптомами в виде снижения болевой, температурной и тактильной чувствительности (Таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией подглазничного нерва (n=37)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Болевая чувствительность	1,2 (0,82) *	2,8 (0,4)
Температурная чувствительность	1,4 (1,1) *	2,7 (0,5)
Тактильная чувствительность	1,9 (1,7) *	2,6 (0,6)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,5 (1,1) *	2,7 (0,5)

Примечание – \* $p < 0,005$  - достоверные различия между группами, SD - стандартная ошибка. Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения) (подробно в разделе 2.2.1.)

Вновь наиболее представленными сенсорными феноменами оказались гипоалгезия (n=31; 84% пациентов) и термгипестезия (n=28; 76% пациентов). Тактильная гипестезия была менее представленной (n=7; 19% пациентов) ( $p=0,006$ ). Наблюдалось сочетание гипоалгезии и термгипестезии у одних и тех же пациентов. Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,5 балла на стороне поражения против 2,7 балла на здоровой стороне, что соответствовало тяжелой степени нарушений поверхностной чувствительности. Пациенты с нейропатией верхних губных ветвей подглазничного нерва при объективном исследовании имели наибольшую степень выпадения чувствительности. Результаты нейросенсорного тестирования выявили выраженные признаки снижения поверхностной чувствительности. Определялись симптомы гипоалгезии (n=4),

аналгезии (n=2), термгипестезии (n=6) слизистой ротовой полости вдоль верхней челюсти (в проекции фронтальных зубов), а также периоральной области - красная кайма губ, кожа над верхней губой.

Гипералгезия отмечалась у 15 пациентов (40%) с первых дней после воздействия повреждающего фактора, что затрудняло личную гигиену (умывание лица), ограничивало привычную повседневную активность (пребывание на улице и в помещениях с кондиционерами из-за повышенной чувствительности к холоду)

Выявленные при объективном исследовании у пациентов исследуемой группы стимулзависимые болевые феномены, а также иные положительные чувствительные симптомы, представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией повреждении подглазничного нерва

Симптом	Число (%) пациентов
Динамическая гипералгезия на укол иглой	24 (65%)
Холодовая гипералгезия	27 (73%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	22 (59%)
Парестезии	18 (49%)
Дизестезии	16 (43%)

В большинстве случаев определялись признаки холодовой, динамической гипералгезии на укол иглой и механической гипералгезии (аллодинии) (Таблица 10). У 22 пациентов (59%) отмечалось сочетание всех трех видов гипералгезии. Проявления гипералгезии вызывали значительный дискомфорт и были основой для жалоб пациентов наряду с жжением и зябкостью. Парестезии и дизестезии наблюдались у 49% и 43% пациентов, соответственно. У 12 пациентов (32%) отмечалось сочетание парестезии и дизестезии.

Признаков нарушения глубокой чувствительности, нарушений со стороны жевательных мышц при поражении подглазничного нерва выявлено не было.

Как видно из Таблицы 10 у пациентов, преимущественно, определялись признаки холодовой, динамической гипералгезии на укол иглой и аллодинии. У 22 пациентов (59,4%) отмечалось сочетание всех трех видов гипералгезии. Явления гипералгезии значительно снижали качество жизни пациентов, зачастую



были основной жалобой наряду с жжением и зябкостью. Парестезии (n=18, 48,6%) и дизестезии (n=16, 43,2%) наблюдались у половины пациентов. У 12 пациентов (32,4%) отмечалось сочетание парестезии и дизестезии.

Признаков нарушения глубокой чувствительности при поражении подглазничного нерва выявлено не было.

Также у 16 пациенток (43%) с поражением подглазничного нерва определялись другие симптомы, напрямую не связанные с повреждением ствола или дистальных ветвей нерва: снижение аппетита и постепенное уменьшение массы тела от 1 кг до 5 кг в течение первых трех месяцев после начала болезни, а также нарушение сна (n=18, 50%) в виде затруднения засыпания, частых пробуждений, утренней «разбитости».

Таким образом, клиническая картина поражения подглазничного нерва (V2) состоит из следующих симптомов:

1. Жгучая боль в зоне иннервации подглазничного нерва.
2. Зябкость - чувство холода в пораженном сегменте лица.
3. Гипералгезия, которая проявляется с первого дня заболевания.
4. Отрицательные сенсорные симптомы, преимущественно, в виде гипоалгезии (аналгезия при поражении верхних губных ветвей), термгипестезии.
5. Через месяц от начала заболевания появляются дополнительные положительные симптомы - динамическая гипералгезия на укол иглой, холодовая гипералгезия и механическая гипералгезия (аллодиния), парестезии, дизестезии.
6. Мимическая асимметрия за счет слабости мимических мышц на стороне боли.
7. Трофические нарушения (стойкая пастозность мягких тканей в средней части лица).
8. Изменения пищевого поведения. Снижение аппетита. Потеря массы тела.
9. Нарушение ночного сна.

Посттравматическая нейропатия верхнего альвеолярного нерва

Мы обследовали 21 пациента (13 женщин и 9 мужчины) с посттравматической нейропатией верхнего альвеолярного нерва, в возрасте от 25 до 63 лет, медиана возраста составила 44 года. У 15 пациентов (72%) поражение возникло в результате эндодонтического лечения зубов верхней челюсти, у 6 пациентов (28%) в результате дентальной имплантации. Чаще всего отмечалось ятрогенное поражение передних ( $n=11$ , 53%) и задних ветвей ( $n=7$ , 33%), реже - средних ветвей верхнего альвеолярного нерва ( $n=3$ , 14%). При эндодонтическом лечении травма происходила при манипуляциях на зубах фронтальной группы (резцы, клыки) и жевательной группы (моляры). При дентальной имплантации манипуляции в проекции резцов, клыков и премоляров были причиной поражения нерва.

При эндодонтическом лечении повреждающим фактором являлось воздействие агрессивного химического вещества-антисептика (3% раствор гипохлорита натрия) в результате «заброса» раствора в периапикальную область зуба во время обработки дентальных каналов при подготовке их к пломбированию («гипохлоритовая авария»). Предрасполагают к развитию такого осложнения чрезмерное расширение канала зуба внутриканальными борами при эндодонтическом лечении, в том числе и в области верхушки зуба; а также вариант анатомического строения, когда у пациента исходно имеется широкое апикальное отверстие зуба.

Характерно сходное развитие симптоматики, когда у всех пациентов во время процедуры эндодонтического лечения зуба, несмотря на местную анестезию, внезапно возникает жгучая боль высокой интенсивности в зоне манипуляции. Пациенты описывают свои ощущения в этот момент как «внезапно впрыснули кислоту», «обожгли кипятком», «ужалила пчела». Затем развивается боль с локализацией в средней части лица, вдоль верхней челюсти. Иррадирует в область спинки и крыла носа, вдоль носогубной складки на стороне поражения. Интенсивность боли в первые минуты после повреждения была высокой, в среднем составляла  $8,7 \pm 1,4$  балла по ВАШ. Многие пациенты ( $n=11$ , 53%) описывали боль как нестерпимую. Сразу же развивается отек половины лица, а

также выпадение болевой чувствительности над верхней губой, вдоль носогубной складки, вдоль скуловой дуги. При этом в первые же часы после травматической манипуляции все пациенты начинали жаловаться на явления гипералгезии, когда прикосновение, легкое надавливание пальцем, движение воздуха («дуновение ветерка») вызывало боль. Они вынуждены были прикрывать лицо рукой или теплым платком. При этом старались не прикасаться к коже лица. В течение первых суток интенсивность боли снижалась, составляя в среднем  $6,5 \pm 1,7$  балла по ВАШ. На вторые, третьи сутки появлялось чувство зябкости кожи средней части лица на фоне жжения. Пациенты после дентальной имплантации имели схожую симптоматику по характеру, локализации боли и сопровождающим симптомам. Практически сразу после травмы большинство пациентов ( $n=16$ ; 76%) почувствовали слабость верхней губы на стороне поражения, асимметрию улыбки, которые имели стойкий характер, сохранялись длительное время. При этом затруднялось произношение отдельных звуков, прием пищи (пища выливалась изо рта). Курящие пациенты жаловались на то, что не могут удерживать сигарету во рту и пр. Кроме того, большинство пациентов ( $n=17$ ; 81%) с поражением верхнего альвеолярного нерва отмечали, что стали тревожными, беспокойными, появились страхи и навязчивые мысли, нарушение сна, снижение аппетита.

Объективное неврологическое тестирование позволило не только уточнить особенности чувствительных расстройств, но и впервые показало наличие двигательных нарушений на лице у пациентов с травматической нейропатией верхнего альвеолярного нерва. При проведении мимических проб на стороне боли у 16 пациентов (76%) диагностирована слабость мимических мышц, которые иннервируются скуловой и щечной ветвями лицевого нерва: носовая мышца и мышца, поднимающая верхнюю губу в пробе «наморщить» нос; большая и малая скуловые мышцы в пробе «показать зубы», а также слабость круговой мышцы рта в области верхней губы в пробе «сложить губы трубочкой». Это соответствовало жалобам пациентов на асимметрию улыбки и затруднение движений верхней губы. Степень слабости мимических мышц варьировала от легкой до умеренной.

Однако, именно этот факт, наряду с болью и чувствительными нарушениями, значительно дезадаптировал пациентов.

У 7 пациентов (33%) после ятрогенного повреждения верхнего альвеолярного нерва при эндодонтическом лечении моляров отмечено постепенное в течение 4-6 месяцев развитие гипотрофии мягких тканей средней части лица на пораженной стороне: уменьшение объема мягких тканей, «похудание» щечной области. Даже после регресса болевого синдрома, мимической асимметрии и восстановления чувствительности на лице, трофические нарушения сохранялись до 3-5 лет.

На момент исследования у пациентов с повреждением верхнего альвеолярного нерва чувствительные нарушения были представлены как отрицательными симптомами в виде снижения болевой, температурной и тактильной чувствительности (Таблица 11), так и положительными симптомами (Таблица 12). Зона чувствительных нарушений при поражении верхнего альвеолярного нерва представлена на Рисунке 12.



Рисунок 12 – Зона чувствительных нарушений на коже лица при поражении верхнего альвеолярного нерва (V2)

Таблица 11 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией верхнего альвеолярного нерва (n=21)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Болевая чувствительность	1,4 (1,1) *	2,7 (0,5)
Температурная чувствительность	1,5 (1,2) *	2,6 (0,6)
Тактильная чувствительность	1,8 (1,6)	2,8 (0,4)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,5 (1,1) *	2,7 (0,5)

Примечание – \*  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка. Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения).

У большинства пациентов, как и в предыдущих случаях, выявлено нарушение болевой (n=17; 81% пациентов) и температурной (n=15; 71% пациентов) чувствительности; степень нарушений соответствовала гипоалгезии и термгипестезии. Тактильная чувствительность нарушалась реже (n=5; 24% пациентов) и в меньшей степени (Таблица 11). Наблюдалось сочетание гипоалгезии и термгипестезии у одних и тех же пациентов. Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,5 балла на стороне поражения против 2,7 балла на здоровой стороне, что соответствовало нарушениям чувствительности тяжелой степени.

Выявленные при объективном исследовании у пациентов с поражением верхнего альвеолярного нерва стимулзависимые болевые феномены, а также иные положительные чувствительные симптомы представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией верхнего альвеолярного нерва (n=21)

Симптом	Число (%) пациентов
Динамическая гипералгезия на укол иглой	14 (67%)
Холодовая гипералгезия	16 (76%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	13 (62%)
Парестезии	9 (43%)
Дизестезии	9 (43%)

Так, у большинства пациентов с поражением верхнего альвеолярного нерва определялись феномены холодовой, динамической на укол иглой и механической (аллодиния) гипералгезии (Таблица 12). Особенностью феномена аллодинии в данной группе пациентов было наличие интраоральной (ИО) аллодинии, когда прикосновение ватным диском к слизистой внутренней поверхности верхней губы и верхней челюсти вызывало жгучую боль. У 5 пациентов (24%) отмечалась только ИО аллодиния. Признаки холодовой ИО гипералгезии, когда прикосновение пробирки с холодной водой к слизистой ротовой полости вызывало усиление жгучей боли, определялись у 4 пациентов (19%). У 8 пациентов (38%) наблюдалось сочетание ИО и экстраоральной (кожной) аллодинии. Явления ИО гипералгезии значительно затрудняли прием пищи. Пациенты были вынуждены принимать только протертую, мягкую и теплую пищу. Парестезии (n=9; 43%) и дизестезии (n=9, 43%) выявлялись с одинаковой частотой. Причем, сочетание парестезии и дизестезии отмечалось у 6 пациентов (29%).

Признаков нарушения глубокой чувствительности и нарушений со стороны жевательных мышц при поражении верхнего альвеолярного нерва выявлено не было.

Нарушение сна и пищевого поведения выявлены у 10 пациентов (49%).

Таким образом, для пациентов с посттравматической тригеминальной нейропатической болью при повреждении ветвей верхнего альвеолярного нерва характерно:

1. Жгучая постоянная боль в зоне иннервации верхнего альвеолярного нерва;

2. Зябкость (ощущение холода);
3. Отрицательные чувствительные нарушения в виде снижения болевой и температурной чувствительности в средней части лица, над верхней губой, в области спинки носа и вдоль носогубной складки;
4. Интраоральная аллодиния на слизистой оболочке ротовой полости вдоль верхней челюсти, внутренней поверхности верхней губы, в сочетании с экстраоральной (кожной) аллодинией, холодовой гипералгезией, парестезиями и дизестезиями;
5. Отсутствие нарушений глубокой чувствительности;
6. Мимическая асимметрия, возникающая сразу после повреждающего воздействия, вследствие слабости мимических мышц на стороне поражения легкой или умеренной степени;
7. Трофические нарушения (односторонняя гипотрофия) в средней части лица на стороне поражения легкой степени выраженности;
8. Нарушение ночного сна. Нарушение пищевого поведения.

#### Посттравматическая нейропатия язычного нерва

Мы обследовали 49 пациентов (32 женщины и 17 мужчин) с поражением (посттравматической нейропатией) язычного нерва, в возрасте от 18 до 53, медиана возраста составила 35 лет.

У 39 пациентов (80%) поражение возникло в результате стоматологического лечения (Таблица 5), из них:

- травматичное удаление зубов 3.8 и 4.8 («хирургия третьего моляра») у 37% пациентов (n=18). Возможно волокна язычного нерва проникают в нижнечелюстной канал и следуют по ходу нижнего альвеолярного нерва.

- травматизация иглой при локальной инъекции анестетика (мандибулярная анестезия) вследствие близкого расположения язычного нерва к месту выхода нижнего альвеолярного нерва из нижнечелюстного канала у 37% пациентов (n=18);

- ортогнатическая операция на нижней челюсти у 6% пациентов (n=3).

У 10 пациентов (20%) поражение возникло в результате косметологической процедуры на лице – имплантации нитей из скуловой области (Таблица 5). Согласно протоколам этой манипуляции, необходимо направлять канюлю вниз по направлению к углу нижней челюсти. Важно поверхностное введение. Вероятно, при нарушении методики установки нитей происходит «проваливание» канюли в полость рта вдоль ветви нижней челюсти, где и происходит травма язычного нерва. Боль составляла основу клинической картины ятрогенного повреждения язычного нерва.

Момент возникновения боли зависел от этиологического фактора:

- после снижения анестезии на завершающем этапе операции по удалению 8-х зубов;
- в момент инъекции при проведении мандибулярной анестезии;
- во время манипуляции канюлей при имплантации нитей (по вышеописанной методике).



Рисунок 13 – Зона локализации боли и чувствительных нарушений при поражении язычного нерва (V2)

Характерно внезапное возникновение жгучей боли вдоль боковой поверхности языка на стороне манипуляции, интенсивностью в среднем  $6,2 \pm 1,8$  балла по ВАШ (Рисунок 13). Характер боли по типу «удара током» отмечен только в момент манипуляции канюлей при имплантации нитей, после чего возникала типичная жгучая постоянная боль. Необходимо отметить, что на



возникшую во время инъекции при проведении мандибулярной анестезии боль в языке не влияло наступление и окончание действия анестетика.

Далее формировался стойкий болевой синдром, когда на фоне жгучей боли в языке эпизодически возникали «мозжение», «прострелы» или редкие колющие ощущения. Характерно усиление боли после стрессовой нагрузки, малейшего охлаждения (прием холодной воды, пищи). Так, пациенты были вынуждены постоянно разогревать пищу, поскольку даже незначительный контакт холодной пищи с боковой поверхностью языка усиливал жгучую боль. Некоторое облегчение приносило рассасывание мятных конфет. В связи с чем пациенты набирали вес, так как использовали конфеты в большом количестве в течение дня.

Таким образом, отмечались противоречивые феномены: облегчение боли от «охлаждающего» эффекта при рассасывании мятных леденцов и одновременное усиление боли при употреблении холодной пищи.

Кроме того, пациенты отмечали изменение чувствительности в виде онемения, чувства «анестезии» боковой поверхности языка и различные неприятные ощущения («отечность» половины языка, «распухла половина языка», «язык не помещается во рту», «неловкость» в языке) (Рисунок 13).

10 пациентов (20%) жаловались на снижение вкусовых ощущений (гипогевзия), что затрудняло, в частности, приготовление пищи в связи с утратой способности определять соль по вкусу. У 12 пациентов (24%) отмечались изменения/ аномалии вкусовых восприятий (дисгевзия): неприятный вкус металла, старого сыра, плесени, аммиака. Трудности в произношении звуков и ощущение «усталости» языка при длительной артикуляции испытывали 15 человек (31%), что требовало повышенной концентрации внимания при произношении определенных слов и вызывало стресс у пациентов.

Кроме того, большинство пациентов (n=34, 69%) отмечали, что стали тревожными, беспокойными, раздражительными, появились страхи и навязчивые мысли. 8 пациентов (16%) с ятрогенной нейропатией язычного нерва подали судебные иски с целью наказания врачей, взыскания компенсации с клиники и пр.

Объективное неврологическое тестирование пациентов с повреждением язычного нерва выявило односторонние как положительные, так и отрицательные чувствительные нарушения в области передней и средней частей боковой поверхности языка (Таблицы 13, 14). Чувствительность в области корня языка оставалась сохранной. Пальпация языка была безболезненной. Признаки гипотрофии и девиации языка отсутствовали.

Таблица 13 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией язычного нерва (n=49)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Болевая чувствительность	1,3 (1,0) *	2,8 (0,6)
Температурная чувствительность	1,5 (1,2) *	2,6 (0,4)
Тактильная чувствительность	1,9 (1,7) *	2,7 (0,3)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,5 (1,1) *	2,7 (0,4)

Примечание – \*  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами, \* SD - стандартная ошибка. Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения).

Наиболее представленными симптомами традиционно оказались гипоалгезия (n=45; 92% пациентов) и термгипестезия (n=39; 80% пациентов). Тактильная гипестезия выявлена только у одного пациента (2%). Наблюдалось сочетание гипоалгезии и термгипестезии у одних и тех же пациентов. Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,5 балла на стороне поражения против 2,7 балла на здоровой стороне, что соответствовало тяжелой степени нарушений поверхностной чувствительности (Таблица 13).

В Таблице 14 представлены стимулзависимые болевые феномены, а также иные положительные чувствительные симптомы, выявленные при объективном исследовании пациентов с повреждением язычного нерва. В этой группе мы описали новый признак.

Таблица 14 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией язычного нерва (n=49)

Симптом	Число (%) пациентов
Динамическая гипералгезия на укол иглой	35 (71%)
Холодовая гипералгезия	42 (86%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	26 (53%)
Вкусовая аллодиния	15 (31%)
Парестезии	12 (24%)
Дизестезии	11 (22%)

У большинства пациентов (n=42, 86%) с поражением язычного нерва выявлена холододовая гипералгезия. Динамическая гипералгезия (n=35, 71% пациентов) на укол иглой выявлена на границе нормальной и сниженной чувствительности, ближе к телу языка. Механическая гипералгезия присутствовала в более чем половине случаев (n=26; 53% пациентов), что вынуждало пациентов принимать мягкую, протертую пищу. Прикосновение фрагментов пищи к боковой поверхности языка вызывало боль. Мы наблюдали и впервые описали вкусовую аллодинию, когда прием определенных продуктов вызывал усиление боли (n=18, 36%). В связи с этим пациенты вынужденно исключали из своего рациона чрезмерно соленую пищу, алкоголь, в том числе красное вино, имбирь, цитрусовые. Таким образом, при поражении язычного нерва наблюдалась только ИО форма гипералгезии. У 22 пациентов (45%) отмечалось сочетание холодовой гипералгезии с аллодинией, в том числе вкусовой, и динамической гипералгезией на укол иглой.

Парестезии и дизестезии наблюдались реже: у 24% и 22% пациентов, соответственно. У 6 пациентов (12%) оба феномена отмечались одновременно. У 21 пациента (43%) с поражением язычного нерва был положительным тест на наличие травматической невромы – усиление боли при надавливании на медиальную поверхность нижней челюсти, в область предполагаемой травмы.

Признаков нарушения глубокой чувствительности выявлено не было.

Таким образом, для пациентов с посттравматической нейропатией язычного нерва характерно:

1. Жгучая постоянная боль в зоне иннервации язычного нерва с одной стороны;
2. Снижение температурной и болевой чувствительности вдоль боковой поверхности языка с одной стороны;
3. Признаки интраоральной гипералгезии - температурной (холодовой), механической (аллодинии), динамической на укол иглой, вкусовой аллодинии.
4. Парестезии, дизестезии по боковой поверхности языка;
5. Положительный тест на наличие травматической невромы;
6. Другие симптомы: нарушения вкуса (гипогевзия, дисгевзия) и затруднения при звукопроизношении.

#### Посттравматическая нейропатия ушно-височного нерва

Мы обследовали 16 пациентов (все - женщины) с посттравматической нейропатией ушно-височного нерва, в возрасте от 32 до 64 лет, медиана возраста составила 48 лет. Во всех случаях поражение возникло в результате инвазивных эстетических манипуляций, из них:

– у 10 пациенток (63%) при имплантации нитей по методике формирования «петли» для фиксации нитей позади ушной раковины с целью лифтинга мягких тканей средней части лица;

– у 6 пациенток (37%) – после пластической операции на лице (круговая подтяжка лица).

Характерно появление боли непосредственно во время имплантации нитей, несмотря на местную анестезию; при пластических операциях – сразу после выхода пациентов из наркоза. Боль жгучая, интенсивная (в среднем  $7,2 \pm 1,4$  балла по ВАШ), локализуется в области верхней и медиальной части ушной раковины в зоне завитка и противозавитка (n=16; 100% пациентов) (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Зона локализации боли и чувствительных нарушений при поражении ушно-височного нерва (V3)

Пациенты жалуются на усиление боли при прикосновении, что отмечается сразу после повреждения. В связи с чем, они избегают дотрагиваться к коже ушной раковины, не могут носить головные уборы, спать на боку и пр.

Жалоб на асимметрию лица у этих пациентов не было. Большинство пациентов (n=12; 75%) отмечали, что стали тревожными и беспокойными. Нарушение сна беспокоило 9 пациентов (56%).

Объективное неврологическое тестирование пациентов с поражением ушно-височного нерва выявило односторонние как положительные, так и отрицательные чувствительные нарушения (Таблицы 15, 16).

Таблица 15 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией ушно-височного нерва (n=16)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Болевая чувствительность	1,7 (1,3) *	2,7 (0,5)
Температурная чувствительность	1,9 (1,5) *	2,8 (0,8)
Тактильная чувствительность	2,1 (1,9) *	2,7 (0,4)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,9 (1,5) *	2,7 (0,5)

Примечание –\*  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка.

Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения).

Наиболее частым симптомом оказалась гипоалгезия (n=10; 63% пациентов); достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) отмечались термгипестезия (n=9; 56% пациентов) и тактильная гипестезия (n=8; 50% пациентов). Гипоалгезия и термгипестезия сочеталась у одних и тех же пациентов. Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,9 балла на стороне поражения против 2,7 балла на здоровой стороне, что соответствовало умеренной степени нарушений поверхностной чувствительности (Таблица 15).

Выявленные стимулзависимые болевые феномены, а также иные положительные чувствительные симптомы у пациентов с ятрогенным поражением ушно-височного нерва представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией ушно-височного нерва (n=16)

Симптом	Число (%) пациентов
Холодовая гипералгезия	12 (75%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	10 (63%)
Динамическая гипералгезия на укол иглой	3 (19%)
Парестезии	3 (19%)
Дизестезии	2 (12%)

У большинства пациентов (n=12; 75%) выявлена холодовая гипералгезия и механическая гипералгезия (n=10; 63% пациентов). Динамическая гипералгезия на укол иглой на границе медиальной и нижней части ушной раковины отмечена у 3 пациентов (19%). Парестезии и дизестезии наблюдались у 19% и 12% пациентов, соответственно, и были выражены слабо.

Признаки нарушения глубокой чувствительности и изменений со стороны жевательных мышц отсутствовали.

Наблюдение за пациентами с ПНТН при повреждении ушно-височного нерва показало развитие симптомов в динамике: сразу после воздействия повреждающего фактора возникали боль и гипералгезия; в среднем через  $14 \pm 5,5$  дней присоединялись явления холодовой и механической гипералгезия (аллодинии), что в значительной степени усугубляло течение болезни. Самостоятельно симптомы не регрессировали, что вынуждало производить повторное вмешательство для извлечения «петли» из мягких тканей заушной области (в случае имплантации нитей).

Таким образом, для пациентов с посттравматической нейропатией ушно-височного нерва характерно:

1. Жгучая боль в зоне иннервации ушно-височного нерва;
1. Выраженная гипералгезия (холодовая и механическая - аллодиния) в области верхней части ушной раковины;
2. Умеренное снижение поверхностной чувствительности (болевого, температурной, тактильной) в области верхней части ушной раковины;
3. Низкая представленность парестезий, дизестезий;
4. Отсутствие нарушений глубокой чувствительности.

Посттравматическая нейропатия нижнего альвеолярного нерва

Мы обследовали 84 пациента (46 женщин и 38 мужчин) с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва, в возрасте от 18 до 67 лет, медиана возраста составила 41 год.

Важно, что из всех дистальных ветвей тройничного нерва нижний альвеолярный нерв подвергался ятрогенному повреждению чаще всего - в 35% случаев ( $n=88$ ) и всегда в результате стоматологических вмешательств. Из них:

- при удалении зубов 3.8 и 4.8 («хирургия третьего моляра»), в том числе дистопированных и ретинированных зубов, у 38% пациентов ( $n=32$ );
- при операциях по поводу дентальной имплантации на нижней челюсти (компрессия нерва глубоко установленным дентальным имплантатом) у 32% пациентов ( $n=27$ )

- при эндодонтическом лечении (компрессия фрагментом пломбирочного материала, выведение за верхушку зуба) у 12% пациентов (n=10);
- при ортогнатических операциях у 12% пациентов (n=10);
- при инъекционной травме (инъекции локальных анестетиков) у 6% (n=5).

Характерно появление боли непосредственно во время стоматологической манипуляции, несмотря на местную анестезию. Пациенты ощущали кратковременную боль высокой интенсивности по типу «удара током» или «укола иглой» вдоль нижней челюсти, отмечалось подпрыгивание на месте из-за внезапной боли (симптом «прыжка»), что свидетельствовало о факте травмы нерва. Однако, если стоматологическая операция проводилась под медикаментозной седацией, как в большинстве случаев дентальной имплантации, то пациенты могли не помнить о случившемся. После окончания действия местной анестезии и медикаментозной седации, абсолютное большинство пациентов, получивших травму нижнего альвеолярного нерва пациентов отмечали только локальное нарушение чувствительности (n=81; 96% пациентов), которое рассматривается ниже.

Постоянная боль присоединялась позже, в течение 7-14 дней. Наблюдалась в 35% случаев; n=29. Боль ноющего, реже ломящего, режущего характера; умеренной интенсивности (в среднем  $4,8 \pm 1,5$  балла по ВАШ), с локализацией вдоль нижней челюсти на стороне поражения. Усиливалась при воздействии холодových стимулов и стрессовых нагрузках. Четких факторов, облегчающих боль, как правило, не отмечалось, в том числе оказались малоэффективными обезболивающие препараты (НПВС, простые и комбинированные анальгетики).

В среднем, через две недели от начала заболевания присоединялись парестезии, покалывания, «прострелы» в области подбородка (n=41, 48%). Через 1 месяц у половины пациентов (n=42; 50% пациентов) появлялись признаки аллодинии.



Таким образом, отличием клинической картины поражения нижнего альвеолярного нерва от остальных дистальных ветвей тройничного нерва является то, что ведущим признаком было выпадение чувствительности. Пациенты жаловались на «онемение» (n=78; 93%), а не на боль. Беспокоила потеря чувствительности в области подбородка, красной каймы нижней губы, а также в полости рта – вдоль нижней челюсти, в области фронтальных зубов с одной стороны (n=81; 96% пациентов); которая, как правило, выявлялась на следующий день после стоматологического лечения (Рисунок 15). Пациенты описывали свои ощущения как «не отошла анестезия», «стойкое онемение», «зубы деревянные», «не чувствую своих зубов на нижней челюсти». Многие из них возвращались к стоматологам с просьбой «ввести какой-нибудь препарат», чтобы снять действие анестезирующего средства, которое ввели перед операцией. Чувствительные нарушения усиливались при охлаждении, длительной артикуляции и стрессовых нагрузках; являлись чрезвычайно стойкими и значительно дезадаптировали пациентов, снижали качество жизни. Пациенты жаловались на затруднение звукопроизношения и невозможность длительной артикуляции (n=42; 50%), нарушение приема пищи (n=62; 74%) из-за проблем с удержанием пищи во рту. Например, часто жидкая пища вытекала из угла рта, но пациент этого не чувствовал. После нескольких замечаний окружающих по этому поводу у пациентов быстро формировалось ограничительное поведение: они переставали принимать пищу в публичных местах (кафе, рестораны), ходить в гости и т.д.

Объективное неврологическое тестирование пациентов с ятрогенной нейропатией нижнего альвеолярного нерва выявило односторонние как положительные, так и отрицательные чувствительные нарушения (Таблицы 17 и 18).



Рисунок 15 – Зона чувствительных нарушений при поражении нижнего альвеолярного нерва

Наиболее частыми симптомами оказались тактильная гипестезия (n=81; 96% пациентов) и термгипестезия (n=74; 88% пациентов), гипоалгезия (n=68; 81% пациентов). Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,3 балла на стороне поражения против 2,8 балла на здоровой стороне, что соответствовало выраженной степени нарушений поверхностной чувствительности (Таблица 17).

Таблица 17 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва (n=84)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Тактильная чувствительность	0,9 (0,8) *	2,8 (0,3)
Температурная чувствительность	1,5 (1,3) *	2,9 (0,5)
Болевая чувствительность	1,5 (1,3) *	2,8 (0,6)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,3 (1,1) *	2,8 (0,4)

Примечание – \* $p < 0,005$  – достоверные различия между группами; SD – стандартная ошибка

Выявленные стимулзависимые болевые феномены, а также иные позитивные чувствительные симптомы у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва представлены в Таблице 18.

Признаки гипералгезии у пациентов данной группы выявлялись реже и были менее выраженными, чем при поражении других дистальных ветвей тройничного нерва. Так, механическая гипералгезия (аллодиния) выявлялась лишь у 10 пациентов (12%). Аллодиния, как обычно, определялась, преимущественно, на границе сниженной и нормальной тактильной чувствительности, была слабой или умеренной степени выраженности и не дезадаптировала пациентов. Например, было затруднено, но не нарушено, бритье у мужчин, нанесение крема на лицо у женщин. Холодовая гипералгезия (n=10; 12% пациентов) была выявлена только у пациентов с болевым синдромом. Динамическая гипералгезия на укол иглой – также у 10 пациентов (12%), с локализацией на границе, сниженной и нормальной болевой чувствительности. Парестезии (n=54; 64% пациентов) и дизестезии (n=40; 47,6 % пациентов) наблюдались достоверно чаще стимулзависимых болевых феноменов ( $p \leq 0,05$ ) и приносили значительные страдания пациентам (Таблица 18). Спонтанные парестезии определялись у большинства пациентов (n=53; 63%). Кроме того, у 36 пациентов (43%) спонтанные парестезии сочетались с вызванными парестезиями и полиэстезией; у 32 пациентов (38%) – с аллоэстезией. У 29% пациентов (n=24) наблюдался зуд в пораженной области, возникавший в течение месяца от момента травмы нижнего альвеолярного нерва.

Таблица 18 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва (n=84)

Симптом	Число (%) пациентов
Парестезии	54 (64%)
Дизестезии	40 (47,6%)
Полиэстезии	36 (43%)
Аллоэстезии	32 (38%)
Зуд	24 (29%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	10 (12%)

## Продолжение Таблицы 18

Холодовая гипералгезия	10 (12%)
Динамическая гипералгезия на укол иглой	10 (12%)

У 82% пациентов исследуемой группы (n=69) предъявляли жалобы, которые свидетельствовали о снижении сенсорного восприятия пищевого комка и нарушении эвакуации пищи из полости рта на стороне поражения, что указывало на нарушение глубокой чувствительности. Результаты объективного тестирования позволили уточнить наличие и степень выраженности нарушений глубокой и сложной видов чувствительности в нижней части лица и полости рта (Таблица 19). Так, 82% пациентов переставали жевать на стороне поражения, быстро переключались пищу в полости рта на здоровую сторону. При попытках осознанно жевать на стороне повреждения пациенты отмечали, что «не чувствуют» консистенцию и форму пищевого комка, а также остатки пищи за щекой.

Таблица 19 – Оценка глубокой и сложной видов чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва (n=84)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Топестезия (чувство локализации)	1,5 (1,3) *	2,9 (0,5)
Графестезия (двумерно-пространственное чувство)	1,8 (1,6) *	2,8 (0,6)
Батиэстезия (перемещение кожной складки или слизистой щеки)	1,8 (1,6) *	2,7 (0,5)
Тест с ватным валиком за щекой (восприятие инородного тела)	1,6 (1,4) *	2,9 (0,4)
Суммарный субъективный рейтинг по шкале от 0 до 3 баллов (SD)	1,6 (1,4) *	2,8 (0,5)

Примечание – \* $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; \* SD - стандартная ошибка

Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения).

Чаще всего на стороне поражения выявлялась топгипестезия (n=65, 77% пациентов), когда нарушалось определение локализации раздражающих сигналов на коже «возле угла рта», «возле подбородка», «возле губы», «вдоль нижней челюсти», а также в полости рта «возле жевательных зубов», «в середине челюсти», «возле фронтальных зубов».

Достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) определялась графгипестезия (n=52, 62% пациентов) и батигипестезия (n=48, 57% пациентов). Так, на стороне поражения в подбородочной области, нижней части лица вдоль нижней челюсти нарушалось распознавание нарисованных на коже и слизистой полости рта тупым предметом различных фигур (круг, треугольник, квадрат, крест), а также восприятие перемещения кожной складки и складки слизистой щеки в полости рта. Тест с ватным диском выявил снижение восприятия инородного тела за щекой на пораженной стороне у 40 пациентов (48%). Суммарный субъективный рейтинг снижения глубокой чувствительности у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва на пораженной стороне составил 1,6 балла против 2,8 баллов на здоровой стороне, что свидетельствовало о выраженной степени нарушений.

Объективное неврологическое тестирование позволило не только уточнить особенности чувствительных расстройств, но и выявило двигательные нарушения на лице у пациентов с ятрогенным повреждением нижнего альвеолярного нерва. При проведении мимических проб на стороне поражения у 16 пациентов (19%) мы наблюдали легкую мимическую асимметрию, которая проявлялась «отставанием» угла рта с одной стороны в пробе «показать зубы» (за счет легкой слабости круговой мышцы рта), что создавало легкую асимметрию улыбки.

Как было указано выше, многие пациенты (n=50, 60%) отмечали нарушение жевания и были вынуждены жевать только на одной (контрлатеральной) стороне. Это вызывало перегрузку ВНЧС с обеих сторон, появление признаков дисфункции сустава, а также изменения со стороны жевательных мышц в виде перегрузки на безболевогой стороне и формирования гипотрофии на стороне

поражения (n=32, 38%). Затруднения при артикуляции, сложность в произношении отдельных звуков (звонкие и шипящие), невозможность длительной речевой нагрузки приводили к профессиональной дезадаптации пациентов (в частности, преподавателей).

Таким образом, для пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва характерно:

1. Облигатность и тяжелая степень выраженности отрицательных сенсорных симптомов: нарушений поверхностной (в виде тактильной, болевой, температурной гипестезии), глубокой и сложной видов чувствительности (в виде топ-, граф-, батигипестезии, нарушения восприятия ватного валика за щекой) на коже подбородочной области, вдоль нижней челюсти и в полости рта с одной стороны;

2. Боль ноющего, реже ломящего, режущего характера; умеренной интенсивности вдоль нижней челюсти на стороне поражения, появляется отсрочено (в течение 7-14 дней) у 35% пациентов;

3. Диссоциация частоты и выраженности положительных сенсорных симптомов: парестезии, дизестезии, поли- и аллоэстезии - высокая частота представленности и выраженная степень проявлений; гипералгезии (аллодиния) - низкая представленность и легкая степень проявлений;

5. Затруднение приема пищи, жевания, длительной речевой активности, произношения отдельных звуков.

6. Легкая мимическая асимметрия (область угла рта) за счет слабости круговой мышцы рта на стороне поражения.

Посттравматическая нейропатия подбородочного нерва

Мы обследовали 19 пациентов (15 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 25 до 65 лет, медиана возраста составила 45 лет. У 8 пациентов (42%) поражение возникло в результате стоматологического вмешательства с целью апексэктомии или цистэктомии зубов (дентоальвеолярная хирургия) (Таблица 5). У 11 пациентов (58%) – в результате инвазивных вмешательств на лице с целью эстетической коррекции: у 5 человек при введении препаратов контурной

инъекционной пластики в область подбородка; у 6 человек при пластической операции с установкой имплантата для объемного моделирования и/или коррекции формы подбородка (Таблица 6).

Боль при ятрогенном повреждении подбородочного нерва развивалась у 68% пациентов (n =13). Характерна односторонняя постоянная монотонная жгучая или ломящая боль в подбородочной области с иррадиацией в область фронтальных зубов на нижней челюсти, интенсивностью в среднем,  $3,8 \pm 2,3$  балла по ВАШ. Пациенты описывали свои ощущения как «изнуряющая ломота, жжение» в подбородочной области.

Объективное неврологическое тестирование пациентов с повреждением подбородочного нерва выявило односторонние как отрицательные, так и положительные чувствительные нарушения на коже подбородочной области и слизистой ротовой полости в проекции фронтальных зубов нижней челюсти (Таблицы 20 и 21).

Отрицательные чувствительные симптомы были легкой и/или умеренной выраженности (Таблица 20), в основном представлены снижением тактильной (n=15; 79% пациентов), достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) – температурной (n=10; 53% пациентов) и болевой (n=5; 26% пациентов) чувствительности.

Таблица 20 – Оценка поверхностной чувствительности (субъективный рейтинг) у пациентов с посттравматической нейропатией подбородочного нерва (n=19)

Показатель	Пораженная сторона Субъективный рейтинг, средний балл (SD)	Здоровая сторона. Субъективный рейтинг, средний балл (SD)
Тактильная чувствительность	1,8 (1,6) *	2,7 (0,5)
Температурная чувствительность	1,8 (1,6) *	2,8 (0,3)
Болевая чувствительность	1,9 (1,7) *	2,8 (0,4)
Субъективный рейтинг, средний суммарный балл (SD)	1,8 (1,6) *	2,7 (0,4)

Примечание –  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка

Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения) (подробно в разделе 2.2.1.2)

Средний суммарный показатель субъективного рейтинга по всем трем видам поверхностной чувствительности составил 1,8 балла на стороне поражения против 2,7 балла на здоровой стороне, что соответствовало умеренной степени нарушений поверхностной чувствительности (Таблица 21).

Таблица 21 – Положительные чувствительные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией подбородочного нерва (n=19)

Симптом	Число (%) пациентов
Парестезии	18 (95%)
Зуд	11 (58%)
Дизестезии	9 (47%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	7 (37%)

Положительные симптомы в виде парестезии и зуда развивались в течение месяца от момента травмы и были наиболее значимыми клиническими симптомами у большинства пациентов, наравне с постоянной ОФБ (Таблица 21). Достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) отмечались дизестезии и механическая гипералгезия, проявления которой варьировали от умеренной до слабой степени выраженности и определялись на границе, сниженной и нормальной тактильной чувствительности.

С учетом участия подбородочного нерва в иннервации нижней губы, при опросе и неврологическом осмотре пациентов уделялось внимание факту отсутствия или снижения чувствительности в области красной каймы нижней губы. Однако ни одного случая подобных нарушений не выявлено. Также отсутствовали признаки нарушения глубокой чувствительности и нарушения со стороны жевательных мышц.

Таким образом, для пациентов с посттравматической нейропатией подбородочного нерва характерно:



1. Жгучая, ломящая боль умеренной интенсивности в зоне иннервации подбородочного нерва;

2. Отрицательные чувствительные симптомы легкой, умеренной выраженности, преимущественно в виде тактильной, температурной и болевой гипестезии.

3. Положительные чувствительные симптомы в виде парестезии и кожного зуда как наиболее значимые для большинства пациентов, наравне с постоянной болью;

Таким образом, исследование клинических проявлений повреждения (посттравматической нейропатии) тройничного нерва на уровне отдельных дистальных орофациальных ветвей показало, что все ветви нерва подвергаются значительному повреждению в результате ятрогенных стоматологических и косметологических инвазивных воздействий, с развитием стойкой хронической ОФБ, выраженных соматосенсорных нарушений с характерным сочетанием положительных и отрицательных чувствительных симптомов в зоне иннервации соответствующего нерва на лице и/или в полости рта, а также коморбидных расстройств.

Анализ особенностей соматосенсорных нарушений, болевого синдрома и коморбидных расстройств у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва. Анализ нейросенсорной функции показал, что, практически все описанные ветви тройничного нерва, значительно пострадали от травмы. Детали функциональных нарушений, связанные с определенным нервом, представлены в Таблице 22. Рейтинговые оценки болевой, температурной и тактильной чувствительности указывают на серьезность поражения нервов. Были выявлены клинические признаки нарушения проводимости на поврежденной стороне с суммарным баллом 1,5 (SD 1,2) против 2,7 баллов (SD 0,4  $p < 0,005$ ) на здоровой стороне. Тяжесть сенсорной потери, отраженная в среднем значении для женщин, составила 1,3 балла (SD 1,3), а для мужчин 1,5 балла (SD 1,3). Небольшая разница степени тяжести, выраженная в сумме баллов, означает, что отношение к полу пациента не было статистически значимым. Анализ

этиологических факторов в стоматологической практике показал, что «хирургия третьего моляра» и дентальная имплантация являются не только наиболее частой причиной травмы ( $n = 77$ ; 50,6%), но также вызывают наиболее тяжелый нейросенсорный дефицит. Это касается, прежде всего, пациентов с повреждением нижнего альвеолярного нерва. Нейросенсорный дефицит у пациентов этой группы проявился не только нарушением поверхностной чувствительности в виде снижения тактильной, болевой и температурной чувствительности, а также признаками нарушения глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта в виде топ-, граф-, батигипестезии, нарушения составил 1,6 балла (SD 1,4) против 2,8 баллов (SD 0,5) на здоровой стороне.

Анализ этиологических факторов в эстетической практике показал, что процедура контурной инъекционной пластики (КИП) и имплантация нитей (ИН) являются самыми травматичными процедурами, после которых развиваются выраженные нейрогенные расстройства в области лица и полости рта. Распределение поврежденных нервов показывает доминирование подглазничного нерва ( $n = 37$ ; 37,8%), за которым следуют нервы в области лба - надблоковый, надглазничный ( $n = 24$ ; 24,5%), далее отмечается поражение ушно-височного ( $n = 16$ ; 16,3%), подбородочного ( $n = 11$ ; 10,2%) и язычного нервов ( $n = 10$ ; 10,2%).

Таблица 22 – Нейросенсорная функция (сумма баллов) \* у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва, в зависимости от нейроанатомического субстрата и стороны поражения

Показатели	Нижний альвеолярный нерв ( $n=84$ ; ж/м соотношение 46/38)	Язычный нерв ( $n=49$ ; ж/м соотношение 32/17)	Подглазничный нерв ( $n=37$ ; ж/м- все женщины)	Надблоковый, надглазничный нерв ( $n=24$ ; ж/м- все женщины)	Верхний альвеолярный нерв ( $n=21$ ; ж/м соотношение 12/9)	Подбородочный нерв ( $n=19$ ; ж/м соотношение 15/4)	Ушно-височный нерв ( $n=16$ ; ж/м- все женщины)	Всего $n=250$ ; ж/м соотношение 182/68)
Травма нерва, медиана (диапазон) в мес.	7 (0-117)	9 (0-112)			5 (0-85)	12 (4-50)		

Продолжение Таблицы 22

Сторона	пора- женная / зоро- вая	пора- женная/ здоровая	пора- женная/ здоровая	пора- женная/ здоровая	пора- женная / зоров ая	пора- женная/ здоровая	пора- женная/ здоровая	
Суммар- ный субъек- тивный рейтинг болевой темпера- турной, тактиль- ной чувстви- тельнос- ти (показа- тель/SD )	1,3 (1,1) /  2,8 (0,4)	1,5 (1,1) / 2,7 (0,5)	1,5 (1,1)/ 2,7 (0,5)	1,4 (1,0)/ 2,7 (0,4)	1,5 (1,1) /  2,7 (0,5)	1,8 (1,6) / 2,7 (0,4)	1,9 (1,5)/ 2,7 (0,5)	1,5 (1,2) / 2,7 (0,4)
Суммар- ный субъек- тивный рейтинг глубо- кой чувстви- тель- ности в полости рта - топ- граф- ,батиест езия, тест с ватным валиком за щекой (показат ель/SD)	1,6 (1,4)/ 2,8 (0,5)	-	-	-	-	-	-	1,6 (1,4)/ 2,8 (0,5)

Примечание –  $p < 0,05$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка

Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения).

Тяжесть функциональной потери, в зависимости от анатомического субстрата и этиологического фактора, указывает на то, что повреждения, вызванные «хирургией третьего моляра», дентальной имплантацией и процедурой контурной инъекционной пластики (КИП) были более тяжелыми, чем связанные с другими процедурами (Таблица 23).

Таблица 23 – Нейросенсорная функция (сумма баллов)\* у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва, связанная с ветвью нерва и этиологическим фактором

Этиология	Нижний альвеолярный нерв	Язычный нерв	Подглазничный нерв	Надбровный, надглазничный нервы	Верхний альвеолярный нерв	Подбородочный нерв	Ушно-височный нерв
Хирургия третьего моляра	1,4	1,6	-	-	-	-	-
Дентальная имплантация	1,2	-	-	-	-	-	-
Ортогнатическая хирургия	1,2	1,7	-	-	-	-	-
Локальные инъекции анестетика	1,7	1,5	-	-	-	-	-
Эндодонтическое лечение	1,7	-	-	-	1,5	-	-
Дентоальвеолярная хирургия	-	-	-	-	-	1,8	-
Контурная инъекционная пластика	-	-	1,5	1,3	-	1,8	-
Имплантация нитей	-	1,5	-	1,4	-	-	1,8

## Продолжение Таблицы 23

Аппаратные методы омоложения	-	-	1.4	1.4	-	-	-
Пластическая хирургия	-	-	-	-	-	1.7	1.7

Анализ положительных сенсорных симптомов (Таблица 24) выявил следующие изменения.

Таблица 24 – Положительные сенсорные симптомы у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва

Этиология	Нижний альвеолярный нерв, n (%)	Язычный нерв, n (%)	Подглазничный нерв (%)	Надблоковый, надглазничный нервы (%)	Верхний альвеолярный нерв, n (%)	Подбородочный нерв, n (%)	Ушно-височный нерв (%)
Парестезии	54 (64%)	12 (24,4%)	18 (48,6%)	14 (54,1%)	9 (42,8%)	8 (100%)	3 (18,7%)
Дизестезии	40 (47,6%)	11 (22,4%)	16 (43,2%)	10 (41,6%)	9 (42,8%)	5 (62,5%)	2 (12,5%)
Холодовая гипералгезия	10 (11,9%)	42 (85,7%)	27 (72,9%)	12 (50%)	16 (76,1%)	-	12 (75%)
Механическая гипералгезия (аллодиния)	25 (29,7%)	26 (53%)	22 (59,4%)	12 (50%)	13 (61,9%)	2 (25%)	10 (62,5%)
Гипералгезия на укол иглой	10 (11,9%)	35 (71,4%)	24 (64,8%)	13 (54,3%)	14 (66%)	-	3 (18,7%)
Зуд	24 (28,5%)	-	-	-	-	6 (75%)	-
Вкусовая аллодиния	-	15 (30,6%)	-	-	-	-	-

В таблице 24 показано, что парестезии были наиболее представленным феноменом (n=118, 47,2%). Однако, наибольшее влияние на качество жизни

оказывали дизестезии (n=93, 37,2%), холодовая гипералгезия (n=104, 42%), аллодиния (n=135, 54%) и зуд (n=25, 10%). При нейропатии язычного нерва нами описана вкусовая аллодиния (n=15, 6%). Более детально анализ положительных сенсорных симптомов будет изложен ниже.

Болевые и сенсорные нарушения при ПНТН локализовались в строго определенной нейроанатомической зоне, соответствующей зоне иннервации пораженного нерва:

1. Надблоковый и надглазничный нервы - кожа лобной области и волосистой части головы с одной стороны;
2. Подглазничный нерв - кожа в области спинки, крыла носа, вдоль носогубной складки, в полости рта - слизистая внутренней поверхности верхней губы, слизистая ротовой полости в проекции фронтальных зубов на верхней челюсти с одной стороны;
3. Верхний альвеолярный нерв, снаружи - кожа над верхней губой, средняя, нижняя части носогубной складки, вдоль скуловой дуги, щёчной области; в полости рта - слизистая ротовой полости вдоль верхней челюсти, начиная от премоляров с одной стороны;
4. Язычный нерв - боковая поверхность языка с одной стороны;
5. Ушно-височный - кожа в области верхней части ушной раковины (завиток, противозавиток);
6. Нижний альвеолярный нерв, снаружи - кожа подбородочной области, красная кайма нижней губы, вдоль нижней челюсти, в полости рта - слизистая внутренней поверхности нижней губы, слизистая вдоль нижней челюсти, внутренней поверхности щеки с одной стороны;
7. Подбородочный нерв, снаружи - кожа подбородочной области, в полости рта - слизистая ротовой полости в проекции фронтальных зубов на нижней челюсти с одной стороны.

Анализ отдельных компонентов болевого синдрома выявил следующие феномены:

1. Жгучая боль разной интенсивности. При нейропатии подбородочного нерва отмечалась низкая интенсивность боли. При нейропатии подглазничного, язычного, ушно-височного нервов высокая. Обычно пациенты четко описывают свою боль, употребляя выражения «горит», «печет», «посыпали перцем», «ошпарили кипятком», «полили кислотой», «ужалила пчела». Жжение монотонно беспокоит в течение дня. Ночью при пробуждении среди сна пациенты также отмечают наличие жжения. Жжение у этих пациентов усиливается при малейшем переохлаждении (дуновение ветерка, холод от кондиционера, прием прохладной пищи), а также при стрессовых нагрузках. При поражении подглазничного нерва мы наблюдали также трофические нарушения в виде пастозности средней части лица. Известно, что это является одним из признаков симпатически поддерживаемой дизестезической боли. Мы отметили, что интенсивность жгучей боли у большинства пациентов увеличивается в течение первых недель после воздействия повреждающего фактора. Время от травмы до максимального усиления интенсивности боли соответствовало асимметричному распределению со средним арифметическим значением 150 дней ( $SD=26,0$ ) и медианным значением 30 дней в диапазоне 0 до 220 дней. Большинство пациентов отмечали усугубление боли в течение 14-18 дней от момента получения травмы. В Таблице 25 представлена динамика интенсивности боли по ВАШ.

Таблица 25 – Средние показатели интенсивности жгучей боли по ВАШ в группе ПНТН (n=250)

Нервы тригеминальной системы	ВАШ (баллы) в дебюте заболевания	ВАШ (баллы) через 30 дней от начала заболевания
Надблоковый и надглазничные нервы	4,7 ± 1,3 *	6,8 ± 1,4 *
Подглазничный нерв	5,3 ± 1,5*	6,9 ± 2,3*
Передний верхний альвеолярный нерв	5,8 ± 2,6*	7,1 ± 1,8*
Язычный нерв	6,2 ± 1,9	6,8 ± 1,2
Ушно-височный нерв	7,2 ± 1,4	7,4 ± 1,3
Подбородочный нерв	3,8 ± 1,5	3,7 ± 1,8

Примечание – \*-статистически достоверное различие ( $p<0,005$ )

Из таблицы видно, что наиболее высокая интенсивность боли отмечалась при поражении ушно-височного ( $7,2 \pm 1,4$  балла) и язычного ( $6,2 \pm 1,9$  балла) нервов (V3). Динамика ВАШ, представленная в таблице показывает, что при поражении нервов из подразделения V1, V2 (надблоковый, надглазничный, подглазничный, передний верхний альвеолярный нервы) в течение 30 дней от начала боли отмечается усугубление болевого феномена, увеличение интенсивности боли ( $5,8 \pm 2,6$  против  $7,1 \pm 1,8$  баллов при поражении верхнего альвеолярного нерва). В случае, когда боль изначально высокой интенсивности, выше 6 баллов по ВАШ (при поражении язычного, ушно-височного нервов), то изменения интенсивности не наблюдалось. Самая низкая интенсивность боли отмечалась при поражении подбородочного нерва ( $3,8 \pm 1,5$  балла). Одновременно с увеличением интенсивности боли развивались клинические признаки гипералгезии - динамической гипералгезии на укол иглой, холодовой и механической гипералгезии (аллодинии).

2. Боль ноющего, режущего, ломящего характера наблюдалась только у 29 человек пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва (34,5%). Эта боль ощущается как глубинная, среднего уровня интенсивности. В течение дня интенсивность может изменяться от слабой до умеренной. Боль локализуется вдоль нижней челюсти, по ходу нижнечелюстного канала. При поражении нижнего альвеолярного нерва боль развивалась, в среднем, через 1-2 недели от момента заболевания. В дебюте у большинства пациентов отмечались только чувствительные нарушения в виде отрицательных симптомов. Время от травмы до появления боли соответствовало асимметричному распределению со средним арифметическим значением 75 дней ( $SD=21,0$ ) и медианным значением 13 дней в диапазоне 0 до 120 дней. Большинство пациентов отмечали появление боли в течение 7-10 дней от момента получения травмы. Интенсивность трункальной боли составила, в среднем, 4,8 балла.

3. Онемение, снижение чувствительности описывается пациентами как чувство «одеревенелости», «ватности». Используются различные выражения по типу «выключили чувствительность», «чувствую, как через пленку», «как-будто



отлежала щеку». Эти ощущения имеют уровень от низкой до высокой интенсивности, локализуются в пораженной нейроанатомической зоне. Мы оценивали онемение по 10-балльной шкале. Среднее значение в исследуемой группе составило  $5,7 \pm 1,6$  баллов.

4. Парестезии представляют собой поверхностные ощущения по типу «ползания мурашек», «перекатывание пузырьков». Интенсивность парестезий по ВАШ слабая или средней интенсивности (среднее значение составило  $4,48 \pm 1,85$  баллов). Чаще всего, наблюдалась спонтанная парестезия - 43,2%. Однако, у 20% отмечалось сочетание спонтанной и вызванной парестезии.

5. Дизестезии были представлены извращенным восприятием различных стимулов. Например, раздражение тупым предметом (шпатель) пациенты воспринимали как укол, «волнообразные» движения по коже, «шевеление нитей» и пр. Раздражение острым концом зубочистки вызывали возникновение ощущений тепла или холода («струйки»). Эти ощущения также поверхностные, низкой или средней интенсивности. Средняя интенсивность по ВАШ составила  $3,39 \pm 2,9$  баллов.

6. Зябкость (чувство холода) в пораженном сегменте лица. Примечательно, что возникает в тепле. Зябкость, как правило, сочеталась с жжением. Пациенты описывали это явление как «холодное жжение». Интенсивность этих ощущений имеют уровень от низкой до средней, могут быть как на поверхности, так и глубинными. Результат оценки степени выраженности зябкости по ВАШ в исследуемой группе ( $n=250$ ) составил  $2,97 \pm 2,8$  баллов. Преимущественно наблюдалась у пациентов при поражении V1, V2. При поражении V3 зябкость наблюдалась только при повреждении ушно-височного нерва. Практически не встречалась зябкость при поражении нижнего альвеолярного и подборочного нервов.

7. Полиэстезия - расстройство, при котором одиночное раздражение (иглой, прикосновение пальцем) воспринимается как множественное. Ощущения чаще поверхностные. Имеют низкий уровень интенсивности. Определяются обычно

при осмотре. Полиэстезия определялась, преимущественно, у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва.

8. Аллоэстезия описывались пациентами как «смещение тактильной картинки», когда раздражение в определенном участке пораженной зоны воспринималось в другой области. Например, прикосновение или прикладывание тупого предмета (шпатель) к спинке носа воспринималось как раздражение, которое наносится над верхней губой и т.п. Ощущения поверхностные. Обычно низкой интенсивности. Аллоэстезия определялась, преимущественно, у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва.

9. Зуд наблюдался только у пациентов с поражением подбородочного и нижнего альвеолярного нервов. Это поверхностное ощущение, локализованное в области подбородка и вдоль нижней челюсти. Мы наблюдали случаи зуда в полости рта (интраоральный ИО), когда ощущение зуда возникало на слизистой ротовой полости. Пациенты описывали это как «зудит десна». Обычно зуд имел уровень от низкого до умеренного. Среднее значение по ВАШ, в среднем,  $1,93 \pm 2,1$  баллов.

#### 10. Стимулзависимые боли:

А. Гипералгезия, которая по своим клиническим характеристикам соответствует критериями статической гипералгезии наблюдаюсь у пациентов с первых часов после травмы. В данном случае, вероятно, речь идет о первичной гипералгезии, которая развивается в результате травмы нерва и мягких тканей лица. Первичная гипералгезия описывалась пациентами как чувство «после ожога», «ошпаренная кожа» на пораженном участке лица. Прикосновение, надавливание пальцем вызывали болезненность. В связи с чем, пациенты с первых дней избегали прикосновений к лицу, прикрывали рукой или платком, когда выходили на улицу. Многие не могли наносить крем на лицо, мужчинам сложно было бриться. Обычно ощущения поверхностные. Преимущественно наблюдалась у пациентов при поражении V1, V2. При поражении V3 статическая гипералгезия наблюдалась при поражении язычного и ушно-височного нервов.

Практически не отмечалась при поражении нижнего альвеолярного и подбородочного нервов. Первичная гипералгезия наблюдалась у 68% случаев.

Б. Холодовая гипералгезия ощущалась пациентами как боль при воздействии малейшего охлаждающего фактора (дуновение ветерка) на пораженный участок кожи. При постепенном охлаждении кожи пораженного участка с помощью пробирки с холодной водой развивалась (усиливалась) боль жгучего характера. Мы наблюдали интраоральную ИО (слизистая внутренней поверхности верхней губы, а также в проекции фронтальных зубов при поражении переднего, верхнего альвеолярного нерва; боковая поверхность языка при поражении язычного нерва) и экстраоральную форму ЭО холодовой гипералгезии (при поражении нервов в подразделении V1 и V2).

В. Механическая гипералгезия (аллодиния) была представлена как повышенная чувствительность кожи, возникновение неприятных ощущений, жжения, боли, «прострелов» при прикосновении к коже лица. Примечательно, что при клиническом исследовании аллодиния обычно определялась на линии нормальной и сниженной (болевогой или тактильной чувствительности). Динамики аллодинии от времени суток не наблюдалось. Мы наблюдали ИО и ЭО формы аллодинии. Встречается у 54% пациентов. Наиболее яркие проявления аллодинии отмечались через 14 дней после начала заболевания. Это коррелирует с повышением интенсивности боли. Аллодиния является наиболее дезадаптирующим симптомом среди пациентов в исследуемой группе. Встречалась при поражении, практически, всех ветвей тройничного нерва. Однако, при поражении нижнего альвеолярного нерва аллодиния встречалась редко, была слабой интенсивности, не носила дезадаптирующий характер.

Г. Динамическая гипералгезия на укол иглой выявляется только при исследовании. Сами пациенты не ощущают. Вновь был выявлен факт наибольшей выраженности динамической гипералгезии на укол иглой в области, где нормальная чувствительность кожи сменяется сниженной. Динамическая гипералгезия на укол иглой определялась у 44% пациентов.

Д. Вкусовая аллодиния определялась у пациентов с поражением язычного нерва. Прием определенных продуктов (соленая пища, красное вино, имбирь, цитрусовые) возникала боль по боковой поверхности языка. В связи с этим, пациенты вынуждены исключить эти продукты, ограничить свой пищевой рацион.

Таким образом, болевой феномен при ПНТН представлен двумя компонентами:

1) спонтанные, чаще жгучие, реже ноющие, режущие, ломящие боли; зябкость, парестезии, зуд.

2) стимулзависимые боли в виде первичной гипералгезии, холодовой гипералгезии, механической гипералгезии (аллодинии), динамической гипералгезии на укол иглой, дизестезии, полиэстезии, аллоэстезии.

У 58% пациентов отмечалось одновременное наличие спонтанной и стимулзависимой боли.

Нейросенсорный дефицит при поражении периферических ветвей тройничного нерва был, в основном, представлен снижением болевой, температурной и тактильной чувствительности. Низкие рейтинговые оценки этих видов чувствительности указывают на серьезность поражения нервов. Наиболее выражена тяжесть сенсорной потери у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. При этом отмечается снижение поверхностной чувствительности, а также признаки нарушения глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта в виде топ-, граф-, батигипестезии, нарушения восприятия ватного валика за щекой. Таким образом, пациенты с поражением нижнего альвеолярного нерва имеют самую высокую степень сенсорной потери. Этот факт говорит еще о вероятно высокой роли нижнего альвеолярного нерва в обеспечении проприоцептивной чувствительности в полости рта.

При поражении подглазничного нерва наблюдается стойкая пастозность мягких тканей в средней части лица, что является характеристикой симпатически зависимой боли. При поражении подглазничного, переднего верхнего альвеолярного нервов (V2) наблюдаются двигательные нарушения в виде

слабости мимических мышц (легкой, умеренной тяжести) в средней части лица. При поражении верхнего альвеолярного нерва (V2) отмечается постепенное формирование гемигипотрофии мягких тканей средней части лица.

Мы попытались определить роль периферических и центральных факторов патогенеза в процессе формирования выраженности, характера, интенсивности болевого синдрома и представленности чувствительных расстройств при ПНТН. Функциональная роль периферического компонента боли определялась на основании анализа этиологических факторов, данных анамнеза, особенностей клинической картины, в частности корреляции чувствительных расстройств и отдельных компонентов спонтанной и стимулзависимой боли. Учитывались также результаты нейрофизиологического обследования (мигательный рефлекс). Центральный компонент боли анализировался по результатам психологического тестирования и тригеминальных ВП.

Мы провели анализ характера боли и клинических проявлений в зависимости от нейроанатомического субстрата. Зависимость между особенностями спонтанной и стимулзависимой боли, различными видами нарушения чувствительности оценивалась с помощью подсчета коэффициента корреляции ( $r$ ) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). Оценка значимости для выявления зависимости между характеристиками и нейроанатомическим субстратом (являются категориями), проводилась с помощью расчёта  $t$ -критерия Стьюдента.

При оценке характера болевого синдрома и чувствительных нарушений среди основной части пациентов, а именно с поражением надблокового, надглазничного нервов (V1), подглазничного, верхнего альвеолярного нервов (V2), язычного, ушно-височного нервов (V3) значительных различий коэффициентов корреляций между параметрами выявить не удалось. Возможно речь идет о единых патофизиологических механизмах формирования болевого синдрома.

Исключение составляют пациенты с поражением нижнего альвеолярного нерва (Таблица 26).

Таблица 26 – Взаимосвязь представленности отдельных вариантов спонтанной и стимулзависимой боли, чувствительных и двигательных нарушений с анатомическим уровнем поражения дистальных ветвей тройничного нерва

Сопоставление	V1 (надблоковый, надглазнич- ный нервы)	V2 (подглазничный, верхний альвеолярный нерв)	V3 (язычный, ушновисоч- ный нервы)	V3 (нижний альвеоляр- ный нерв)
Жгучая боль	R=0,39*	R=0,32*	R=0,29*	R= - 0,06
Режущая, ноющая, ломящая боль	R= - 0,19	R=-0,8	R= - 0,14	R=0,38*
Парестезии	R=0,15	R=0,21	R=0,14	R=0,29*
Дизестезии	R=0,7	R=0,43	R=0,31	R=0,32*
Полиэстезии	R=0,15	R=0,9	R=0,18	R=0,22*
Аллоэстезии	R=0,19	R=0,21	R=0,31	R=0,18*
Зябкость	R=0,38*	R=0,51*	R=0,44*	R= - 0,15
Онемение	R=0,07	R=0,27	R=0,43	R=0,51
Зуд	R=0,22	R=0,24	R=0,15	R=0,65*
Болевая чувствительность	R=0,46*	R=0,34*	R=0,56*	R=0,59*
Температурная чувствительность	R= 0,36*	R=0,41*	R=0,29*	R=0,53
Тактильная чувствительность	R= 0,44	R=0,39	R=0,18	R=0,48*
Глубокая чувствительность	R= - 0,19	R= - 0,15	R= - 0,21	R=0,72*
Динамическая гипералгезия на укол иглой	R= 0,32*	R=0,43*	R=0,58*	R=0,02
Холодовая гипералгезия	R=0,29*	R=0,67*	R=0,69*	R=0,44
Аллодиния	R=0,32*	R=0,74*	R=0,65*	R= 0,15
Слабость мимических мышц	R= - 0,13	R=0,47*	R= - 0,17	R=0,18

Примечание – \* -  $p < 0,05$

Отмечается прямая достоверная корреляция между наличием определенных клинических признаков и нейроанатомическим субстратом (ветвью тройничного нерва) (Таблица 26, Рисунок 16).

При поражении нервов в подразделении V1 (надблоковый, надглазничный), V2 (подглазничный, верхний альвеолярный), V3 (язычный, ушно-височный) значимо чаще встречались следующие признаки:

- жгучая (дизестезическая) боль ( $R=0,39$ ,  $R=0,32$ ,  $R=0,29$ ,  $p<0,05$ )
- зябкость ( $R=0,38$ ,  $R=0,51$ ,  $R=0,44$   $p<0,05$ )
- снижение болевой ( $R=0,46$ ,  $R=0,34$ ,  $R=0,56$   $p<0,05$ ) и температурной чувствительности ( $R=0,36$ ,  $R=0,41$ ,  $R=0,29$ ,  $p<0,05$ )
- динамическая гипералгезия на укол иглой ( $R=0,32$ ,  $R=0,43$ ,  $R=0,58$ ,  $p<0,05$ )
- холодовая гипералгезия ( $R=0,29$ ,  $R=0,67$ ,  $R=0,69$ ,  $p<0,05$ )
- аллодиния ( $R=0,32$ ,  $R=0,74$ ,  $R=0,65$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 16).

При поражении нижнего альвеолярного нерва (V3) значимо чаще встречались следующие признаки:

- тункальная боль ( $R=0,32$   $p<0,05$ )
- онемение ( $R=0,51$ ,  $p<0,05$ )
- парестезии ( $R=0,29$   $p<0,05$ )
- дизестезии ( $R=0,32$   $p<0,05$ )
- аллоэстезии ( $R=0,18$   $p<0,05$ )
- полиэстезии ( $R=0,22$   $p<0,05$ )
- зуд ( $R=0,65$   $p<0,05$ )
- снижение глубокой чувствительности ( $R=0,72$   $p<0,05$ )

Представленность признаков гипералгезии при поражении нижнего альвеолярного нерва была самой низкой среди всех пациентов в группе ПНТН (29,7%  $n=25$ ). Это коррелировало с низкой представленностью болевого феномена (34,5 %,  $n=29$ ). Высокая значимость низких  $R$  при незначимых высоких коэффициентах корреляции (в частности для полиэстезии, дизестезии) обусловлена малой длиной выборки.

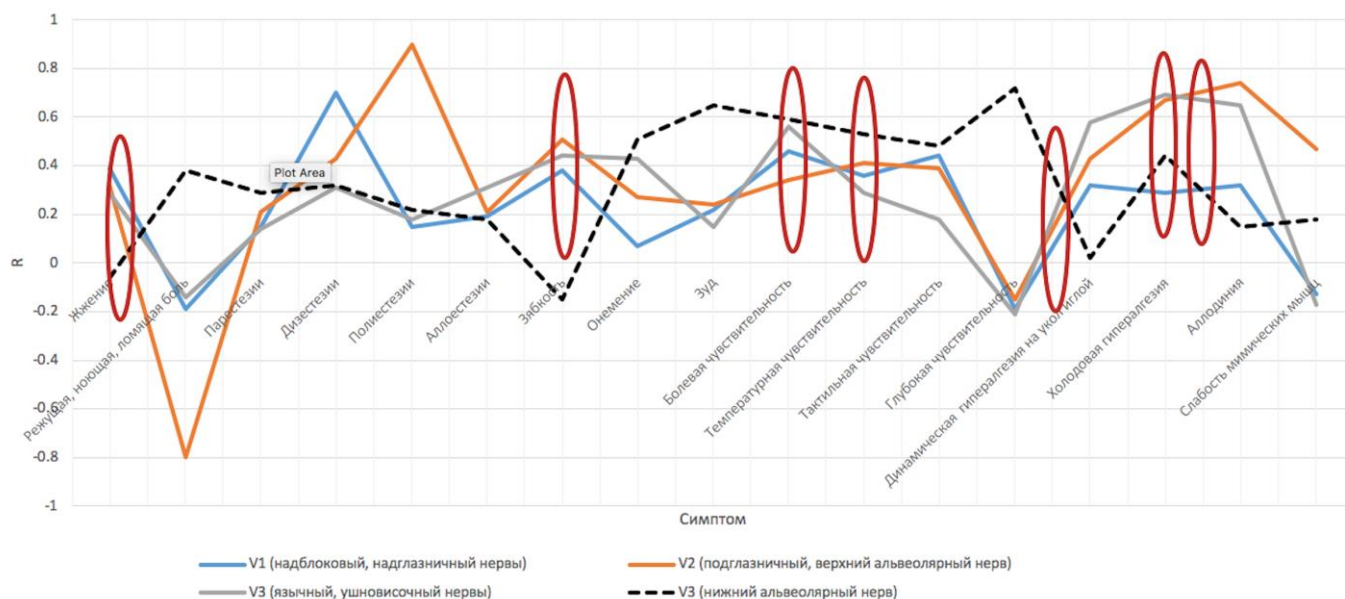


Рисунок 16 – Взаимосвязь представленности отдельных компонентов спонтанной и стимулзависимой боли, сенсорных нарушений с анатомическим субстратом (ветвью тройничного нерва)

В таблице 27 представлены результаты подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) для выявления зависимости между характеристиками спонтанной и стимулзависимой боли и данными нейросенсорной экспертизы.

Таблица 27 – Взаимосвязь представленности отдельных симптомов и результатов неврологического обследования среди пациентов с ПНТН (n=250)

Показатели	Жгучая боль	Ноющая, режущая боль	Чувство холода (зябкость)	Онемение	Парестезии
Болевая чувствительность	R= - 0,08	R= - 0,15	R= 0,02	R= - 0,11	R= - 0,17
Тактильная чувствительность	R= - 0,04	R= - 0,19	R= - 0,09	R= - 0,31*	R= - 0,18
Температурная чувствительность	R= -0,31*	R= - 0,29	R= - 0,25*	R= - 0,12	R= - 0,04
Гипералгезия на укол иглой	R=0,18	R= - 0,02	R= 0,06	R= 0,2	R= 0,08
Аллодиния	R=0,35*	R= 0,04	R= 0,16	R= 0,32	R= 0,21
Холодовая гипералгезия	R=0,03*	R= 0,07	R= 0,41	R= 0,17	R= 0,08

Примечание – \* -  $p < 0,05$



По данным, указанным в Таблице 27 имеется положительная связь между представленностью жгучей боли ( $R=0,41$   $p<0,05$ ) и наличием аллодинии ( $R=0,35$   $p<0,05$ ) и термальной (холодовой) гипералгезии ( $R=0,03$   $p<0,05$ ).

Мы выявили, что на одном и том же участке могут быть представлены два противоречивых феномена – жгучая боль («ошпарили кипятком») и чувство холода (зябкость). Пациенты описывают это как «холодное жжение». Коэффициент корреляции интенсивности этих симптомов равен ( $r =0,68$   $p<0,05$ ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для частоты представленности равен ( $R=0,65$   $p<0,05$ ). Обращает внимание наличие обратной корреляции представленности жгучей боли ( $R= -0,31$   $p<0,05$ ) и феномена зябкости ( $R= -0,25$   $p<0,05$ ) с представленностью температурного дефицита. Возможно эти явления связаны между собой, имеют единый патогенез. Известно, что феномен жжения характерен для симпатически зависимых болей. Таким образом, мы можем предположить, что явление «холодного жжения» формируется при вовлечении симпатических волокон на участке сниженной температурной чувствительности [45].

Сопоставление субъективных симптомов и результатов неврологического обследования в группе пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва выявило следующие показатели. Между собой оказались связанными такие симптомы как онемение и парестезии:  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ , частота по Спирмену  $R=0,68$ ,  $p<0,05$ . Действительно, пациенты с нейропатией нижнего альвеолярного нерва чаще всего жалуются на онемение и чувство «ползания мурашек» на одном и том же участке. Обычно это кожа подбородочной области, красной каймы нижней губы. Это самая дезадаптирующая жалоба в этой группе пациентов. В нашем исследовании была установлена связь (обратная линейная зависимость) представленности онемения и нарушения тактильной чувствительности ( $R= -0,31$ ,  $p<0,05$ ). Похожий феномен был ранее описан при диабетической полиневропатии [45].

Мы выявили отрицательную корреляционную связь между представленностью аллодинии и тактильной гипестезии ( $r= -0,46$   $p<0,05$ ), а также

признаками снижения глубокой чувствительности ( $r = -0,37$   $p < 0,05$ ). Таким образом, среди пациентов с выраженным снижением тактильной чувствительности и признаками снижения глубокой чувствительности отмечалась низкая представленность аллодинии. Это несколько противоречит имеющимся данным. В исследованиях, посвященных анализу болевых и чувствительных нарушений при полинейропатии с поражением нервов конечностей (диабетической, алкогольной) было выявлено, что аллодиния коррелирует со степенью снижения тактильной чувствительности, то есть чем выше нейросенсорный тактильный дефицит, тем выше интенсивность аллодинии [45]. В группе пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва мы видим обратную картину - при выраженном снижении тактильной и глубокой чувствительности имеются довольно слабые проявления аллодинии. Правда, при этом определялись высокие показатели парестезии (спонтанной и вызванной) и дизестезии, что также считается проявлением ЦС.

Полученные данные могут свидетельствовать о нарушении афферентной импульсации в тригеминальной системе из пораженного сегмента.

Результаты оценки выраженности гипералгезии в зависимости от интенсивности боли и времени наступления травмы выявили, что через месяц у всех пациентов отмечалось усугубление интенсивности боли (в среднем, от 3,8 до 7,2 баллов по ВАШ). Корреляционный анализ показал достоверно положительную связь между интенсивностью болевого синдрома с развитием симптомов гипералгезии - на укол иглой ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ), температурной ( $r = 0,43$   $p < 0,05$ ) и аллодинией ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, чем выше интенсивность боли, тем более выражены (+) сенсорные феномены. Это свидетельствует о спонтанной активности толстых, миелинизированных А-волокон и показывает выраженность патологических процессов, которые развиваются в результате травмы дистальных ветвей тройничного нерва (Рисунок 17).

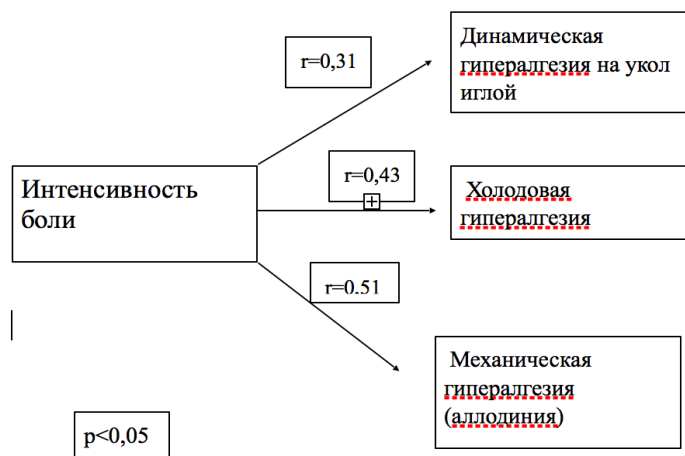


Рисунок 17 – Взаимосвязь интенсивности боли с (+) сенсорными расстройствами

Мы попытались выяснить каким образом влияет длительность заболевания на формирование положительных сенсорных симптомов. Установлена прямая линейная связь между продолжительностью болезни и степенью развития гипералгезии на укол иглой ( $R= 0,41$   $p<0,05$ ), холодовой гипералгезии ( $R= 0,39$   $p<0,05$ ) и аллодинии ( $R= 0,30$   $p<0,05$ ). Как видим, выраженность симптомов гипералгезии прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания.

Таким образом, интенсивность болевого синдрома коррелирует с представленностью признаков гипералгезии (на укол иглой, холодовой гипералгезии, аллодинии), а степень развития признаков гипералгезии коррелирует с длительностью заболевания. На этом основании можно предположить, что развитие механизмов центральной сенситизации при поражении периферических ветвей тройничного нерва осуществляется, в среднем, в течение 30 дней от начала заболевания (момента травмы). Вероятно, именно в этот временной период под воздействием массивного афферентного потока, исходящего из области травмы нерва, происходит сенситизация каудального ядра тройничного нерва с последующими изменениями функционального состояния центральных ноцицептивных нейронов.

В настоящем исследовании мы впервые описали аффективно-мотивационные аспекты нейропатической боли у пациентов с поражением

дистальных ветвей тройничного нерва в виде нарушения пищевого поведения и нарушение сна.

В 31% случаев (n=78) отмечалось снижение аппетита, отказ от приема пищи. Среди них отмечались пациенты с поражением следующих нервов: надглазничный, надблоковый, n=15, подглазничный, n=21, верхний альвеолярный, n=16, язычный, n=18, ушно-височный, n=8. Примечательно, что в этой группе не было пациентов с поражением нижнего альвеолярного и подбородочного нервов. Отказ от приема пищи пациенты замечали практически сразу после развития травмы. Связывали с возникшей болью, сенсорными нарушениями и тревогой. В среднем, через 3 месяца отмечалась потеря массы тела от 2-5 кг. В дальнейшем, по мере регрессирования боли, чувствительных нарушений и тревоги, аппетит восстанавливался.

В 40% случаев (n=100) мы отмечали нарушение сна в виде затруднения засыпания, частых пробуждений, утренней «разбитости». Среди этих пациентов были всего 5 человек с поражением нижнего альвеолярного нерва. Преобладали пациенты с поражением нервов в подразделении V2 (n=52), V3 (n=33) (с поражением язычного, ушно-височного нервов) и V1 (n=10).

#### Заключение

Проведенный анализ в группе ПНТН показал различия клинических проявлений в зависимости от анатомического уровня поражения. В связи с этим, клиническая картина ПНТН представлена следующими феноменами:

1. Для пациентов с поражением нервов в подразделении V1 (надблоковый, надглазничный нервы, в подразделении V2 (подглазничный, верхний альвеолярный нервы, в подразделении V3 (язычный, ушно-височный нервы) характерны спонтанные дизестезические боли (жжение, зябкость), отрицательные сенсорные феномены - болевая, температурная гипестезия, положительные сенсорные феномены - динамическая гипералгезия на укол иглой, холодовая гипералгезия, механическая гипералгезия (аллодиния).

По мере увеличения длительности заболевания наблюдается быстрое развитие явлений гипералгезии, формирование холодовой, динамической,

механической гипералгезии и (+) сенсорных симптомов. Определен средний интервал (30 дней от момента травмы), в течение которого развиваются клинические признаки гипералгезии, которые свидетельствуют об изменении возбудимости центральных отделов ноцицептивной системы (центральная сенситизация). Это позволило выделить два периода заболевания - острый (до 30 дней) и подострый (после 30 дней), который соответствует возникновению симптомов гипералгезии.

Кроме того, отдельно нужно выделить двигательные нарушения в виде слабости мимических мышц (от легкой до умеренной), которая наблюдается, в основном, у пациентов с поражением подглазничного и переднего верхнего альвеолярного нервов (V2).

При поражении подглазничного нерва (V2) отмечается стойкая пастозность мягких тканей лица, которая сопровождается жгучую боль. При поражении верхнего альвеолярного нерва отмечается постепенное развитие гемигипотрофии лица. Эти симптомы характерны для симпатически обусловленной боли.

2. Основу клинической картины при поражении нижнего альвеолярного нерва составляют симптомы выпадения чувствительности в виде онемения, тактильной, болевой, температурной гипестезии, нарушения глубокой чувствительности. По мере увеличения длительности заболевания у ряда пациентов присоединяется спонтанная боль, напоминающая туннельную, зуд и положительные сенсорные расстройства в виде парестезии, дизестезии, полиэстезии, аллоэстезии. Несмотря на выраженную тактильную гипестезию, представленность аллодинии не высокая.

### **3.2.1. Тригеминальная невралгия**

Общая клиническая характеристика пациентов с тригеминальной невралгией

Мы обследовали 90 пациентов с тригеминальной невралгией (ТН). МРТ головного мозга, по-прежнему, является основным методом диагностики ТН

(Рисунок 18). В нашем исследовании классическая ТН выявлена у 65 (72%) человек (признаки нейроваскулярного конфликта). У 15 пациентов (17%) диагностирована идиопатическая ТН. По данным МРТ у них не выявлено признаков нейроваскулярного конфликта. Однако, все клинические симптомы ТН присутствовали. У 10 пациентов (11%) определялась вторичная ТН, в следствие объемных процессов в области задней черепной ямки (8 чел) и рассеянного склероза (2 чел).

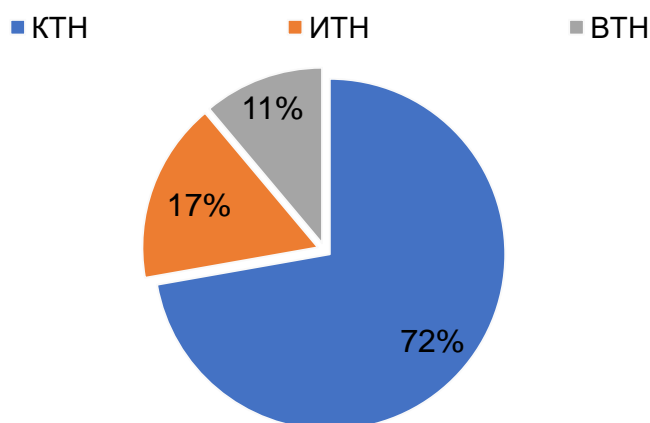


Рисунок 18 – Представленность тригеминальной невралгии в исследуемой группе (n=90)

Медиана возраста составила 65 лет (49-81). Женщин больше, чем мужчин (ж:м = 58:32), правосторонние пароксизмы встречаются чаще (D:S=54:36). Длительность болезни составила, в среднем, 6,8 года. Среднее количество пароксизмов составило 29,8 случаев в течение дня. Интенсивность боли по ВАШ была высокой - 7,87 баллов. Преимущественно встречалось поражение II ветви тройничного нерва (V2) - 48,8 % случаев (n=44), затем одновременная локализация боли по ходу II и III ветвей (V2 и V3) - 28,8% (n=26), невралгия III ветви отмечалась в 13,3% случаев (n=12), поражение I ветви отмечалось в 8,8 % случаев (n=8). Чаще всего, пациенты жаловались на дневные приступы боли (66,5%, n=60). У 28 пациентов (31,1%) кроме дневных отмечались ночные приступы боли, которые пробуждали пациента из сна, а также зависели от положения тела в постели. В горизонтальном положении приступы резко учащались, особенно, если пациент поворачивал голову на сторону боли. В связи

с этим, пациенты были вынуждены спать в положении полусидя, опираясь затылком о стену. Вероятно, в результате неполноценного ночного сна у этих пациентов отмечались более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ и количеству пароксизмов в день.

Помимо пароксизмальных болей почти половина пациентов с ТН (n=43, 47,7%) испытывали постоянную, фоновую боль.

В анамнезе 18 человек (20%) отмечались претригеминальные боли, которые проявлялись в виде эпизодов диффузной боли ноющего характера в одном или нескольких зубах. В этой связи пациенты обращались к стоматологам. Чаще всего, стоматологи не находили причину боли. Однако, в некоторых случаях врачи шли на поводу у пациентов и проводили манипуляции в полости рта - депульпирование или экстракцию зубов, которые оказывались здоровыми. В анамнезе 10 пациентов были случаи лечения зубов у стоматолога, после которых боли не прекращались. Примечательно, что препараты из группы НПВС не приносили облегчения в период обострения, что противоречит диагностическим критериям дентоальвеолярной боли. Известно, что зубная боль хорошо (пусть временно) реагирует на препараты из группы НПВС. Пациентам с претригеминальной болью хорошо помогает Карбамазепин в малых дозах. По нашим данным, это 50-100 мг/сут. Эпизоды обострений зубной боли, как правило, редкие (1 раз в год). Продолжаются в течение 2-3 недель. Как уже было сказано, прием Карбамазепина снимает боль в зубах. В трех случаях прием Карбамазепина был неэффективным. Боль купировалась после процедуры радиочастотной деструкции. В среднем, через 5 лет от развития претригеминальных болей отмечается дебют ТН. В связи с чем, пациенты с диффузной односторонней болью в зубах, при отсутствии патологии со стороны зубов должны вызывать настороженность невролога на предмет потенциального развития ТН.

Чаще всего, приступы ТН проявлялись спонтанной, пароксизмальной болью по типу «удара током». Однако, наличие феномена триггерных точек при ТН говорит о наличии вызванной боли. Не болевое раздражение некоторых участков в пораженном тройничном дерматоме вызывает болевой пароксизм, что

соответствует критериям вызванной боли. Тщательное клиническое исследование феномена триггерных точек у пациентов с ТН показало, что существует короткий промежуток (1-2 сек) между раздражением триггерной точки и развитием болевого приступа (латентность). После приступа наступает рефрактерный период (40 - 60 сек), когда триггерная точка не активна, боль не может быть вызвана. Мы попытались определить наиболее частое расположение триггерных точек на лице и в полости рта (Рисунок 19). На рисунке 19 (А) показаны зоны, где чаще всего локализуются триггерные точки на коже лица: в периоральной области, в области спинки, крыла носа, вдоль носогубной складки, щечной области, межбровной и лобной областях. В полости рта (Б) наиболее типичная локализация - на слизистой верхней челюсти в проекции фронтальных зубов, премоляров и моляров.

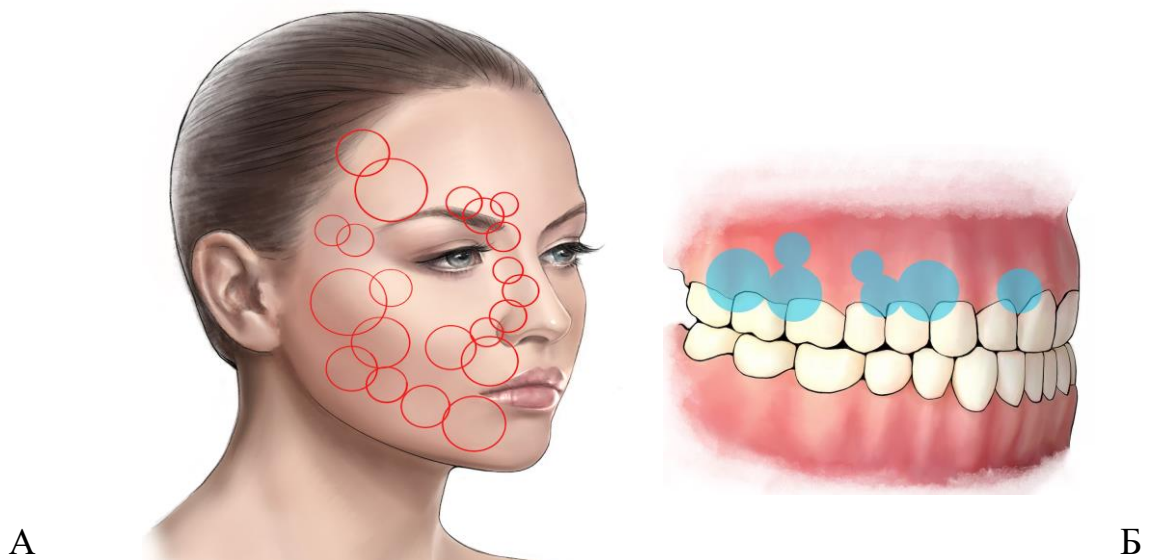


Рисунок 19 – Типичная локализация триггерных точек при тригеминальной невралгии

Триггерные стимулы возникают при артикуляции (72%), жевании (68%), прикосновении (65%), температурном воздействии (холод 48%, тепло 1%), во время бритья. Интраоральные триггеры показаны на Рисунке 19 (Б). Рисунок 19 четко иллюстрирует плотность триггерных зон на лице и в полости рта. Мы наблюдали несколько случаев (n=9), когда приступ боли провоцировался вкусовыми стимулами. Возникновение боли из-за сладкой или соленой пищи изначально связывали с наличием стоматологической патологии. Однако, в



последующем, когда появились ТТ другой локализации, стало ясно, что прием соленой или чрезмерно сладкой пищи провоцировал развитие типичного приступа ТН.

В результате тщательного клинического анализа ТТ мы разработали схему ботулинотерапии, когда препарат вводится непосредственно в проекции ТТ. Результаты исследования приведены ниже. Хочется отметить, что активность ТТ после введения ботулотоксина, в среднем, через 7 дней угасает. Мы описали феномен «миграции» ТТГ, когда участки повышенной чувствительности кожи, способные спровоцировать болевой пароксизм появляются в других зонах, но не выходят за пределы зоны иннервации тройничного нерва. В частности, мы описали латеральное смещение этих участков - в околоушно-жевательной, височной областях, коже ушной раковины (верхняя часть). На Рисунке 20 представлена новая локализация ТТ после ботулинотерапии.



Рисунок 20 – Локализация триггерных точек (в височной области, верхней порции ушной раковины) после ботулинотерапии

Таким образом, при ТН наблюдаются как спонтанная, дизестезическая, симпатически независимая боль, так и вызванная боль (раздражение ТТ вызывает приступ боли).

Еще один важный клинический феномен, который мы исследовали, была вариабельность длительности болевых пароксизмов - от 1 до 6 минут (Рисунок 21).

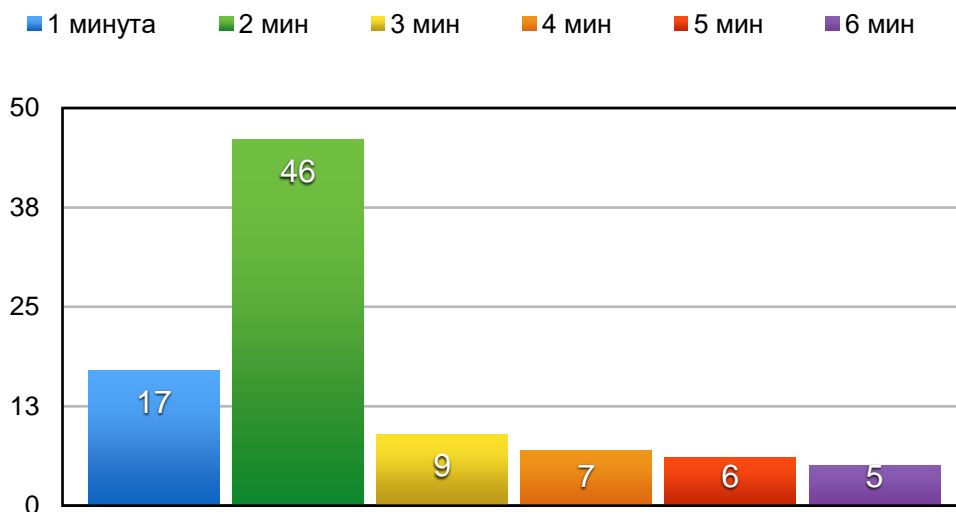


Рисунок 21 – Длительность болевых пароксизмов (мин) у пациентов с тригеминальной невралгией

Из графика видно, что у половины пациентов (51%, n=46) приступы традиционно длятся около 2 минут, в 18,8% случаев (n=17) приступ длится в течение 1 минуты. В 30% случаев продолжительность приступов составляет более 2 минут - у 9 пациентов (10%) 3 минуты, у 7 пациентов (7,7%) продолжительность приступа 4 минуты, у 6 (6,6) и 5 (5,5%) пациентов, соответственно 5 и даже 6 минут.

В ряде случаев в клинической картине болевых пароксизмов при ТН определялись выраженные вегетативные симптомы в виде слезотечения на стороне боли во время приступа (13,3%, n=12), ринорреи - (8,8%, n=8), покраснения лица (8,8%, n=8). Этим пациентам проводили тщательное исследование анамнеза и клинических феноменов с целью дифференциального диагноза с ТВЦ (в частности, SUNCT и SUNA). Однако, у всех наблюдались типичные клинические признаки ТН, но с вегетативным сопровождением.

Все пациенты получали Карбамазепин в дозе от 600 до 1200 мг/сут. Средняя доза Карбамазепина в исследуемой группе составила 895, 58 мг/сут. Все пациенты оставались на своем препарате во время исследования. Средняя

продолжительность применения Карбамазепина для снятия боли составила 4,6 года. По нашим данным, пациенты с ТН и вегетативным сопровождением слабо реагируют на терапию карбамазепином. В связи с чем, вынуждены принимать большие дозы карбамазепина по сравнению с другими пациентами (1075,8 мг/сут против 895,58 мг/сут).

Основные клинические характеристики пациентов с ТН представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Клиническая характеристика пациентов с тригеминальной невралгией (n=90)

Показатели	ТН, n-90
Средний возраст	63,4
Пол м/ж	32/58
Сторона боли D/S	54/36
Пораженная ветвь тройничного нерва	
V1	8
V2	44
V3	12
V2 и V3	26
Длительность болезни (годы)	6,8
Хирургические вмешательства в анамнезе (да/нет)	35/55
Среднее количество пароксизмов в день (от 0 до 100)	29,8
Дневные пароксизмы	62
Наличие вегетативных признаков во время приступа (%)	31,1
Средняя продолжительность приема Карбамазепина для снятия боли (годы)	4,6
Дневные и ночные пароксизмы	28
Интенсивность боли по ВАШ	7,87
Средняя доза Карбамазепина мг/сут	895,58
Средняя продолжительность применения Карбамазепина (годы)	4,6 года

Анализ особенностей болевого синдрома, соматосенсорных нарушений и коморбидных расстройств у пациентов с ТН.

Мы уже указывали на наличие постоянных, фоновых болей (наряду с пароксизмальными) у пациентов с ТН (n=43, 47,7%). Анализ фоновой боли выявил три возможные причины. В анамнезе 15 человек (16,6%) с ТН (классическая, n=10, идиопатическая, n=5) имелись различные хирургические манипуляции в области лица с целью облегчения симптомов болезни (алкоголизация периферических ветвей нерва, радиочастотная деструкция, терморизотомия Гассерова узла и пр.). У этих пациентов помимо пароксизмальной боли отмечались признаки посттравматической нейропатии тройничного нерва - боль жгучего характера в проекции травмированного нерва (чаще всего в подразделении V2) в сочетании с нейросенсорным дефицитом. Таким образом, они испытывали два вида спонтанной боли - пароксизмальную, стреляющего характера по типу «удара током» и постоянную боль жгучего характера («боль+боль»). Средняя интенсивность жгучей боли составила 5,1 балла. Этих пациентов мы выделили в отдельную группу и обозначили их как «ТН+ПНТН» (тригеминальная невралгия +посттравматическая нейропатия тройничного нерва). Чаще всего манипуляции проводились в подразделении V2 с воздействием на подглазничный, верхнечелюстной нервы, в том числе, в области круглого отверстия. Наличие деструктивных манипуляций в анамнезе позволили выделить две группы среди пациентов с классической ТН - без деструктивных вмешательств и пациенты ТН+ПНТН. Мы провели сравнительный анализ чувствительных нарушений между пациентами двух групп, который будет представлен ниже.

У 12 (13,%) пациентов с классической (n=7) и идиопатической (n=5) ТН отмечались клинические признаки миофасциальной орофациальной боли (МОФБ) на стороне пароксизмов. Интенсивность боли по ВАШ составила 4,8 баллов. В анамнезе у половины пациентов отмечался бруксизм (n=6). Все пациенты сознательно использовали сильное сжатие челюстей для облегчения боли при пароксизме. Постепенно к пароксизмальным болям присоединились постоянные миофасциальные боли. При объективном исследовании у всех пациентов определялись миофасциальные триггерные пункты, преимущественно в верхней

порции собственно жевательной мышцы, латеральной крыловидной мышцы. Следовательно, вовлечение в патологический процесс жевательных мышц вызывает значительное усугубление основных клинических проявлений ТН. Вероятно, присоединение миогенных болей является показателем вовлечения сегментарных факторов в патогенез ТН.

И, наконец, самая тяжелая категория пациентов с ТН (классическая), у которых также выявлялась фоновая боль ( $n=10$ , 11%). Это пациенты, которые жаловались на монотонную боль, которая беспокоит между пароксизмами. Характер боли варьирует между пульсирующей и жгучей. Особенно выражена в первые 15-20 минут после завершения пароксизма («следовая» боль). Локализация боли, обычно в средней и нижней части лица на стороне пароксизмов. Интенсивность этой боли - 4,1 баллов по ВАШ. Изнуряет своей монотонностью и постоянством. У 7 пациентов выявлялись признаки вторичной гипералгезии (в затылочной и шейной областях). В этой группе пациентов не было деструктивных вмешательств в анамнезе, не выявляются клинические признаки миофасциального болевого синдрома лица. Четкий органический субстрат боли в результате объективного неврологического и инструментального видов терапии выявить не удалось. У всех отмечается длительный анамнез боли - более трех лет (3,2 года). Эти пациенты имеют выраженные симптомы депрессии ( $35,8 \pm 2,3$  баллов по опроснику Бека против  $29,8 \pm 3,5$  в группе ТН без фоновой боли), высказывают суицидальные мысли ( $n=5$ , 50%). В катамнезе отмечается меньший эффект после операции микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, частые рецидивы. Пациенты, которым проведена МВД ( $n=7$ , 70%) отмечали слабый эффект, приступы после операции сохранялись. При этом снижались частота приступов, интенсивность боли, но полного купирования приступов не наблюдалось. Фоновая боль становилась менее интенсивной, но полностью не проходила ни у одного пациента. В среднем, через 1,2 года у всех пациентов развивался рецидив, когда приступы возвращались с прежней частотой и выраженностью, усиливались проявления фоновой боли. По нашим наблюдениям операция МВД корешка тройничного нерва у пациентов этой

группы является методом, который приносит незначительное облегчение, эффект которого сохраняется, в среднем, в течение одного года, не вызывает полного прекращения приступов и фоновой боли.

В этой группе пациентов, вероятно, речь идет о ноципластической боли, обусловленной механизмами центральной сенситизации.

Основные клинические проявления пациентов с ТН и фоновой болью представлен в Таблице 29.

Таблица 29 – Клинические характеристики пациентов с ТН и фоновой болью

Показатели	ТН+ПНТН n=15	ТН+МОФБ, n=12	ТН+ноципластическая боль, n=10
Средний возраст	62.4	54.2	60.7
Характер фоновой боли	жгучая	ноющая	пульсирующая, жгучая
Локализация фоновой боли	в зоне иннервации V2 (средняя часть лица)	околоушно-жевательная область	средняя, нижняя части лица
Интенсивность фоновой боли по ВАШ	5.1	4.8	4.1
Интенсивность пароксизмальной боли по ВАШ	6.9	8.1	7.4
Нейросенсорный дефицит	(+)	(-)	(-)
Карбамазепин, мг/сут	869.8	965.4	1020.5

Из таблицы 29 видно, что пациенты с фоновой нейропатической болью имеют самую высокую интенсивность боли по ВАШ (5,1 балла). Это не влияет на интенсивность пароксизмальной боли (6,9 баллов против 7,8 баллов в группе ТН

без фоновой боли) и на дозу Карбамазепина (869,8 мг/сут против 895, 58 мг/сут в группе ТН без фоновой боли).

Пациенты с фоновой миофасциальной орофациальной болью были более молодыми (63,4 года против 54,2 лет в группе ТН без фоновой боли). У них также отмечались более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ во время приступа (8,17 против 7,87 баллов в группе ТН без фоновой боли). Доза карбамазепина была также выше (965,4 мг/сут против 895, 58 мг/сут.).

Пациенты с предполагаемой ноципластической фоновой болью принимали наиболее высокую дозу карбамазепина (1020,5 мг/сут против 895,5 мг/сут в группе ТН без фоновой боли).

Однако, все представленные показатели, из-за малой выборки, не были достоверными, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Таким образом, в 47,7% случаев (n=43) у пациентов с классической и идиопатической ТН, помимо тригеминальных пароксизмов отмечалось наличие постоянной, фоновой боли («боль+боль»). В одной группе пациентов определялась нейропатическая боль, которая возникла в следствие деструкции нервов; во второй группе ноцицептивная (миогенная) боль, что говорит о вовлечении в патологический процесс жевательных мышц. Третья группа была представлена болью неясного происхождения. Однако, наличие длительного болевого анамнеза (более 3 лет), выраженные эмоциональные нарушения (высокий уровень депрессии) позволяет предположить наличие ноципластической боли. По нашим данным, такой вид фоновой боли является предиктором более слабого ответа на хирургическое лечение.

Анализ нейросенсорных нарушений не выявил чувствительных расстройств у большинства пациентов в группе классической ТН без деструктивных вмешательств в анамнезе. Пятеро пациентов сообщали об ощущении скованности половины лица на стороне боли, шестеро сообщали об онемении половины лица. Однако, при объективном исследовании признаки нейросенсорного дефицита в виде снижения болевой чувствительности отмечались только у четверых пациентов. Остальные виды чувствительности (температурная, тактильная) не

страдали. Триггерные точки на коже лица и слизистой полости рта, которые формально можно отнести к гипералгезии (аллодинии - боль на небольшой раздражитель) встречались у всех пациентов с классической ТН.

У пациентов с идиопатической ТН также не отмечались чувствительные нарушения в орофациальной области, имелись триггерные точки.

Пациенты с вторичной ТН часто жаловались на чувство онемения половины лица, которое отмечалось на стороне локализации патологического процесса в области задней черепной ямки (n=7). Однако, при объективном исследовании только у троих пациентов отмечалось снижение болевой чувствительности, при сохранности температурной и тактильной видов чувствительности. У остальных пациентов не было выявлено нейросенсорных нарушений в орофациальной области. У половины пациентов определялись триггерные точки.

Исключение составили пациенты из группы ТН+ПНТН. У них выявлены признаки нарушения чувствительности на лице в виде отрицательных и положительных сенсорных симптомов. Локализация чувствительных нарушений, в основном, была в средней части лица, так как деструктивные манипуляции проводились, в основном, на верхнечелюстном нерве (V2).

Таблица 30 – Сравнительный анализ сенсорных нарушений у пациентов с ТН (n=90)

Нейросенсорный дефицит	ТН (классическая) без деструктивных вмешательств n=40	ТН (идиопатическая) n=15	ТН (вторичная), n=10	ТН+ПНТН, n=25
Болевая чувствительность	4 (4%)	2 (2%)	3 (3%)	21 (27%)
Температурная чувствительность	-	1 (1%)	-	14 (15%)
Тактильная гипестезия	-	-	-	10 (11%)
Аллодиния, триггерные точки	37 (41%)	7 (7%)	2 (2%)	19 (21%)



В Таблице 30 показаны сенсорные расстройства у пациентов с ТН. Мы видим, что при классической ТН, а также идиопатической ТН не определяются признаки нейросенсорного дефицита. При вторичной ТН в 30% случаев возможно развитие чувствительных нарушений.

Результаты нейросенсорной экспертизы в группе пациентов с ТН+ПНТН показывают, что ведущим клиническим феноменом являются признаки нейросенсорного дефицита. Как представлено в Таблице 31, отрицательные сенсорные симптомы) в группе ТН+ПНТН проявляется в виде снижения болевой (n=31, 88%), температурной (n=21, 60%) и тактильной чувствительности (n=20, 57%). Чаще отмечалось сочетание нарушений болевой и температурной чувствительности. Суммарный субъективный рейтинг на пораженной стороне составил 1,3 балла против 2,8 баллов на здоровой стороне, что является свидетельством выраженного нейросенсорного дефицита.

Таблица 31 - Отрицательные сенсорные симптомы у пациентов с ТН+ПНТН (n=35)

Нейросенсорный дефицит	ТН+ПНТН, n=25	Пораженная сторона Субъективный рейтинг по шкале от 0 до 3 баллов (SD)	Здоровая сторона Субъективный рейтинг по шкале от 0 до 3 баллов (SD)
Болевая чувствительность	21	1,3 (1,0)*	2,7 (0,6)
Температурная чувствительность	14	1,5 (1,2)*	2,8 (0,4)
Тактильная гипестезия	10	1,9 (1,7)*	2,6 (0,6)
Суммарный субъективный рейтинг по шкале от 0 до 3 баллов (SD)		1,5 (1,1)*	2,7 (0,5)

Примечание –  $p < 0,005$  - достоверные различия между группами; SD - стандартная ошибка

Субъективный рейтинг - оценка пациентом восприятия ощущений по шкале от 0 баллов (отсутствие ощущений) до 3 баллов (нормальные ощущения) (подробно в разделе 2.2.1.2)

#### Заключение

Полученные клинические данные говорят о том, что ТН уже не является заболеванием с четкими диагностическими критериями как считалось ранее. Клиническая картина ТН претерпевает изменения («меняющееся лицо тригеминальной невралгии»). В частности, помимо пароксизмальной боли, почти в половине процентов случаев присутствует постоянная фоновая боль различного происхождения (нейропатическая, ноцицептивная и, предположительно, ноципластическая). Наличие вегетативного сопровождения приступов напоминает тригемино-вегетативную цефалгию (ТВЦ). Длительность болевых пароксизмов может превышать 2 минуты.

В связи с чем, возникает вопрос: являются ли различные клинические фенотипы ТН проявлением одного и того же расстройства? Или мы наблюдаем появление разных подтипов со связанной патофизиологией? В связи с этим, следует ли рассматривать общие протоколы лечения (ТН и ТВЦ)?

Результаты нейросенсорной экспертизы показывают отсутствие чувствительных нарушений на лице и в полости рта среди пациентов с ТН. Исключение составляют пациенты с вторичной ТН, у которых в 30% случаев выявляется снижение болевой чувствительности на лице (на стороне поражения), при сохранности температурной и тактильной видов чувствительности. Признаки выраженного нейросенсорного дефицита выявляются только у пациентов с ТН, перенесших деструктивные манипуляции на ветвях тройничного нерва. Полученные данные показывают, что деструктивные манипуляции с целью облегчения боли пациентам с ТН не всегда являются эффективными. При этом, практически всегда осложняются развитием ПНТН - к пароксизмальным болям присоединяются постоянные боли жгучего характера и сенсорные нарушения в области лица. Это в значительной степени, усугубляет течение заболевания. При этом единого подхода к терапии пациентов с ТН+ПНТН не существует.

### 3.3. Результаты оценки болевого синдрома у пациентов с нейрогенной орофациальной болью с помощью диагностических опросников DN4, Pain DETECT

По данным опросника DN4 сумма баллов выше четырех трактуется как наличие нейропатического расстройства. В группе ПНТН средний балл составил  $8,1 \pm 1,1$ . При этом у пациентов с нейропатией нижнего альвеолярного нерва отмечались несколько меньшие показатели ( $6,2 \pm 1,3$ ). Вероятно, за счет особенностей болевого синдрома, а также низкой представленности симптомов гипералгезии. В группе классической ТН представленность дескрипторов невропатической боли была самой низкой в группе нейрогенных ОФБ -  $4,8 \pm 2,3$ . Это обусловлено низкой представленностью сенсорных нарушений у этих пациентов. Показатели в группе вторичной ТН оказались несколько выше -  $5,1 \pm 1,9$ . Показатели пациентов в группе ТН+ПНТН приближались к показателям пациентов с ПНТН -  $7,5 \pm 1,7$  (Рисунок 22). Мы уже указывали, что у пациентов этой группы отмечаются сочетание пароксизмальной и жгучей боли, а также отрицательные и положительные сенсорные симптомы.

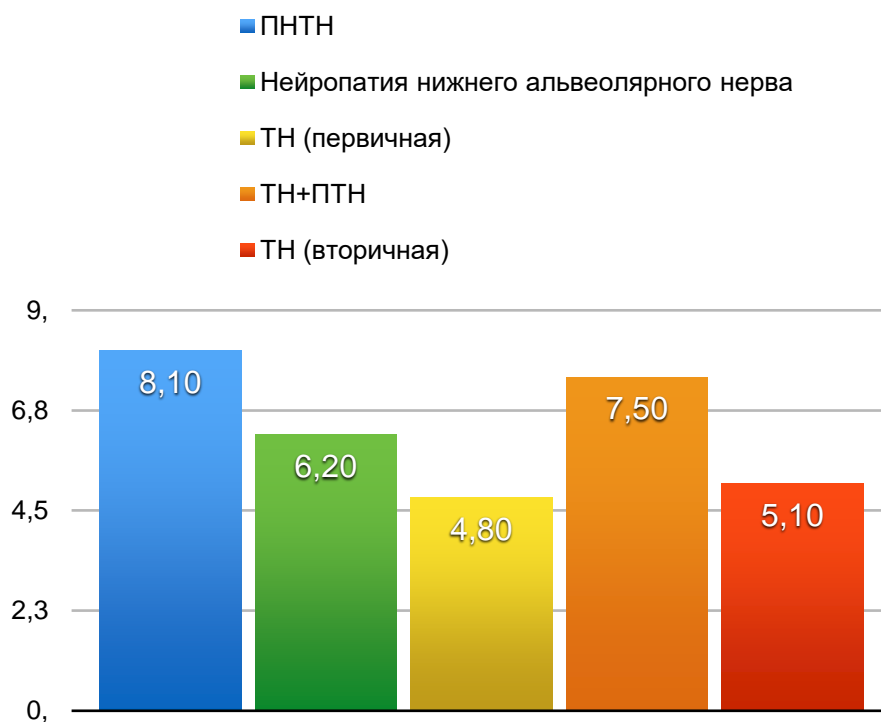


Рисунок 22 - Показатели опросника DN4 у пациентов с нейрогенной ОФБ

Опросник PainDETECT использовался для выявления маркеров ЦС. Результаты статистической обработки показали следующие результаты.

Был выявлен средний балл PainDETECT для разных групп пациентов. Результаты представлены в Таблице 32. Наибольший балл -  $26,5 \pm 3,8$  баллов (с учетом, что максимально возможный набор - 38 баллов) выявлен у пациентов с классической ТН. При этом признаки нейропатической боли были высоко вероятны у 48,8% (44 чел). Далее по следуют пациенты с ПНТН -  $25,6 \pm 6,6$  баллов. У 64% - высокая вероятность нейропатической боли. В группе пациентов с ТН+ПНТН средний балл равен  $24,8 \pm 4,2$ . В 51% случаев высокая вероятность нейропатической боли. Средний балл в группе пациентов с вторичной ТН составил  $21,3 \pm 2,8$ . Пациенты с идиопатической ТН имеют самый низкий показатель по данным опросника PainDETECT -  $20,8 \pm 1,9$ .

Таблица 32 - Результаты исследования по невропатическому опроснику Pain DETECT

Показатели	ПНТН	ТН (классическая)	ТН (идиопатическая)	ТН (вторичная)	ТН+ПНТН
Результаты проведения опросника Pain DETECT (наличие невропатического компонента)	n=250	n=65	n=15	n=10	n=25
Низкая вероятность (0-12 баллов)	25	6	3	2	5
Умеренная вероятность (13 – 18 баллов)	65	24	5	5	12

Продолжение Таблицы 32

Высокая вероятность (19 – 38 баллов)	160	35	7	3	18
Средний балл	25,6±6,6	26,5±3,8	20,8±1,9	21,3±2,8	24,8±4,2

### 3.4. Психологическое тестирование

Для объективизации эмоционально-аффективных особенностей пациентов с нейрогенной болью использовались следующие тесты: шкала тревоги Спилбергера, опросник депрессии Бека, шкала катастрофизации боли. Психологическое тестирование было проведено у 180 пациентов с ПНТН, 50 пациентов с классической ТН, 10 пациентов с идиопатической ТН, 8 пациентов с вторичной ТН.

Распределение результатов психологического тестирования было оценено как нормальное с помощью вычисления одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$  для каждого показателя). Учитывая это, статистический анализ проводился с использованием параметрических тестов.

При проведении психологического тестирования среди пациентов с ПНТН мы выявили повышение уровня реактивной ( $55,9 \pm 5,8$  баллов) и личностной тревоги ( $42,4 \pm 3,9$  баллов) среди пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (менее 1 месяца). Высоким считается повышение тревоги, превышающий 46 баллов. Соответственно, среди пациентов с ПНТН в остром периоде выявлены высокая РТ и умеренная ЛТ. Обращает на себя внимание тот факт, что средний уровень депрессии не был повышен среди пациентов, находящихся в остром периоде. Он был равен  $5,3 \pm 5,2$  баллов, что соответствует депрессии легкой степени. По мере хронизации болевого синдрома уровень депрессии увеличивался ( $r=0,3$ ;  $p=0,002$ ). Среди пациентов, страдающих более 1 месяца уже отмечалась умеренная степень депрессии -  $21,9 \pm 4,9$  баллов. Одновременно с этим усугублялись проявления тревоги - реактивной ( $58,7 \pm 4,9$

баллов) и личностной ( $44,9 \pm 4,4$  баллов). Уровень тревоги и последующие изменения эмоциональной сферы коррелировали с ростом интенсивности боли по ВАШ. Кроме того, была выявлена прямая достоверная корреляция ( $r=0,3-0,5$ ;  $p=0,002-0,04$ ) при сопоставлении уровня тревоги (реактивной и личностной) с длительностью заболевания ( $r=0,3-0,5$ ;  $p=0,002-0,04$ ).

У большинства пациентов с классической (88%) и идиопатической (76%) ТН была выявлена депрессивная симптоматика различной степени выраженности, представленная неудовлетворенностью, потерей интереса к жизни, сужению жизненных интересов вокруг боли, беспомощностью. Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека варьировала от 21 до 38 баллов, средняя оценка  $29,5 \pm 3,7$  баллов соответствовала депрессии тяжелой степени. Несомненно, на выраженность депрессии влияет длительность болевого синдрома. Среди пациентов с ТН, в основном, отмечалась хроническая боль (средняя продолжительность болезни -6,8 лет). Следует отметить в группе идиопатической ТН уровень депрессии был несколько ниже  $23,9 \pm 6,1$  баллов. С помощью шкалы Спилбергера определяли уровень реактивной и личностной тревоги. В группе ТН выявлен умеренный (близкий к высокому) уровень ЛТ и высокий уровень РТ ( $44,9 \pm 9,2$  и  $49,7 \pm 6,4$  баллов соответственно).

Показатель уровня катастрофизации по данным опросника катастрофизации боли (PCS) у пациентов с нейрогенной ОФБ составил  $27,04 \pm 7,4$  баллов (в диапазоне от минимальных 10 баллов до максимальных 46 баллов).

Средние значения уровня катастрофизации в группе ПНТН и в группе ТН представлены на Рисунке 23.

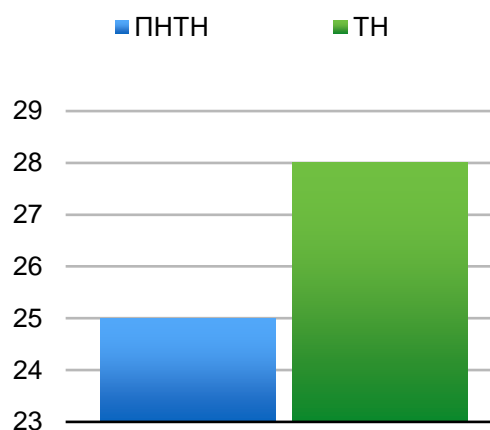


Рисунок 23 – Показатели уровня катастрофизации в группах ПНТН и ТН

На Рисунке 23 видно, что средний показатель уровня катастрофизации был несколько выше у пациентов с ТН, чем в группе ПНТН (28,83±10,94 баллов против 25,22±6,15 баллов). Однако, использование непараметрического U-теста Манна-Уитни показало, что различия в двух исследуемых группах были статистически недостоверными.

Результаты оценки психологических показателей приведены в Таблице 33.

Таблица 33 - Психологические показатели по группам

Показатели	ТН	ПНТН (острый период)	ПНТН (подострый, хронический период)	Р (между группой ПНТН и ТН)
РТ по шкале Спилбергера	49,7± 6,4	55,9± 5,8	58,7± 4,9	0.083
ЛТ по шкале Спилбергера	44,9± 9,2	42,4± 3,9	44,9± 4,4	0.075
Депрессия по шкале Бека	29,5± 3,7	15,3± 5,2	21,9± 4,9	0.028
Шкала катастрофиза- ции	28,83±10,94	25,22±6,15	25,89±8,55	

Проведя сравнение двух групп пациентов (ТН и ПНТН) с помощью однофакторного дисперсионного анализа, получена статистически значимая разница для показателей по уровню тревоги по шкале Спилбергера. Причем, наиболее высокий уровень отмечался в группе ПНТН, за счет высоких

показателей РТ ( $p=0,083$ ). Это указывает на то, что полученная травма нерва является тяжелой стрессовой нагрузкой для пациентов. Уровень депрессии по шкале Бека также статистически значимо отличался в двух группах пациентов и значительно выше в группе ТН ( $p=0,028$ ). Самый низкий уровень депрессии отмечен у пациентов в остром периоде ПНТН. По мере хронизации боли уровень депрессии возрастает. Продолжительность болевого синдрома, безусловно влияет на уровень депрессии. В группе ТН средняя продолжительность болезни составила 6,8 лет, в группе ПНТН половина пациентов (54%) находились в остром и подостром периодах заболевания (от нескольких дней до 3 месяцев).

### **3.5. Результаты исследований мигательного рефлекса и тригеминальных вызванных потенциалов у пациентов с нейрогенной орофациальной болью**

Использовались следующие методы диагностики: мигательный рефлекс со стимуляцией надглазничного и подбородочного нервов и тригеминальные вызванные потенциалы.

Мигательный рефлекс был исследован у 45 пациентов с ТН и 52 пациентов с ПНТН. Группу нормального контроля составили 30 здоровых испытуемых (10 человек в группе ТН и 20 человек в группе ПНТН). Пациенты с ТН были разделены на три группы по этиологическому принципу: классическая ТН ( $n=25$ ), идиопатическая ТН ( $n=10$ ), вторичная ТН ( $n=10$ ).

Непрерывные числовые переменные (латентности R1, R2, R2' и R3) для трех групп пациентов были описаны с использованием средних значений, стандартных отклонений, стандартных ошибок, дисперсии и уровней достоверности. Мы не обнаружили значительных различий в латентности R1 (среднее значение  $11,4 \pm 2,5$  мс у испытуемых против  $11,8 \pm 3,1$  мс контроля,  $p = 0,74$ ) или амплитуде (среднее значение  $1,73 \pm 0,45$  мВ против  $1,9 \pm 0,75$  мВ контрольной группы,  $p = 0,21$ ), отсутствие значимых различий латентности R2 (среднее значение  $33,7 \pm 3,6$  мс у испытуемых против  $31,8 \pm 3,2$  мс контроля,  $p = 0,67$ ) или амплитуды (среднее значение  $1,69 \pm 0,33$  мВ у испытуемых против  $1,8 \pm 0,45$  мВ контрольной группы,



$p = 0,29$ ), и нет значимых различий в латентности R2' (среднее значение  $32,4 \pm 2,1$  мс у испытуемых против  $31,8 \pm 3,4$  мс в контроле,  $p = 0,81$ ) или амплитуде (среднее значение  $1,71 \pm 0,45$  мВ против  $1,9 \pm 0,75$  мВ контроля,  $p = 0,19$ ) субъектов и группа нормального контроля (Таблица 34).

Анализ полученных результатов в группе ТН выявил, что пациенты с классической и идиопатической ТН также показал одинаково нормальные параметры мигательного рефлекса. В таблице 34 показаны средние значения и стандартные отклонения латентных периодов R1, R2, R2' и R3 во всех трех группах участников. Нормальность распределения значений была проанализирована для всех групп и оказалась нормальной у всех пациентов и в контрольной группе. Поэтому мы отказались от дальнейшего параметрического тестирования по показателям R1, R2, R2'. В Таблице 34 показано сравнение частоты R3 в трех группах, протестированных с помощью критерия хи-квадрат, с поправкой на непрерывность и расчетом точной значимости Фишера. Уровни значимости для обоих тестов были установлены на уровне  $P < 0,05$ . Важным результатом нашего исследования была значительно более высокая частота встречаемости R3 на пораженной стороне в группе пациентов с ТН (85%) по сравнению с контрольной группой (10%).

Таблица 34 – Сравнение частоты встречаемости R3 в трех группах участников с ТН, протестированных с помощью критерия хи-квадрат, с поправкой на непрерывность и расчетом точной значимости Фишера

Latencies (ms)	R1			R2			R2'			R3	
Группа	ТН	Вторичная ТН	Контроль	ТН	Вторичная ТН	Контроль	ТН	Вторичная ТН	Контроль	ТН	Контроль
Значение	$11,5 \pm 2,1$	$11,1 \pm 1,7$	$11,1 \pm 1,4$	$34,3 \pm 1,9$	$35,1 \pm 1,2$	$34,1 \pm 1,5$	$34,6 \pm 1,2$	$35,7 \pm 1,9$	$34,3 \pm 1,9$	$82,4 \pm 1,2$ $93,5 \pm 1,2$	$81,7 \pm 1,5$

Продолжение Таблицы 34

Стандартная ошибка Standard error	0.2	0.2		0.3	0.5	0.2	0.2	0.3	0.2	0.6	0.4	
Стандартное отклонение Standard deviation		1.3		1.5	1.6	1.4	1.5	1.5	1.6	3.3	3.1	
N	35	10	10	35	10	10	35	10	10	35	10	10
Доверительный интервал Confidence level (95%)	0.4	0.5		0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	1.1	1.2	0.9

Примечание – \* - статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (P <0,05)

Частота встречаемости компонента R3 у пациентов исследуемых групп описывались с использованием пропорций (Таблица 35). На Рисунке 24 показан уровень компонента R3 за десять последовательных циклов в процентах от общего количества циклов во всех трех группах.

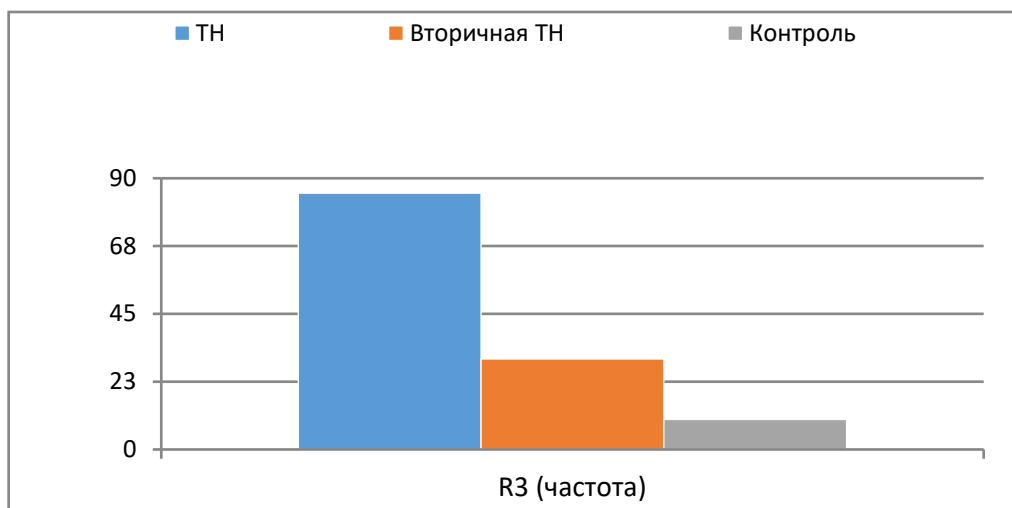


Рисунок 24 – Сравнение частоты R3 в трех тестируемых группах участников

Таблица 35 - Представленность (частота) R3 в трех тестируемых группах участников

N (%)	ТН (классическая, идиопатическая)	Вторичная ТН	Контроль
+	38 (85)	3 (30)	3 (10)
-	7 (15)	7 (70)	27 (90)
Хи-квадрат			57,965
P			p<0,1

Примечание – \* - статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (p<0,001)

Таким образом, результатом нашего исследования была значительно более высокая частота встречаемости R3 на пораженной стороне в группе наших испытуемых по сравнению с контрольной группой.

Мы предполагаем, что полученные данные имеют высокую чувствительность, специфичность и диагностическое значение. Результаты у пациентов с классической и идиопатической ТН аналогичны результатам, полученным при хронической мигрени [46]. Таким образом, высокая частота R3-компонента, возможно, отражает облегчение нервного пути или ненормальное привыкание к болезненным раздражителям. Наши результаты показывают, что проверка мигательного рефлекса при ТН может быть полезна для различения симптоматических и классической, идиопатической форм заболевания.

В группе пациентов с ПНТН мигательный рефлекс исследовался при стимуляции надглазничного (*n. supraorbitalis*) и подбородочного (*n. mentalis*) нервов. Стимуляцию подбородочного нерва использовали, прежде всего, с целью диагностики поражения нижнего альвеолярного нерва.

В исследовании приняли участие 52 пациента – с поражением надглазничного и надблокового нервов (V1) (n=8), с поражением подглазничного и верхнего альвеолярного нервов (V2) (n=20) и поражением нижнего альвеолярного нерва (V3) (n=24). Группу контроля составили 20 здоровых испытуемых. У всех 20 здоровых взрослых из группы контроля были зарегистрированы реакции МР на электрическую стимуляцию *n. mentalis* с каждой стороны.

Результаты сравнительных исследований амплитудных и временных характеристик R1- и R2-ответов мигательного рефлекса у пациентов с ПНТН в подразделении V1 и V2 не выявили патологического отклонения. При стимуляции надглазничного и подбородочного нервов показатели оставались в пределах нормативных значений.

Исключение составили пациенты с поражением нижнего альвеолярного нерва, у которых при стимуляции подбородочного нерва на стороне боли выявлены изменения в виде увеличения латентности раннего (R1=15,7 мс) и позднего (R2=64,7 мс) компонентов на пораженной стороне и компонента (R2 '=66,0 мс) на противоположной стороне (Таблица 36). У части пациентов (n=7, 29%) отмечалось отсутствие R1 и R2 компонентов на стороне боли. При стимуляции на здоровой стороне наблюдалась сохранность всех компонентов с нормальной латентностью. Таким образом, отсутствие сокращения круговой мышцы глаза при электростимуляции подбородочного нерва, по нашему мнению, свидетельствует о нарушении проводимости по нижнему альвеолярному нерву.

Таблица 36 – Показатели мигательного рефлекса у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва и контрольной группы

Показатель	Нейропатия нижнего альвеолярного нерва n=24	Контрольная группа, n=20	P
R1 (на стороне боли), мс	15,7± 1,4	11,6± 2,5	0,02
R2 (на стороне боли), мс	58,8± 1,8	38,9± 2,9	0,03
R2' (контралатераль-но), мс	57,9± 1,4	39,7± 3,9	0,05

### Резюме

У всех 20 здоровых взрослых были зарегистрированы реакции МР на электрическую стимуляцию подбородочного нерва с каждой стороны. Существуют данные о несоответствии МР ПН у здоровых пациентов [53,54]. Одним из объяснений этого несоответствия являются сведения о большей тенденции к привыканию к повторяющимся стимулам при МР ПН, чем при МР со стимуляцией надглазничного нерва (МР НГН). Считается, что неадекватно низкая интенсивность стимуляции может привести к несогласованным ответам МР ПН. В связи с этим, мы использовали более длительный стимул (0,2 мс).

В результате исследования были выявлены длинные латентные периоды раннего и позднего компонентов МР. Это отражают более длинный периферический путь МР ПН по сравнению с МР НГН. Кроме того, различие в привыкании МР ПН и МР НГН поддерживает гипотезу, что может быть большее количество интернейронов ствола мозга участвуют в опосредовании МР ПН, что может приводить к увеличению латентности [55,56].

Тест МР ПН прост в выполнении и не требует дополнительного оборудования в лаборатории ЭМГ. Если принять во внимание особенности МР ПН (склонность к быстрому привыканию, более высокие пороги стимуляции, чем при стимуляции НГН), то метод представляет собой такой же последовательный диагностический инструмент, как и поздние компоненты МР НГН [53,54].

У пациентов с периферическими поражениями нижнего альвеолярного нерва МР ПН показывал двусторонние аномальные ответы при стимуляции пораженной стороны и нормальные ответы при стимуляции здоровой стороны.

Эти данные коррелируют ( $r=0,65$   $p<0,05$ ) с результатами нейросенсорной экспертизы (выпадение поверхностной и глубокой чувствительности на стороне поражения) у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. Результаты МР ПН предоставляют ценную объективную информацию для диагностики ятрогенного поражения нижнего альвеолярного нерва.

Результаты исследования тригеминальных вызванных потенциалов.

Во время регистрации ТВП пациенты находились в состоянии бодрствования с закрытыми глазами в удобном кресле. Стимулирующие электроды помещались в месте выхода подбородочного нерва (V3). ТВП с надглазничного (V1) и подглазничного нервов (V2), чаще всего, бывают искажены из-за наличия помех мышечного происхождения.

В исследовании приняли участие 50 пациентов - 20 человек с ПНТН и 30 человек с ТН. В группе ТН были пациенты с классической ТН ( $n=12$ ), ТН+ПНТН ( $n=9$ ), а также вторичной ТН ( $n=9$ ). Контрольную группу составили 10 здоровых испытуемых.

В результате исследования было выявлено, что в группе пациентов ПНТН все полученные данные находились в рамках нормативных показателей. Для этой группы пациентов метод ТВП оказался не информативным. В 60% случаев пациентов с ТН показатели коротко-и длиннолатентных ТВП также оставались в пределах нормальных показателей.

Изменения при исследовании коротколатентных ТВП были выявлены только среди пациентов в группе ТН+ПНТН (5 чел, 16,7%), а также вторичной ТН (7 чел, 23,3%). Исследование коротколатентных ТВП среди этих пациентов выявило снижение амплитуды и удлинение ЛП докорковых и ранних корковых компонентов при стимуляции пораженной стороны (Таблицы 37 и 38). Однако, удлинение ЛП было незначительным. Средняя разница между здоровой и пораженной стороной составляла 1,1 мс. Полученные данные коррелировали с наличием признаков нейросенсорного дефицита ( $r=0,61$   $p<0,05$ ). Однако, достоверными оказались только показатели в группе вторичной ТН. Этот факт можно трактовать как проявление дефицита афферентации по быстропроводящим

волокнам нерва. Изменений в показателях длиннолатентных ТВП в группе пациентов с ТН выявлено не было.

Таблица 37 – Показатели амплитуды коротколатентных ТВП в группе пациентов с ТН+ПНТН и вторичной ТН

Амплитуда, мКВ	Контрольная группа (n=10)	ТН+ПНТН (n=5)	Вторичная ТН (n=7)
P20	1,47 ±0,97	2,0±1,1	2,4±0,8*
P30	3,47±1,39	4,2±0,9	4,7±0,7*
P40	2,79±1.65	3,32±0,8	3,47±0,9*
			* P <0,004

Таблица 38 - Показатели латенции коротколатентных ТВП в группе пациентов с ТН+ПНТН и вторичной ТН

ЛП, мС	Контрольная группа (n=10)	ТН+ПНТН (n=5)	Вторичная ТН (n=7)
P20	18,0 ±1,5	24±1,7	28±1,8*
P30	28,8±1,8	31±1,2	34±1,5*
P40	41,2±2.6	43±1,4	46±1,9*
			* P <0,004

### Резюме

Таким образом, диагноз тригеминальной невралгии остается прежде всего клиническим. Метод ТВП можно рассматривать как возможность дифференциальной диагностики классической ТН от вторичной. Однако диагностическая ценность ТВП при ТН требует дальнейших исследований. МР-диагностика головного мозга остается ведущим методом при постановке диагноза ТН.

Проведенные нами исследования показали, что стандартные нейрофизиологические реакции на электрические стимулы, такие как мигательный рефлекс и тригеминальные вызванные потенциалы у пациентов с ОФБ мало полезны для демонстрации, локализации и количественной оценки повреждений периферических и центральных путей, а также оценки функции ноцицептивных путей. К сожалению, нам не удалось выработать алгоритм нейрофизиологической диагностики различных видов ОФБ.

### **3.6. Сравнительный анализ болевых и не болевых проявлений при поражении тригеминальной системы на различных анатомических уровнях**

Группу сравнения составили 32 пациента. Медиана возраста составила 55 лет (36-74). Гендерные параметры: женщины - 18, мужчины - 14. Мы провели сравнительное исследование представленности основных клинических симптомов (характер боли и нейросенсорные нарушения) у пациентов с поражением тройничного нерва на пяти различных анатомических уровнях. Исследованы пациенты с поражением в области крылонебной ямки (n=10). В этой области располагается верхнечелюстной нерв. У всех пациентов отмечались объемные процессы в области крылонебной ямки. Предполагалось, что симптомы обусловлены компрессией верхнечелюстного нерва. Следующая группа пациентов с поражением тройничного нерва на уровне тригеминального ганглия в полости черепа (n=10). Среди них были 8 пациентов с объемным процессом в области средней черепной ямки с воздействием на тригеминальный ганглий, 2 пациента с ОНМК по эмболическому типу в бассейне средней менингеальной артерии. ОНМК развивается после введения геля на основе гиалуроновой кислоты в область лица. В виду особой, прямой анатомической связи артерий лицевой области с артериями головного мозга, во время инъекций филлера происходит проникновение фрагмента геля в артериальный кровоток. Далее, как правило, через верхнечелюстную артерию эмбол проникает в среднюю менингеальную артерию. Эта артерия кровоснабжает значительную часть тригеминального ганглия [311].

Еще одна группа (n=12), среди которых были пациенты, перенесшие ОНМК в бассейне средней мозговой артерии (n=8) и пациенты с объемными процессами полушарной локализации (n=4). Среди прочих симптомов (двигательные нарушения, когнитивное снижение) у них были выявлены сенсорные нарушения в области лица.



Таким образом, мы провели сравнительный анализ клинических симптомов поражения в тригеминальной системе на различных анатомических уровнях. Результаты представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Сравнительная характеристика характера боли и нейросенсорных нарушений у пациентов с поражением тройничного уровня на различных анатомических уровнях

Нейроанатомический субстрат	Периферические ветви (на лице, в полости рта), n=250	Область крылонебной ямки, n=10	Средняя черепная ямка (Гассеров узел), n=10	Корешок тройничного нерва (ЗЧЯ), n=90	Кора головного мозга, n=12
Характер боли	жгучая, ломящая, ноющая, давящая (при поражении нижнего альвеолярного нерва V3)	ноющая, распирающая, давящая	жгучая	пароксизмальная, по типу «удара током»	нет боли
Снижение болевой чувствительности	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Снижение температурной чувствительности	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Снижение тактильной чувствительности	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Снижение глубокой чувствительности	только при поражении нижнего альвеолярного нерва (V3)		(+)	(-)	(-)

Анализ болевого синдрома пациентов основной группы и группы сравнения показал, что жгучий характер боли наблюдается преимущественно при поражении дистальных ветвей тройничного нерва до входа в полость черепа. При поражении в области Гассерова узла боль встречается достоверно ниже, лишь в 20% случаев ( $p < 0,05$ ). Жгучий характер боли соответствует поражению немиелинизированных С-волокон. Предполагается, что С-волокон в ЦНС нет.

При поражении в области корешка нерва (в задней черепной ямке) наблюдается дизестезическая симпатически независимая, пароксизмальная боль. Предположительно болевой пароксизм обусловлен воздействием патологически извитой артерии на корешок тройничного нерва.

Патологические процессы в области крылонебной ямки, в которой расположены верхнечелюстной нерв, одноименная артерия, крылонебный ганглий характеризуются монотонной болью ноющего, давящего, распирающего характера. Локализация боли, как правило, в околоушно-жевательной области и вдоль скуловой дуги. Как видим, нейрогенного компонента в клинической структуре болевого синдрома у этих пациентов нет. Боли, скорее, носят ноцицептивный характер и обусловлены воздействием (компрессией) на латеральную крыловидную и верхнюю порцию собственно жевательной мышцы.

При поражении на уровне коры головного мозга боль не наблюдается.

Анализ нейросенсорного дефицита показал, что при поражении периферических ветвей тройничного нерва на лице и в полости рта из подразделения V1 и V2 отмечается выпадение поверхностной (болевой, температурной, тактильной) видов чувствительности. При поражении нижнего альвеолярного нерва (V3) отмечается выпадение глубокой чувствительности в полости рта. При поражении в области крылонебной ямки отмечается дефицит поверхностной (болевой, температурной) чувствительности при сохранности глубокой чувствительности, что говорит о возможном компримирующем влиянии объемного процесса на верхнечелюстной нерв. Поражение в области средней черепной ямки с воздействием на тригеминальный ганглий характеризуется односторонним выпадением всех видов чувствительности (поверхностной и

глубокой) в области лица и полости рта. В клинической картине таких пациентов синдром чувствительных нарушений в зоне иннервации ВСЕХ ветвей тройничного нерва является ведущим. Это можно объяснить тем, что первый нейрон тройничного нерва находится в тригеминальном ганглии, что вызывает тотальные чувствительные нарушения. Особенностью патологического процесса в области задней черепной ямки с воздействием на корешок тройничного нерва является отсутствие чувствительных нарушений в орофациальной области. Это может служить отличительным диагностическим критерием классической ТН. Аллодиния встречается только в виде триггерных точек на коже лица и слизистой полости рта. Признаки нейросенсорного дефицита могут регистрироваться только у пациентов с вторичной ТН. Чаще всего это объемный процесс в области задней черепной ямки, осуществляющий компримирующее воздействие на корешок тройничного нерва. Эти данные коррелируют с клиническими проявлениями (показатели нейросенсорного дефицита), возникающими при поражении верхнечелюстного нерва в области крылонебной ямки (объемный процесс).

У пациентов, перенесших ОНМК в бассейне средней мозговой артерии, а также с объемными процессами головного мозга полушарной локализации были выявлены признаки одностороннего умеренного снижения поверхностной (болевого, температурной, тактильной) чувствительности на лице, а также на туловище (снижение болевой чувствительности на половине тела с вовлечением конечностей). Глубокая чувствительность при этом не страдает. Чувствительные нарушения определялись на контрлатеральной стороне пораженного полушария головного мозга.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить следующее:

1. Дистальные ветви тройничного нерва обеспечивают основную чувствительную иннервацию области лица и полости рта. Причем, ветви из подразделения V1 и V2 осуществляет, преимущественно, поверхностную (болевою, температурную) чувствительность. Нижний альвеолярный нерв (V3) обеспечивают глубокую проприоцептивную иннервацию полости рта.

2. Объемные процессы в области крылонебной ямки, где предположительно может развиваться компрессия верхнечелюстного нерва характеризуются болью, напоминающую ноцицептивную и нейросенсорным дефицитом поверхностной (болевогой, температурной) чувствительности, при сохранности глубокой чувствительности на лице и в полости рта.

3. Патологические процессы с воздействием на тригеминальный ганглий в полости черепа характеризуются тотальным односторонним выпадением всех видов чувствительности на лице и в полости рта. Постоянная, монотонная боль жгучего характера встречается лишь в 20% случаев. Воздействие на корешок тройничного нерва не вызывает чувствительных нарушений. Вероятно, патологические изменения в структуре корешка, в частности, демиелинизация не сопровождаются поражением чувствительных волокон. Исключение составляет компрессия корешка тройничного нерва объемным процессом в области задней черепной ямки. В 30% случаев наблюдается снижением болевой (при сохранности температурной, тактильной) чувствительности на лице.

4. Воздействие на четвертый нейрон тройничного нерва (в области коры мозга) обеспечивает явления гемигипестезии области лица и половины тела, конечностей на контрлатеральной стороне пораженного полушария.

### **3.7. Механизм-ориентированная терапия орофациальных болей**

#### **3.7.1. Ботулинотерапия тригеминальной невралгии**

Показания к применению ботулинического токсина типа А (Ботокс) при тригеминальной невралгии не зарегистрированы. Наше исследование было пилотным. Критерием включения в исследование были пациенты с классической ТН (с наличием МР-признаков нейроваскулярного конфликта). Критерием исключения были пациенты с идиопатической, вторичной ТН, а также с наличием постоянной (фоновой) боли.

Основную группу составили 20 пациентов с классической ТН (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст женщин  $64,51 \pm 8,67$  года, мужчин  $59,22 \pm 9,43$  года).

В Таблице 40 представлены основные клинические характеристики исследуемой группы и общей группы ТН. Средний возраст составил 61, 3 года. Женщин больше, чем мужчин (м: ж = 9:11), правосторонние пароксизмы встречаются чаще (D:S=13:7). Длительность болезни составила, в среднем, 6, 2 года. Среднее количество пароксизмов составило 31, 2 случаев в течение дня. Интенсивность боли по ВАШ была высокой - 8,85 баллов. Преимущественно встречалось поражение I ветви тройничного нерва (V2) - 50 % случаев (10 человек), затем сочетание боли по ходу II и III ветвей (V2 и V3) - 30% (6 человек), невралгия 3 ветви отмечалась в 15% случаев (3 человека). Чаще всего, пациенты жаловались на дневные приступы боли. У пяти человек (25%) кроме дневных отмечались ночные приступы боли, которые пробуждали пациента из сна, а также зависели от положения тела в постели. В горизонтальном положении приступы резко учащались, особенно, если пациент поворачивал голову на сторону боли. В связи с этим, пациенты были вынуждены спать в положении полусидя, опираясь затылком о стену. В результате неполноценного ночного сна у этих пациентов отмечались более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ и количеству пароксизмов в день.

Все пациенты получали Карбамазепин в дозе от 600 до 1200 мг/сут. Средняя доза Карбамазепина в исследуемой группе составила 867, 54 мг/сут. Все пациенты оставались на своем препарате во время исследования. Средняя продолжительность применения Карбамазепина для снятия боли составила 4,62 года.

Таблица 40 – Клинические характеристики пациентов, получивших ботулинотерапию

Признак	Ботокс+Карбамазепин, n=20
1	2
Средний возраст	61,3
Пол м/ж	9/11

Продолжение Таблицы 40

1	2
Сторона боли D/S	13/7
Пораженная ветвь тройничного нерва	
V1	1
V2	10
V3	3
V2 и V3	6
Длительность болезни (годы)	6,2
Среднее количество пароксизмов в день (от 0 до 100)	31,2
Дневные пароксизмы	20
Дневные и ночные пароксизмы	5
Интенсивность боли по ВАШ	8,85

### Результаты

При анализе клинических данных снижение интенсивности боли и частоты пароксизмов пациенты стали отмечать только на 14-16 день после инъекций. Прежде всего, отмечалось снижение чувствительности в области триггерных точек - прикосновение к этим участкам не провоцировало развитие приступа, как ранее. При этом мы наблюдали «миграцию» триггерных точек, формирование новых участков гиперестезии. Однако, степень чувствительности «новых» триггерных пунктов к прикосновению оказалась меньшей, не такой яркой, чем прежних. На этапе отработки рекомендуемого протокола мы инъецировали препарат только в области лица. Затем стали наблюдать активную «миграцию» триггерных точек в височную область. При этом прикосновение к коже головы и даже волосам могли спровоцировать болевой приступ. Данный факт послужил основанием добавить в протокол четыре дополнительные инъекции по ходу ветвей ушно-височного нерва.

Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям:

- 1) Интенсивность боли по ВАШ
- 1) Количество болевых пароксизмов в день
- 2) Средняя доза Карбамазепина в день.

Таблица 41 – Эффективность терапии по основным клиническим критериям

Показатель	До лечения	Через 1 месяц после инъекции	Через 2 месяца после инъекции	Через 3 месяца
Интенсивность боли по ВАШ	8,5	7,2	6, 1 (p=0,02)	4,9 (p<0,001)
Количество болевых пароксизмов в сут.	31,2	22,5 (p=0,006)	17,7 (p=0,006)	9,2 (p<0,001)
Средняя доза Карбамазепина (мг/сут)	867,5	820,4	750,8	670, 8 (p=0,02)

Из Таблицы 41 видно, что через два месяца после вмешательства наблюдалась тенденция к статистической значимости средних значений ВАШ (8,5 против 6,1, t-тест -2,75 балла; p=0,02). Сравнивая оценку, связанную с ВАШ в начале и в конце периода наблюдения, пациенты продемонстрировали значительную разницу по среднему баллу (начальный и окончательный ВАШ 8,85 против 4,0 баллов, соответственно; парный t-тест-3,95 баллов, p<0,001). Кроме того, существенные различия наблюдались в рейтингах, полученных для числа пароксизмов через 1, 2 и 3 месяца после процедуры (U-критерий Манна-Уитни, p=0,006). После оценки количества пароксизмов в день, о которых сообщали пациенты на исходном уровне и в конце наблюдения, отмечалось следующее: среднее количество пароксизмов в день составляло 31,2, тогда как в конце третьего месяца они снизились только до 9,2. Эта разница была статистически значимой (парный критерий Стьюдента, p<0,001). Отмечались значимые различия в показателях средней дозы Карбамазепина (867,5 против 670,8 через 3 месяца, t-тест - 196.7 мг, p=0,02).

Побочные эффекты: гематома в месте введения (4 пациента), умеренная асимметрия лица вследствие слабости мимических мышц (6 пациентов). Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Обследуемые пациенты наблюдались, в среднем, в течение 83,74 дня. После 91-дневного наблюдения стабильное состояние, отсутствие рецидива боли наблюдалось у 50% пациентов (95% доверительный интервал - ДИ, 27%-69%). После 115-дневного наблюдения

такая вероятность снизилась до 38% (95% ДИ, 13-62%). Одиннадцать человек испытали рецидив болевых пароксизмов, симптомы стали столь же выраженными, как и в начале исследования.

#### Резюме

Результаты исследования показали, что через месяц после инъекции ботулотоксина типа А интенсивность боли по ВАШ, практически, не изменилась, но количество пароксизмов значительно уменьшилось [25]. Это может свидетельствовать о снижении афферентной импульсации по тонким немиелинизированным волокнам. Через 2 месяца после применения Ботокса число приступов боли продолжало снижаться. При этом отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ. Через 3 месяца наблюдались значительные различия - количество пароксизмов и выраженность болевого синдрома значительно снизились. Вероятно, за этот период времени (3 месяца) происходит ремиелинизация волокон ТН, вследствие снижения сенсорного потока по тонким, немиелинизированным волокнам, которые «открывают ворота» боли.

Наше исследование показало, что инъекции онаботулотоксина типа А (Ботокс) являются минимально инвазивной процедурой, которую можно применять перед рассмотрением других методов лечения (в том числе нейрохирургических, радиохирургических). Онаботулотоксин типа А (Ботокс) хорошо переносится, является безопасной и эффективной симптоматической терапией для пациентов с тригеминальной невралгией. Необходимо проводить дальнейшие долгосрочные исследования.

### **3.7.2. Применение Амантадина в терапии посттравматической тригеминальной нейропатической боли**

Согласно полученным данным, нейропатическая боль, возникающая в результате травмы периферических ветвей тройничного нерва, часто бывает высокоинтенсивной, стойкой и плохо поддается лечению обезболивающими препаратами [12]. Рано появляющиеся признаки вызванной боли (аллодиния),



усугубляют течение заболевания. Нейропатическая боль, как известно, менее чувствительна к опиоидным препаратам, чем ноцицептивная боль, и поэтому ее трудно лечить. Известно, что некоторые лекарства, в основном антидепрессанты и антиконвульсанты, обладают клинической эффективностью, но полный контроль над болью достигается редко. Поиск противоболевой терапии для этих пациентов был одной из основных наших задач. Нас заинтересовали данные о том, что антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) могут быть эффективными при лечении нейропатической боли [12,24,312-315]. Настоящее исследование является пилотным, было разработано для проверки эффективности введения антагониста рецепторов NMDA амантадина в терапии нейропатической боли у пациентов с ПНТН. Нашей задачей было исследование влияния амантадина на спонтанную жгучую и вызванную виды боли. Выборка исследования состояла из 30 пациентов (22 - женщины, 8- мужчины) с диагнозом ПНТН. Средний возраст - 42,6 лет [12].

Критерии включения: наличие четкой связи появления признаков одностороннего поражения периферических ветвей тройничного нерва с перенесенной врачебной манипуляцией – хирургической процедурой в полости рта, области лица, инъекций местного анестетика, лечением зубов.

Критерии исключения: другие неврологические заболевания, в частности полинейропатия, сирингомиелия; алкоголизм, психические расстройства, возраст до 18 лет, прием антиконвульсантов, антидепрессантов и нейролептиков [12].

Эффективность терапии исследовалась по следующим критериям:

- ВАШ

- опросники нейропатической боли DN4 и Pain DETECT

Спонтанную и вызванную боль рассматривали отдельно. Чтобы оценить немедленные эффекты лечения, спонтанную боль измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до, через 1 час и в конце каждого лечения (через 2 часа), а также во время визитов на 7, 14 и 21 день. Для оценки возможного долгосрочного эффекта от пациентов требовалось записывать

ежедневную интенсивность боли по ВАШ два раза в день (в 8: 00 ч и 20: 00 ч) в течение 48 часов до и после каждого лечения [12].

Каждому пациенту до, через 1 час и в конце каждого сеанса лечения применялась серия механических и тепловых раздражителей. Боль, вызванная этими стимулами, также измерялась с помощью ВАШ. Стимулы состояли из трех мазков кистью для оценки механической аллодинии, одного укола иглой для механической гипералгезии и аэрозоля хлористого этилена в течение 3 сек., что вызвало интенсивное охлаждение кожи, для оценки температурной (холодовой) аллодинии (Frost et al., 1988; Watson et al., 1988; Dahl et al., 1993; Eide et al., 1995) [12]. Все раздражители применялись с интервалом 5 мин в области максимальной интенсивности боли. Раздражители применялись как на пораженной, так и здоровой стороне [12].

#### Результаты.

После клинического обследования и заполнения информированного согласия пациенты были разделены на две группы. Группы были сформированы по принципу длительности заболевания. В 1 группе (n=12) оказались пациенты, находящиеся в остром периоде - время после травмы составило от 5 до 30 дней. Во 2 группе пациенты находились в подостром и хроническом периодах (время после травмы составило от 30 дней до 1,5 лет). Распределение пациентов по анатомическому субстрату было следующим. Пациенты с поражением надглазничного, надблокового нервов составили 3 человека, пациенты с поражением верхнего альвеолярного нерва - 12 человек, с поражением подглазничного нерва - 10 человек, с поражением ушно-височного нерва - 5 человек, с поражением язычного нерва - 3 человека. Пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва среди пациентов не было, так как боль при поражении этого нерва, по нашим данным, возникает в 30% случаев, является слабой или умеренно интенсивной [12].

#### Динамика спонтанной боли.

Средний балл по ВАШ до лечения в 1 группе составлял  $4,2 \pm 1,6$  баллов, что указывает на исходную умеренную интенсивность боли. Во течение инфузии

амантадина (через 1 ч) интенсивность боли у пациентов 1 группы снизилась до  $2,1 \pm 1,5$  баллов. В конце инфузии (через 2 ч) значения ВАШ составляли  $1,2 \pm 1,6$  баллов. У пациентов 2 группы средний балл по ВАШ до лечения был достоверно выше, чем в 1 группе -  $6,1 \pm 2,1$  ( $P = 0,0001$ ), что указывает на высокую интенсивность боли. В течение инфузии амантадина (через 1 час) интенсивность боли также снизилась, но незначительно - до  $5,2 \pm 1,7$  баллов. В конце инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составили  $4,3 \pm 1,9$  баллов. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня в двух группах, то амантадин снизил интенсивность боли у пациентов в 1 группе на  $71 \pm 10\%$  в конце лечения, во 2 группе только на  $29,6 \pm 8,7\%$ . Разница в обезболивании в конце инфузии между двумя группами пациентов была статистически значима ( $P = 0,009$ ). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу первой недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов 1 группы составила 3,1 балла, у пациентов 2 группы - 5,5 балла. Вторая и третья инфузия амантадина показала более выраженный и стабильный обезболивающий эффект у пациентов 1 группы. Показатели ВАШ через 14 дней составили  $2,1 \pm 1,5$  балла, через 21 день -  $1,2 \pm 1,1$  балла. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов 1 группы была статистически значима ( $P=0,003$ ). У пациентов 2 группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ. Через 14 дней данные по ВАШ были равны  $5,1 \pm 1,1$  балла, через 21 день -  $5,0 \pm 1,7$  балла [12]. Динамика ВАШ в двух группах пациентов представлена на Рисунке 25.

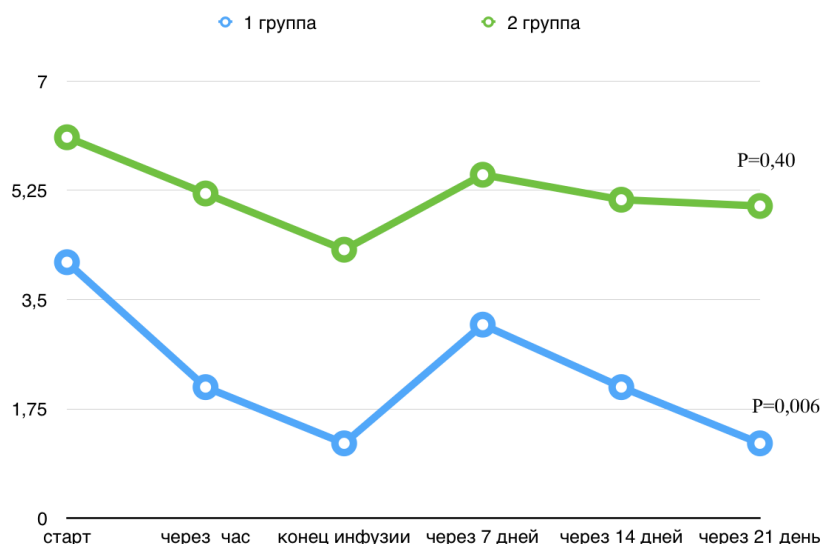


Рисунок 25 – Динамика ВАШ до и после лечения амантадином в двух группах пациентов

Таким образом, после лечения амантадином у пациентов 1 группы было продемонстрировано достоверное снижение среднего показателя по ВАШ с  $4,2 \pm 1,6$  баллов до  $1,2 \pm 1,1$  баллов ( $P = 0,006$ ; снижение на  $71 \pm 10\%$ ). После лечения пациентов 2 группы было обнаружено лишь небольшое и незначительное снижение ВАШ с  $6,1 \pm 2,1$  до  $5,0 \pm 1,7$  ( $P = 0,40$ ;  $18 \pm 8,5\%$ ) [12].

#### Динамика вызванной боли.

Симптомы вызванной боли определялись, в основном, среди пациентов 2 группы в виде механической гипералгезии (аллодиния),  $n=12$ , гипералгезии на укол иглой,  $n=10$ , термальной (холодовой) гипералгезии,  $n=10$ . «Взвинченная» боль (в ответ на повторные уколы) была выявлена у 8 пациентов из 2 группы. Среди пациентов 1 группы гипералгезия на укол иглой была выявлена у 5 пациентов, холоддовая гипералгезия у 5 пациентов, механическая гипералгезия (аллодиния) определялась у 2 пациентов [12].

Как известно, аллодиния является основным клиническим маркером центральной сенситизации, возникает, в среднем, через 30 дней после начала заболевания. Именно аллодиния значительно дезадаптирует пациентов ПНТН с хроническим течением [12]. Результаты количественного термального и

механического сенсорного тестирования до и в конце каждого лечения у пациентов представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Результаты количественного температурного и механического сенсорного тестирования (ВАШ) до и в конце каждого курса лечения среди пациентов (n = 30)

Признак	старт	через 1 час	в конце инфузии	через 7 дней	через 14 дней	через 21 день
Аллодиния	3,8 ± 1,1	2,1 ± 0,9	1,8 ± 1,2	2,9 ± 1,8	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,1*
Гипералгезия на укол иглой	4,1 ± 0,8	3,6 ± 1,2	3,1 ± 0,8	3,8 ± 1,3	3,5 ± 1,2	3,0 ± 0,8
Термальная (холодовая) гипералгезия	4,4 ± 1,4	3,8 ± 0,9	2,9 ± 1,5	3,5 ± 1,3	3,1 ± 0,8	2,7 ± 0,7*
«Взвинченная» боль	2,9 ± 1,1	2,1 ± 1,2	1,5 ± 0,8	2,3 ± 1,1	1,9 ± 0,9	1,5 ± 1,2*

Примечание – \* - достоверная разница показателей в начале и конце лечения (p<0,05)

Средний балл аллодинии по ВАШ до лечения составлял  $3,8 \pm 1,1$  баллов. В течение инфузии амантадина (через 1 ч) интенсивность аллодинии снизилась до  $2,1 \pm 0,9$  баллов. В конце инфузии (через 2 ч) значения ВАШ составляли  $1,8 \pm 1,2$  баллов. Последующие инфузии снижали интенсивность аллодинии. После 2 -й процедуры показатели аллодинии составили  $1,9 \pm 1,3$  баллов. После третьей процедуры, в конце курса терапии этот показатель остался на том же уровне -  $1,9 \pm 1,1$  балла. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня, то амантадин снизил интенсивность аллодинии боли на  $52 \pm 8\%$  в конце лечения,  $3,8 \pm 1,1$  баллов по ВАШ в начале и  $1,9 \pm 1,1$  балла по завершении,  $P=0,006$ . Это значительно улучшило качество жизни пациентов. Хорошая динамика отмечалась при анализе интенсивности холодовой гипералгезии ( $4,4 \pm 1,4$  балла по ВАШ в начале лечения,  $2,7 \pm 0,7$  баллов в конце,  $P=0,004$ ). Обезболивающий эффект в конце лечения отмечался при анализе «взвинченной» боли ( $2,9 \pm 1,1$  балла в

начале,  $1,5 \pm 1,2$  в конце терапии,  $p=0,004$ ). Показатели по ВАШ до лечения и по завершении терапии (через 21 день) также достоверно различались. Полученные данные говорят, о влиянии амантадина на механизмы центральной сенситизации, что является важным в терапии пациентов с хронической орофациальной болью. Это значительно улучшает самочувствие и влияет на качество жизни [12].

#### Динамика боли по опросникам DN4 и Pain DETECT

Основные характеристики пациентов до начала терапии свидетельствовали о достоверно более выраженном нейропатическом компоненте болевого синдрома по данным опросников DN4 и Pain DETECT у пациентов 2 группы ( $6,11 \pm 1,2$  против  $5,35 \pm 1,8$ ,  $p<0,04$  ) и ( $17,87 \pm 2,8$  против  $15,03 \pm 3,8$ ,  $p<0,02$ ) [12]. В Таблице 43 показаны основные характеристики пациентов.

Таблица 43 – Характеристика пациентов группы 1 и группы 2

Показатель	1 группа	2 группа	P
Возраст	$39,3 \pm 4,3$	$40,9 \pm 3,7$	0.48
Длительность заболевания от момента травмы (дни)	$12,5 \pm 10,3$	$258,5 \pm 115,9$	0,02*
DN4	$5,35 \pm 1,8$	$6,11 \pm 1,2$	0,04*
Pain DETECT	$15,03 \pm 3,8$	$17,87 \pm 2,8$	0,02*

Следовательно, во 2 группе оказались пациенты с более длительным и тяжелым течением заболевания с более высокой интенсивностью спонтанной боли, высокой представленностью признаков вызванной боли (аллодинии).

Оценка качественных характеристик боли по опроснику DN4 показала в процентном соотношении большую положительную динамику в группе 2 с применением амантадина по следующим показателям: аллодиния, ползание мурашек, болезненное ощущение холода (Таблица 44) [12].

Таблица 44 – Снижение качественных характеристик боли по опроснику DN4 в группах 1 и 2 на фоне лечения

Признак	Группа 1 (%) до/после лечения	P (показатели после лечения)	Группа 2 (%) до/после лечения	P (показатели после лечения)
Жжение	78/30	0.004	85/70	0.001
Болезненное ощущение холода («зябкость»)	58/42	0.1	74/35	0.003
Прострел «как удар током»	28/8	0.05	22/19	0.016
Ползание мурашек	55/41	0.04	64/32	0.001
Покалывание	62/24	0.005	67/49	0.001
Онемение	72/59	0.05	65/49	0.1
Зуд	34/15	0.05	43/39	0.004
Пониженная чувствительность к прикосновению	73/59	0.40	69/55	0.1
Пониженная чувствительность к покалыванию	63/42	0.05	68/54	0.1
Аллодиния	23/10	0.001	65/32	0.001

Согласно опроснику DN4, в 1 группе показатели жжения (78% до и 30% после лечения,  $P=0,004$ ), покалывания (62% до и 24% после лечения,  $P=0,005$ ) имели хорошую динамику на фоне терапии. Среди пациентов 2 группы следующие показатели опросника DN4 показали наилучшую динамику: аллодиния (65% до лечения и 32 % после,  $P= 0,001$ ), «ползание мурашек» (64% против 32% после терапии,  $P=0,001$ ), болезненное ощущение холода, зябкость (74% против 35% в конце терапии,  $P= 0,003$ ) [12].

Полученные данные позволяют говорить о наличии симптомов центральной сенситизации у пациентов с хроническим течением заболевания и положительном

влиянии амантадина на симптомы вызванной боли. Вероятно, амантадин обладает способностью влиять на центральные механизмы боли. Амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли - уменьшения выраженности зябкости, парестезии, аллодинии (главного клинического маркера центральной сенситизации).

Пациентам 1 группы было достаточно проведения одного курса лечения. Их самочувствие улучшалось, боль прекращалась. У пациентов 2 группы не зарегистрировано влияние на спонтанную боль. Однако, их самочувствие также отчасти улучшалось за счет снижения выраженности симптомов вызванной боли [12].

#### Побочные эффекты.

Среди побочных эффектов на фоне приема амантадина отмечались сухость во рту, эпизоды легкого головокружения, ощущение «тумана» в голове [12].

#### Резюме.

Результаты настоящего исследования показывают, что однократное введение амантадина оказывает обезболивающий эффект у пациентов с ПНТН. Среднее уменьшение спонтанной боли на 71% было зарегистрировано в конце инфузии амантадина у пациентов 1 группы. Средняя интенсивность боли оставалась значительно ниже в течение 48 часов после лечения амантадином по сравнению с 48 часами до лечения (снижение на 42%;  $P = 0,006$ ). Влияние на динамику спонтанной боли среди пациентов 2 группы было незначительным - 29,6%. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой ( $P = 0,009$ ). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу первой недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов 1 группы составила 3,1 балла, у пациентов 2 группы - 5,5 балла. Однако, вторая и третья инфузия амантадина оказывала более выраженный обезболивающий эффект. Особенно у пациентов 1 группы. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов 1 группы была статистически значима  $4,2 \pm 1,6$  против  $1,2 \pm 1,1$  баллов по ВАШ ( $P=0,006$ , снижение на  $71 \pm$



10%). У пациентов 2 группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ ( $6,1 \pm 2,1$  баллов в начале лечения против  $5,0 \pm 1,7$  балла,  $P = 0,40$ ,  $18 \pm 8,5\%$ ) через 21 день [12].

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на спонтанную жгучую боль. Однако, это наблюдается, преимущественно, у пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (до 30 дней).

У пациентов с длительностью заболевания более 30 дней (2 группа) в клинической картине присоединяются явления гипералгезии (аллодинии) и «взвинченной» боли. Мы выяснили, что амантадин оказывает влияние на вызванную боль - аллодинию и «взвинченную» боль. Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52% в конце курса лечения. Отмечается достоверное снижение показателей до и после лечения таких показателей как холодовая гипералгезия, и «взвинченная» боль [12].

Таким образом, инфузии амантадина обладают выраженным обезболивающим действием в остром периоде посттравматической тригеминальной нейропатии, а также оказывают влияние на выраженность вызванной боли у пациентов с длительным болевым анамнезом. Использование Амантадина оказывает влияние на клинические проявления хронической ПНТН, патофизиологической основой которых является центральная сенситизация [12].

В заключение, настоящее исследование предоставляет клинические доказательства того, что нейропатическая боль, возникающая вследствие травмы периферических ветвей тройничного нерва, зависит от активации рецепторов NMDA. Амантадин может эффективно и безопасно уменьшать спонтанную и вызванную нейропатическую боль. Следует провести дальнейшие испытания длительного перорального лечения амантадином [12].

### 3.8. Миофасциальная орофациальная боль: клинические и нейрофизиологические особенности

#### 3.8.1. Клинико-неврологическое исследование пациентов с миофасциальной орофациальной болью

В исследовании приняло участие 205 пациентов с установленным диагнозом первичная миофасциальная орофациальная боль (ICOP-1, 2020). Группу контроля составили 35 человек, не имеющих боль в лице, патологию челюстно-лицевой области (травмы, перенесенные операции), а также бруксизм. Основные клинические показатели пациентов представлены в Таблице 45.

Таблица 45 - Клиническая характеристика пациентов с первичной миофасциальной орофациальной болью (n=205)

Параметры	Значение
Медиана возраста, годы	41 (31-51)
Пол (ж/м)	123/82
Длительность заболевания, мес	8±4,3
Односторонняя боль в околоушно-жевательной области, %	78 %
Интенсивность боли (ВАШ)	6,5±0,92
Болезненность при пальпации жевательных мышц, наличие МТП, %	95 %
Боль при пальпации ВНЧС, % (n)	36 % (n=74)
Сенсорные феномены (спонтанные и вызванные), %	44,3 % (n=91)
Ограничение открывания рта, %	51,7% (n=106)
Щелканье в ВНЧС, %	54,6% (n=112)
Боль/заложенность в ухе на стороне боли	21,9 % (n=45)
S-образное движение нижней челюсти, % (n)	52,6% (n=108)
Нарушение функции жевания, %	49,2% (n=101)
Бруксизм, %	47,8% (n=98)
Сенсорные нарушения, %	29,2% (n=60)

Медиана возраста составила обследованных 41 год. Представленность женщин выше, чем мужчин (м-82: ж-123). Средняя длительность заболевания составила  $8\pm 4,3$  месяца (от 1 до 36 мес.), то есть в исследуемой группе отмечались, преимущественно, пациенты с хронической болью. В анамнезе почти у половины пациентов (47,8%, n=98) определяется бруксизм. Это означает наличие хронической перегрузки и утомления жевательных мышц, которые влияют на функцию ВНЧС, состояние зубочелюстной системы. Большинство пациентов (78%) предъявляли жалобы на одностороннюю боль в околоушно-жевательной области. В 22% случаев боль носила двусторонний характер. При объективном исследовании у всех пациентов отмечалась болезненность при пальпации жевательных мышц, наличие миофасциальных триггерных пунктов, которые чаще всего, являются источником боли. Определялись признаки дисфункции ВНЧС в виде щелканья, «хруста» на стороне боли (54,6% n=112), ограничения открывания рта (51,7%, n=106), болезненности при пальпации ВНЧС (37%, n=76). В 52,6% случаев (n=108) наблюдали феномен S-образного движения нижней челюсти - при медленном закрывании рта нижняя челюсть совершает S-образное движение. У 45 пациентов (21,9%) отмечались боль или заложенность в ухе на стороне боли, что заставляло их обращаться к ЛОР-врачам. Этот феномен, по нашему мнению, обусловлен анатомической особенностью, а именно поражением латеральной крыловидной мышцы, через которую проходят мышца и нерв, натягивающие барабанную перепонку [28]. Поражение жевательных мышц и дисфункция ВНЧС вызывали нарушение функции жевания, которое определялось у половины пациентов (49,2%, n=101). Нарушенный паттерн жевания оказался наиболее дезадаптирующим. Пациенты были вынуждены принимать только протертую и жидкую пищу, использовать строго определенные продукты и пр.

При клиническом исследовании нами были описаны сенсорные феномены двух видов. Спонтанные чувствительные нарушения в виде ощущения онемения (n=45, 21,9%), жжения (n=38, 18,5%), «покалывания» (n=35, 17%), зябкости (n=30, 14,6%), которые локализовались в околоушно-жевательной, щечной областях на стороне боли (n=45, 21,9%). Вызванные чувствительные расстройства в виде кожной аллодинии, которая определялась в околоушно-жевательной области, верхней части ушной раковины, височной области на стороне локализации боли (n=60, 29,2%). Указанная нейроанатомическая зона соответствует зоне иннервации ушно-височного нерва (V3). Пациенты отмечали, что прикосновение к коже на этих участках (при умывании, расчесывании) вызывали усиление боли. Мы выявили явления вторичной гипералгезии (n=37, 18%) в экстратригеминальной зоне (шейно-затылочная область на стороне боли). При объективном исследовании укол иглой в затылочной и шейной областях вызывал усиление боли в лице.

Изучая анамнез пациентов в группе миофасциальной ОФБ, мы выяснили, что в 43% случаев ранее устанавливался диагноз «невралгия или нейропатия тройничного нерва». Возможно это связано с наличием чувствительных нарушений. Учитывая данные анамнеза и наличие сенсорных симптомов среди пациентов с миофасциальной ОФБ, дальнейшее исследование болевого синдрома мы провели с помощью опросников для диагностики нейропатической боли DN4 и PainDETECT.

### **3.8.2. Результаты исследования болевого синдрома с применением опросников DN4 и PainDETECT**

По данным опросника DN4 признаки нейропатической боли выявились у 32,6% пациентов. Средний балл среди пациентов с миофасциальной ОФБ составил  $3 \pm 1,87$  баллов. По результатам опросника определялась сумма баллов. Если она равна 4 и более баллов, то означает вероятное наличие нейропатических признаков. Полученные результаты позволили разделить пациентов с

миофасциальной ОФБ на 2 группы: 1 группа (с наличием нейропатической боли,  $DN4 \geq 4$  баллов), 32,6%,  $n=68$  и 2 группа (без признаков нейропатической боли,  $DN4 < 4$  баллов), 68%,  $n=138$ .



Рисунок 26 – Невропатические дескрипторы по данным опросника DN4 у пациентов с миофасциальной ОФБ

На рисунке 26 представлено, что наиболее часто пациенты с миофасциальной ОФБ отмечали чувство онемения – 35%, покалывания - 22%, жжения – 19%, зябкости (чувства холода) - 15%. Наличие кожной аллодинии (боль на не болевой раздражитель) отмечали 23%. Мы указывали выше, что область кожной аллодинии обычно соответствует зоне иннервации ушно-височного нерва, который принимает участие в иннервации ВНЧС, кожи верхней части ушной раковины и височной области.

Невропатические дескрипторы регистрировались у пациентов обеих групп, но достоверно чаще отмечались у пациентов с признаками нейропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) (Рисунок 27).

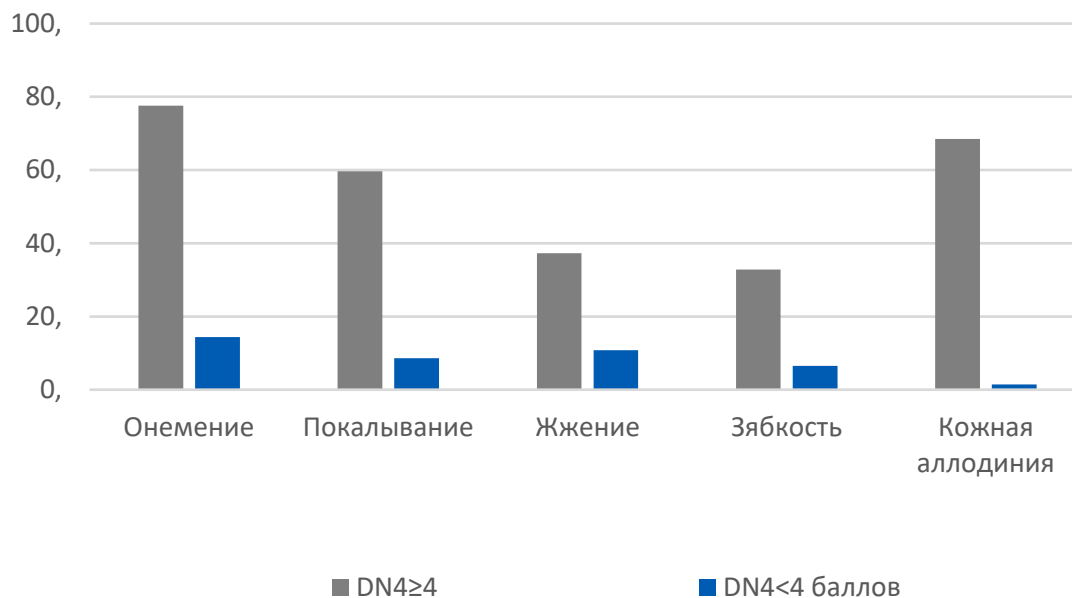


Рисунок 27 – Представленность невропатических дескрипторов у пациентов с DN4 $\geq$ 4 (1 группа) и DN4<4 (2 группа)

Анализ результатов опросника PainDETECT показал, что средний балл составил 12,9 $\pm$ 5,6 баллов (макс.-38 баллов). У 24,8% (n=51) пациентов определились высоко вероятные признаки невропатической боли, у 28,7% (n=59) показатели соответствовали возможному наличию признаков невропатической боли, у 46,3% (n=95) была низкая вероятность наличия симптомов невропатической боли. Показатели представлены в Таблице 46.

Таблица 46 – Результаты исследования по опроснику Pain DETECT

Результаты	N=205
Невропатический компонент боли маловероятен от 0-12	95 (46,3%)
Наличие невропатического компонента боли умеренно вероятен от 13-18	59 (28,7%)
Наличие невропатического компонента боли высоко вероятен от 19-38	51 (24,8%)

Таким образом, анализ сведений, полученных по данным опросников DN4 и PainDETECT говорит о том, что в клинической картине миофасциальной ОФБ присутствует невропатический компонент. Подтверждением тому является использование пациентами невропатических дескрипторов при описании своей боли. Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с поражением

жевательных мышц в патогенезе участвуют и нейрогенные (церебральные) механизмы. Болевой феномен при миофасциальных ОФБ носит смешанный характер.

### **3.8.3. Сравнительный анализ клинических феноменов у пациентов с миофасциальной орофациальной болью с наличием или отсутствием нейропатических признаков**

Ранее, согласно данным опросника DN4, мы разделили пациентов на две группы: I группа 32,6% (n=67) с наличием признаков невропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) и II группа 67,3% (n=138) с отсутствием признаков невропатической боли ( $DN4 < 4$ ) (Рисунок 28).

- 1 группа (с признаками нейропатической боли)
- 2 группа (без признаков нейропатической боли)

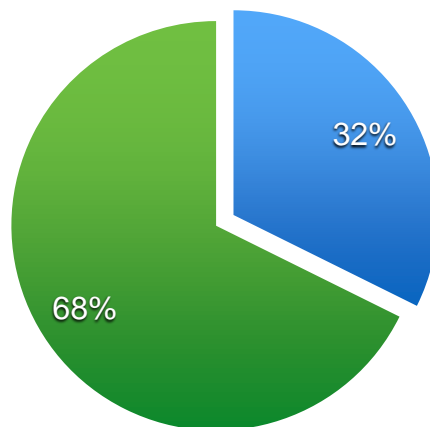


Рисунок 28 – Результат опросника DN4 при миофасциальной ОФБ

Сравнительный клинический анализ среди пациентов с миофасциальной ОФБ с наличием или отсутствием симптомов невропатической боли по данным опросника DN4 показал некоторые различия (Таблица 47).

В обеих группах пациентов не было выявлено различий по возрасту, длительности болезни, вовлеченности жевательных мышц (болезненность при пальпации, наличие МТП), симптому S-образного движения нижней челюсти.

Эти данные показывают, что миогенный компонент в структуре болевого феномена имеет одинаково важное значение в обеих группах. Можно предположить, что феномен S-образного движения нижней челюсти при закрывании рта обусловлен дисфункцией жевательных мышц.

В 1 группе пациентов (с наличием невропатической боли) по сравнению с 2 группой (без признаков невропатической боли) определились следующие отличия: более высокая интенсивность боли (ВАШ) -  $6,9 \pm 0,98$  баллов против  $5,5 \pm 0,82$  баллов,  $p=0,002$ , более высокая представленность болезненности при пальпации ВНЧС 93%,  $n=62$  против 8,6%,  $n=12$  ( $p=0,002$ ), представленность феномена боли или «заложенности» в ухе 32%,  $n=22$  против 16%,  $n=23$  ( $p=0,08$ ). Болезненные и сенсорные ощущения в ухе, вероятно вызваны поражением латеральной крыловидной мышцы. Волокна этой мышцы вплетаются в диск ВНЧС и являются мышцей-выдвигателем суставного диска. Через латеральную крыловидную мышцу проходят мышца и нерв, натягивающие барабанную перепонку [28]. Возможно, воздействие на эти структуры в следствие поражения латеральной крыловидной мышцы вызывает болевые и сенсорные симптомы со стороны уха. Феномен ограничения открывания рта был также наиболее представлен в 1 группе 91% ( $n=67$ ) против 42,7% ( $n=59$ ),  $p=0,038$ . Ширина открывания рта у пациентов с невропатической болью составляла от 0,5 см до 2,8 см. (при норме 3,0-4,0 см).

Важной отличительной особенностью явилось нарушение функции жевания 85%,  $n=58$  в 1 группе против 21,7%,  $n=30$  во второй группе ( $p=0,003$ ). Нарушение жевания было самым дезадаптирующим симптомом. Пациенты сообщали, что из-за ограничения открывания рта и боли вынуждены принимать протертую или жидкую пищу. Как известно, феномен стискивания, сжатия челюстей выполняет важную роль в управлении стрессом. Это помогает преодолевать гнев, агрессию и другие негативные эмоции [13,14,52]. Полученные данные показывают, что у пациентов 1 группы ограничена функция жевания. Можно предположить, что этим обусловлены высокие показатели тревоги, депрессии, шкале катастрофизации боли, которые будут описаны ниже.



МР-признаки артроза ВНЧС встречались как среди пациентов 1 группы 58% (n=39), так и пациентов 2 группы 38% (n=53),  $p=0,2$ . По данным, представленным в таблице 47, МР-признаки артроза ВНЧС не коррелировали с наличием признаков невропатической боли.

Таким образом, не выявлена зависимость представленности невропатической боли с возрастом пациентов и длительностью заболевания. В обеих группах отмечалась вовлеченность жевательных мышц - болезненность при пальпации, наличие миофасциальных триггерных пунктов, а также симптом S-образного движения нижней челюсти, который, вероятно, является симптомом дисфункции жевательных мышц.

Полученные данные говорят, что при наличии признаков невропатической боли отмечается более высокая интенсивность боли, чаще определяются симптомы дисфункции ВНЧС («щелчки», ограничение открывания рта и болезненность при пальпации), феномен боли/заложенности в ухе, нарушение жевания. Наличие невропатической боли влияет на эмоциональную сферу.

Полученные данные МРТ ВНЧС свидетельствуют о том, что наличие невропатической боли у пациентов с миофасциальной ОФБ не зависит от выраженности структурных изменений сустава.

Таблица 47 – Сравнительный анализ пациентов с миофасциальной ОФБ с наличием и отсутствием невропатических признаков

Признаки	I группа, 32,6% (n=67)	II группа, 67,3% (n=138)	P
Возраст	39,5	40,8	0,6
Длительность заболевания, (мес)	102±58,6	105±86	0,4
ВАШ	6,9±0,98	5,5±0,82	0,002*
PainDETECT	18,3±4	10,8±5	0,002*
Боль при пальпации ВНЧС (%)	93 (n=62)	8,6 (n=12)	0,003*
Боль при пальпации жевательных мышц (наличие активных МТП), %	88 (n=59)	91,3 (n=126)	0,9
Ограничение открывания рта (%)	91% (n=67)	42,7 % (n=59)	0,038*

Продолжение Таблицы 47

S-образное движение нижней челюсти (%)	80	77	0,8
«Хруст», «щелчок» в ВНЧС (%)	62	42	0,5
Нарушение жевания (%)	86,5% (n=58)	21,7% (n=30)	0,003*
Боль/заложенность в ухе на стороне боли (%)	32% (n=22)	16% (n=23)	0,005
МР-признаки артроза ВНЧС (%)	58 (n=39)	38 (n=53)	0,2

### 3.8.4. Результаты нейросенсорной экспертизы орофациальной области пациентов с миофасциальной орофациальной болью

При неврологическом исследовании не было выявлено очаговых и общемозговых симптомов в обеих группах. Всем пациентам проводилась нейросенсорная экспертиза орофациальной области, по предложенному нами, протоколу. Были выявлены соматосенсорные расстройства в виде снижения поверхностной болевой чувствительности, участки гипералгезии и кожной аллодинии (Таблица 48). Чувствительные расстройства достоверно чаще встречались у пациентов 1 группы (с наличием невропатической боли,  $DN4 \geq 4$ ) чем у пациентов 2 группы (без признаков невропатической боли,  $DN4 < 4$ ): 76% (n=51) против 20% (n=28),  $p = < 0,00001$ . Снижение болевой чувствительности в околоушно-жевательной области отмечалось у 32,8% (n=22) пациентов 1 группы ( $DN4 \geq 4$ ) против 7,2% (n=10),  $p = < 0,00001$  у пациентов 2 группы ( $DN4 < 4$ ). Обычно такие пациенты жалуются на чувство онемения кожи в околоушно-жевательной области. Были выявлены признаки вторичной гипералгезии, к которой относили наличие повышенной чувствительности на укол иглой в отдаленной, экстратригеминальной зоне. Локализация гипералгезии была, как правило, в затылочной и шейной областях на стороне боли. У 1 группы пациентов (с наличием невропатической боли), достоверно чаще отмечалась вторичная гипералгезия у 49,2% (n=33) по сравнению с 5% (n=7) у 2 группы (без признаков

нейропатической боли),  $p < 0,00001$ . Кожная аллодиния, которая локализовалась в околоушно-жевательной области, а также в области верхней части ушной раковины и волосистой части головы (височная область) была представлена в группе пациентов с нейропатической болью 68,5% (n=46) против 1,4% (n=2),  $p < 0,00001$ .

Кожная аллодиния и вторичная гипералгезия могут быть расценены как клинические маркеры развившейся центральной сенситизации.

Поражения глубокой чувствительности в области лица и полости рта выявлено не было.

Таблица 48 – Нарушение чувствительности у пациентов с наличием и без признаков нейропатической боли

Признак	1 группа (DN4 $\geq$ 4), n=67	2 группа (DN4<4), n=138	P
Болевая гипестезия	32,8% (n=22)	7,2% (n=10)	<0,00001
Кожная аллодиния в верхней части ушной раковины, височной области	68,5% (n=46)	1,4% (n=2)	<0,00001
Вторичная гипералгезия	49,2% (n=33)	5% (n=7)	<0,00001

Таким образом, нейросенсорная экспертиза орофациальной области у пациентов с миофасциальной ОФБ выявила снижение поверхностной чувствительности в виде болевой гипестезии в околоушно-жевательной области, кожной аллодинии (локализуется в зоне иннервации тройничного нерва), вторичной гипералгезии (локализуется в отдаленной экстратригеминальной зоне). Снижение болевой чувствительности, аллодиния и вторичная гипералгезия достоверно чаще встречались у пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли.

### 3.8.5. Сравнительная характеристика пациентов с миофасциальной орофациальной болью с наличием и отсутствием признаков вызванной боли (аллодинии и вторичной гипералгезии)

На основании выявленных клинических признаков (аллодиния и вторичная гипералгезия), которые можно трактовать как проявление ЦС, было принято решение выделить еще одну категорию пациентов. Таким образом, дополнительно определились еще две группы: 1 группа 29,2%, n=60 пациентов с наличием аллодинии и вторичной гипералгезии, 2 группа 70,7%, n=145 пациентов с отсутствием признаков вызванной боли (Рисунок 29).

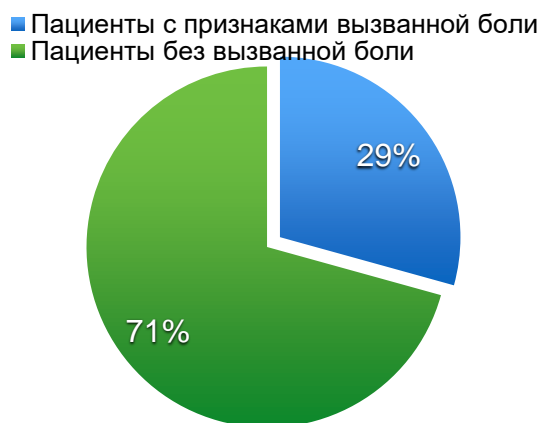


Рисунок 29 – Представленность признаков вызванной боли

Проведенный сравнительный анализ среди двух групп показал следующие отличия. По данным опросника PainDETECT у пациентов 1 группы (с наличием признаков вызванной боли) по сравнению со второй группой (без признаков вызванной боли) определялся более высокий показатель -  $19,2 \pm 6,8$  баллов против  $11,2 \pm 5,5$  баллов ( $p < 0,1807$ ), отмечалась тенденция к более высокому значению показателя опросника DN4 -  $3,62 \pm 1,7$  балла против  $2,1 \pm 1,9$  баллов ( $p < 0,2758$ ), а также относительно высокий уровень интенсивности боли по шкале ВАШ  $6,8 \pm 1,2$  баллов против  $3,9 \pm 1,7$  ( $p = 0,0825$ ). Однако, достоверного отличия по этим трем показателям получено не было.

При этом в 1 группе (с наличием вызванной боли) отмечался достоверно высокий уровень депрессии по шкале Бека -  $24,8 \pm 2,4$  ( $p=0,0048$ ), достоверно чаще представлены феномен ограничения открывания рта - 81,9%,  $n=72$  ( $p < 0,00001$ ) и боль при пальпации ВНЧС - 88,6 %,  $n=78$  ( $p < 0,00001$ ).

При этом в группах не было выявлено отличий по возрасту и длительности заболевания.

### 3.8.6. Психологическая характеристика пациентов с миофасциальной орофациальной болью

Известно, что любые патологические процессы в области лица очень быстро приобретают сверхценное значение и сопровождаются эмоциональными нарушениями. У пациентов с миофасциальной ОФБ, в целом, определялись умеренно выраженные эмоциональные нарушения. Некоторую ясность внесли результаты психометрического исследования, по результатам которого, выявлена различная степень выраженности тревоги и депрессии. В Таблице 49 представлены показатели тревоги, депрессии, уровня катастрофизации боли среди пациентов с миофасциальной ОФБ.

Таблица 49 - Показатели депрессии по шкале Бека, реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера, уровня катастрофизации боли у пациентов с миофасциальной ОФБ

Название опросника	Миофасциальная ОФБ, n=205	1 группа DN4 $\geq$ 4 n=67	2 группа (DN4<4), n=138	Норма, n=30
Шкала депрессии Бека	20,2 $\pm$ 2,1*	25,2 $\pm$ 1,8**	15,3 $\pm$ 3,1	8,4 $\pm$ 4,1
Шкала Спилбергера				
- реактивная тревожность	45,4 $\pm$ 1,7*	50,4 $\pm$ 1,7	40,2 $\pm$ 2,5	17,5 $\pm$ 8,0
- личностная тревожность	41,2 $\pm$ 1,8*	50,8 $\pm$ 3,5**	31,7 $\pm$ 2,1	15,8 $\pm$ 9,9
Шкала катастрофизации боли		19,7 $\pm$ 8,94	13,7 $\pm$ 6,15	0,000*

Примечание – \* - достоверность различий между пациентами с миогенной ОФБ и здоровыми,  $p \leq 0,001$ ; \*\* - достоверность между пациентами 1 и 2 групп,  $p < 0,05$

В Таблице 49 показано, что у пациентов с миофасциальной ОФБ определяется умеренно выраженный уровень тревожности по шкале Спилбергера – реактивная тревога -  $45,4 \pm 1,7$  баллов, личностная тревога -  $41,2 \pm 1,8$  баллов. Эти показатели оказались значимо выше по сравнению с результатами контрольной группы ( $p \leq 0,001$ ). Сравнительная оценка результатов уровня тревожности среди пациентов 1 и 2 групп показала следующее. У пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) отмечался более высокий показатель реактивной тревожности -  $50,4 \pm 1,7$  против  $40,2 \pm 2,5$  баллов у пациентов 2 группы, без признаков нейропатической боли ( $p < 0,05$ ). При этом уровень личностной тревожности в группе 1, с наличием признаков нейропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) также был выше, по сравнению с результатами группы 2, без признаков нейропатической боли ( $DN4 < 4$ ) -  $50,8 \pm 3,5$  против  $31,7 \pm 2,1$  баллов ( $p < 0,05$ ). Различия в двух исследуемых группах по обоим параметрам - РТ и ЛТ (U-тест Манна-Уитни) оказались статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

Применение опросника Бека показало наличие умеренной степени депрессии, в целом, в группе миофасциальной ОФБ, что соответствует  $20,2 \pm 2,1$  баллам. По сравнению с результатами контрольной группы ( $8,4 \pm 4,1$ ) выявленные различия являются достоверными ( $p \leq 0,001$ ). При этом уровень депрессии у пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли был достоверно выше, чем у пациентов 2 группы -  $25,2 \pm 1,8$  против  $15,3 \pm 3,1$  баллов ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные говорят, что у пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) достоверно чаще встречаются эмоционально-аффективные расстройства в виде высокого уровня тревожности и депрессии. У пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли с наличием признаков нейропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) наблюдаются фобические расстройства, навязчивые идеи, ощущение безысходности. Пациенты описывают свои жалобы как «не могу найти врача, который бы знал решение моей проблемы», «волнует будущее, что со мной будет, не вижу перспективу», «по реакции врачей понимаю, что у меня очень сложный случай», «мой организм

кричит о помощи, но никто не знает, как помочь». Таким образом, результаты исследования психологических характеристик пациентов с миофасциальной ОФБ показали, что тревожные и депрессивные проявления занимают достаточно важное место в клинической картине заболевания, прежде всего у пациентов с признаками нейропатической боли.

Анализ результатов по шкале катастрофизации хронической боли (PCS) показал, что уровень катастрофизации у пациентов с миофасциальной ОФБ составил  $16,72 \pm 7,5$  баллов (мин – 1 балл, макс – 46 баллов).

Проведено сравнение представленности среднего значения уровня катастрофизации боли в группах пациентов с наличием дескрипторов нейропатической боли по DN4 и без признаков нейропатической боли. Значения уровня катастрофизации в группе ( $DN4 \geq 4$ ) и в группе ( $DN4 < 4$ ) представлены в Таблице 49. Представленные показатели демонстрируют, что уровень катастрофизации боли был достоверно выше у пациентов 1 группы, с наличием признаков нейропатической боли и составил  $19,7 \pm 8,94$  баллов против  $13,7 \pm 6,15$  у пациентов 2 группы, без признаков нейропатической боли ( $p=0,000$ ). Это говорит об особом отношении к своей боли среди пациентов с нейропатическими признаками. Мы отметили, что у пациентов 1 группы наблюдается некоторый драматизм в плане боли, состояния, в целом, перспективы лечения.

Результаты тестирования по шкале Ван-Корфа показали, что степень дезадаптации среди пациентов с миофасциальной ОФБ составила  $45,7 \pm 5,18$  баллов (мин-3,5, макс - 90,8). Показатели были следующими: менее 20 баллов была выявлена у 78 пациентов, менее 40 баллов у 45 пациентов, у 38 пациентов определились показатели до 60 баллов, у 29 человек до 80 баллов и 15 пациентов оценивали степень своей дезадаптации как более 80 баллов. Показатели уровня дезадаптации определили следующие значения: 0 уровень ( $n=77$ ), 1 уровень ( $n=27$ ), 2 уровень ( $n=24$ ), 3 уровень ( $n=22$ ), 3 уровень ( $n=21$ ), 4 уровень ( $n=12$ ), 5 уровень ( $n=12$ ), 6 уровень ( $n=6$ ). Согласно результатам исследования, у 98 пациентов определялся 1 класс хронической боли, у 52 - 2-й класс, у 33 - 3-й класс и у 22 - 4-й класс.

Проведено сопоставление представленности класса хронической боли по шкале дезадаптации Ван-Корфа в группах пациентов с наличием признаков нейропатической боли по DN4 и без признаков нейропатической боли. Значения класса хронической боли в исследуемых группах представлены на Рисунке 30.

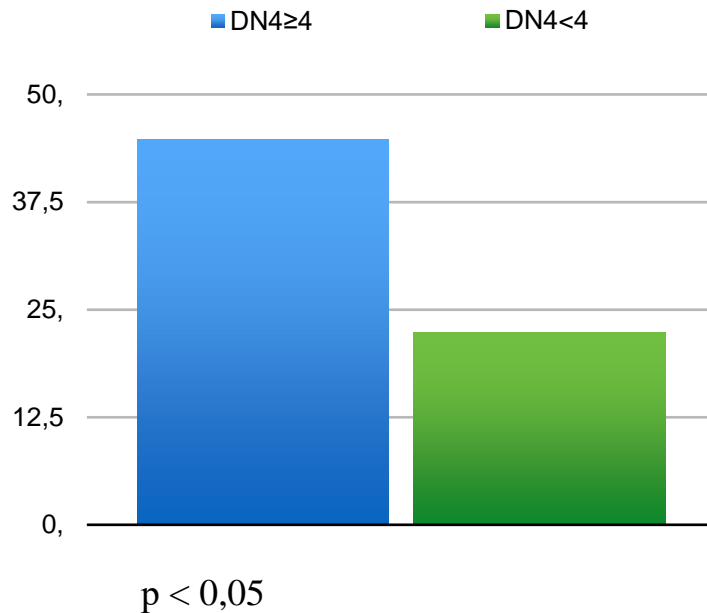
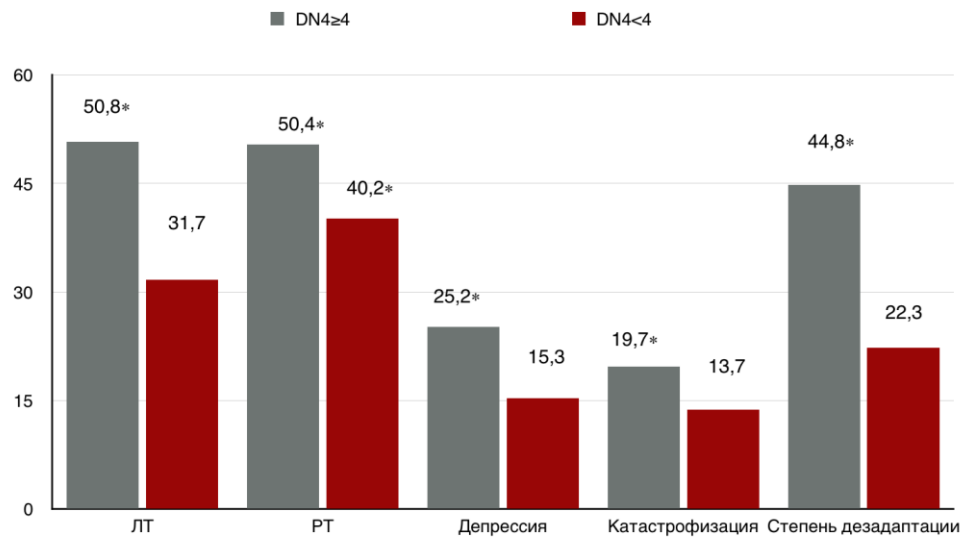


Рисунок 30 - Уровень дезадаптации по шкале Ван-Корфа у двух групп пациентов: с признаками нейропатической боли (DN4 ≥ 4) и без признаков нейропатической боли (DN4 < 4)

На Рисунке 30 видно, что пациенты 1 группы имеют более низкий уровень дезадаптации (44,8 балла против 22,3 баллов,  $p < 0,05$ ). Это подтверждает факт влияния признаков нейропатической боли на качество жизни пациентов. Мы указывали на важную дезадаптирующую роль нарушенной функции жевания, которая возникает при поражении жевательных мышц.

Таким образом, анализ результатов психометрического тестирования двух исследуемых групп показал следующие результаты (Рисунок 31).





\*изменения статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Рисунок 31 - Сравнение выраженности эмоционально-аффективных расстройств и дезадаптации в двух группах пациентов

Мы использовали парный критерий Фишера для сравнения дисперсий выборок исследуемых групп. При сравнении уровня депрессии, тревожности (реактивной и личностной), степени социальной дезадаптации отмечались достоверные отличия - у пациентов 1 группы, с наличием невропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) показатели были выше, чем во 2 группе, без признаков невропатической боли ( $DN4 < 4$ ). Таким образом, наличие признаков невропатической боли, явлений центральной сенситизации приводит к значительному снижению уровня жизни пациентов.

### **3.8.7. Результаты исследования экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц у больных с миофасциальной орофациальной болью**

Для уточнения нервно-рефлекторных механизмов формирования миофасциальной ОФБ, а также для оценки состояния ингибирующих, антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга были изучены

закономерности реализации длиннолатентного рефлекса с помощью экстероцептивной супрессии жевательных мышц [47].

Исследование было проведено у 101 пациента. Изменения в виде снижения второго периода супрессии были выявлены у 61 пациента,  $ES-2=29,0\pm 2,34$  ms. Среди них были пациенты из обеих групп: 14 человек из 1 группы ( $DN4\geq 4$ ), 47 человек из 2 группы ( $DN4<4$ ).

Показатели экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц в обеих группах представлены в Таблице 50.

Таблица 50 - Экстероцептивная супрессия произвольной активности жевательных мышц в норме и в двух группах пациентов

Показатели	L1, ms	ES1, ms	L2, ms	ES2, ms
Норма, n=25	12,9±1,9	18,1±2,8	46,2±7,2	38,7±6,1*
1 группа ( $DN4\geq 4$ ), n=14	14,0±1,77	17,5±1,9	42,8±4,4	28,7±1,09*
2 группа ( $DN4<4$ ), n=47				29,3± 2,44

Примечание – \* - изменения статистически достоверны между собой

Показатели рефлекторной активности у пациентов в обеих группах остались симметричными. Показатели латентного периода, длительности ранней экстероцептивной супрессии (ES-1) находились в пределах нормативных показателей. Что касается параметров длительности ES (Таблица 50), то здесь наблюдалось достоверное уменьшение ES-2 в обеих группах пациентов - до  $28,7\pm 1,09$  мс. у пациентов 1 группы, до  $29,3\pm 2,44$  у пациентов 2 группы. Однако при использовании непараметрического U-теста Манна-Уитни различия в двух исследуемых группах оказались статистически недостоверными.

Ранее нами уже были проведены исследования ES среди пациентов с миофасциальным болевым синдромом лица [47]. Тогда мы получили данные, согласно которым, достоверное укорочение ES-2 наблюдается у пациентов с хронической болью (более 3 месяцев). В связи с чем, был проведен анализ оценки снижения длительности ES-2 от длительности болевого синдрома.

Результаты оценки ES-2 в зависимости от длительности болевого синдрома

Было выделено три группы пациентов с миофасциальной ОФБ в зависимости от длительности заболевания: 1 группа с длительностью от 1 до 3 месяцев, 2 группа - от 3 до 12 месяцев, 3 группа с длительностью болезни от 12 до 36 месяцев (Таблица 51).

Таблица 51 - Распределение пациентов с миофасциальной ОФБ в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	1 - 3 мес	3 мес – 12 мес	12 мес –36 мес
n (%)	57 (27,8%)	101(49,3%)	47 (22,9 %)

В представленной Таблице 51 видно, что преобладают пациенты с длительностью болевого синдрома от 3 до 12 месяцев – 49,3%.

Проведено сопоставление результатов оценки снижения экстероцептивной супрессии (ES-2) в зависимости от длительности болевого синдрома. Результаты представлены в Таблице 52. Для определения достоверности между длительностью заболевания и показателя снижения II периода экстероцептивной супрессии (ES-2) рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона между номером группы (по длительности заболевания) и показателем ES-2.

Таблица 52 - Среднее значение показателя ES-2 (ms) по группам в зависимости от длительности заболевания по сравнению с контрольной группой

Показатель	Норма, n=25	1 - 3 мес, n=12	3 – 12 мес, n=37	12 – 36 мес, n=12	Отличие всех групп от контрольной р
ES-2, ms	38,7±6,1	37,9±5,2	29,8± 3,2	28,3±2,7	0,004*

Из Таблицы 51 видно, что при сравнении средних значений результатов оценки ES-2 (ms) по группам в зависимости от длительности заболевания и у контрольной группы было получено, что пациенты с длительностью заболевания от 1 до 3 месяцев достоверно не отличаются от контрольной группы. У пациентов 2 группы и 3 группы определялось достоверное снижение длительности ES-2, по сравнению с контрольной группой.

В связи с этим, полученные данные (уменьшение длительности II периода экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц, ES-2, можно трактовать как проявление перманентной дисфункции тормозных стволовых интернейронов, что усугубляет течение болевого синдрома [47, 48].

Таким образом, полученные данные, в большей степени, являются показателем изменений, которые возникают при хронизации болевого расстройства. Известно, что формирование болевого синдрома завершается «прорывом» ноцицептивной импульсации в таламус и соматосенсорную кору [29,41,47]. Электрографической иллюстрацией данного феномена отчасти могут служить полученные изменения ES-2. Клинико-психологическим коррелятом этого явления могут быть высокие показатели депрессии, описанные выше. Депрессия, как известно, сопровождается поражением нисходящих (серотонинергических) антиноцицептивных систем мозга [47].

### **3.8.8. Подходы к терапии миофасциальной орофациальной боли**

В своей предыдущей работе мы описали эффективность локальных инъекций ботулинического токсина типа А в жевательные мышцы у пациентов с миофасциальным болевым синдромом лица [47]. Однако, наличие признаков признаков невропатической боли, выявленные в данном исследовании, делает необходимым разработку новых подходов к терапии, направленных на все основные звенья патогенеза.

Сравнительное исследование эффективности методов терапии миофасциальных ОФБ с признаками невропатической боли

Мы провели сравнительный анализ эффективности терапии миофасциальных орофациальных болей. В исследовании приняли участие пациенты с признаками невропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ) - 54 человек и пациенты из группы  $DN4 < 4$  - 16 человек. Таким образом, среди исследованных преимущественно были представлены пациенты с признаками невропатической боли. Терапия была направлена на различные звенья патогенеза. В связи с этим,

пациенты разделились на четыре группы. В 1 группе (n=16) проводились локальные инъекции ботулинического токсина типа А, то есть терапия с воздействием на ноцицептивный мышечный фактор. Пациентам 2 группы (n=15) проводилась шинотерапия с целью воздействия на окклюзионный фактор - коррекция положения нижней челюсти, стабилизация ВНЧС и пр., что также предполагает воздействие на ноцицептивный компонент боли. Пациенты 3 группы (n=18) получали только антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, с целью воздействия на центральные факторы, в частности, ЦС. Пациенты 4 группы (n=21) получали все три вида терапии - ботулинотерапию, шинотерапию и антидепрессант.

Контроль лечения проводился по нескольким клиническим критериям на старте терапии, далее через 1, 3 и 6 месяцев. В Таблице 53 представлены результаты терапии по основным критериям.

Таблица 53 - Показатели эффективности терапии в четырех группах пациентов миофасциальной ОФБ с признаками нейропатической боли через 1 и 6 месяцев

Признаки	Результат	1 группа (ботулинотерапия), n=16	2 группа (шинотерапия), n=15	3 группа (антидепрессант), n=18	4 группа (сочетание всех трех видов лечения), n=21
ВАШ (баллы)	до лечения	5,9	6,1	6,8	6,9
ВАШ (баллы)	после лечения, 1 мес/6 мес	5,3/4,9	5,9/5,4	5,1/4,5	4,9/2,2*
Ширина открыва- ния рта (см)	до лече- ния	2,7	2,6	2,7	2,3
Ширина открыва ния рта	пос- ле лечения, 1 мес/6 мес	3,1/3,2	3,2/3,5*	2,7/2,8	3,3/3,9*
DN4 (баллы)	до лечения	3,87±1,9	3,94±1,6	4,24±1,1	4,53±1,2
	после лечения, 1 мес/6 мес.	2,93±1,1 /2,91±1,3	3,13±0,8/ 3,21±1,2	3,18±1,1/ 2,98±1,4	3,25±1,4/ 1,83±0,9*

Продолжение Таблицы 53

Тревож- ность РТ/ЛТ (баллы)	до лече- ния	49,8±1,5/ 49,7±2,1**	51,1±1,2/ 49,4±2,1	50,3±3,5/ 50,2±1,9	50,9±1,4/ 49,7±2,4
	после лечения, 1 мес/6 мес	42,1±3,1/ 43,7±2,1// 42,3±1,8/43,1± 1,5	45,1±1,8/ 43,4±1,6// 44,9±2,3/42 ,8±2,5	40,9±2,1/ 42,7±1,6// 38,6±1,9/39,1± 1,5	34,1±2,8/ 29,4±2,5// 24,7±3,2/22,5 ±1,8*
Депрес- сия (баллы)	до лече- ния	25,2±1,8**	23,2±1,9	25,1±1,1	24,7±2,3
	после лече- ния, 1 мес/6 мес	22,3±1,5/ 21,9±1,1	21,4±2,4/ 20,1±2,1	21,1±1,9/ 19,4±2,3	20,3±2,2/ 17,5±2,8*
Шкала катастро физации (баллы)	до лечения	19,7±8,94	18,9±2,4	19,9±1,5	19,5±2,4
	после лече- ния, 1 мес/6 мес	18,2±1,9/ 17,9±1,5	18,1±1,8/ 16,9±1,3	17,8±3,1/ 16,1±1,6	15,4±2,4 12,2±2,9*
Сенсор- ные симпто- мы	до лече- ния	31,2 % n=5	20 %, n=3	27,7 %, n=5	33,3 %, n=7
Сенсор- ные симпто- мы	после лече- ния, 1 мес/6 мес	18,7%, n=3/ 12,5%, n=2	13,3%, n=2/ 13,3%, n=2	22%, n=4/ 16,6%, n=3	19%, n=4/ 9,5%, n=2
Вторич- ная гиперал гезия	до лече- ния	18,7 %, n=3	20 %, n=3	22 %, n=4	23,8 %, n=5
Вторич- ная гиперал гезия	после лече- ния 1 мес/6 мес	12,5%, n=2/ 6,2%, n=1	13,3%, n=2 6,6%, n=1	11%, n=2 5,5%, n=1	14,2%, n=3/ 4,7%, n=1

Примечание —\* - показатели статистически достоверны (p<0,05)

Согласно данным, приведенным в Таблице 52, все виды терапии влияют на интенсивность боли. Через месяц от момента начала терапии показатели ВАШ снизились во всех группах пациентов. Однако, наиболее выраженными эти показатели были в группе с применением антидепрессанта (3 группа) - 6,8 баллов против 5,1 баллов через 1 месяц ( $p=0,005$ ) и в группе, где использовались сочетания всех методик (4 группа) - 6,9 баллов против 4,9 баллов ( $p=0,003$ ) через 1 месяц. Наблюдая далее за динамикой ВАШ, мы выяснили, что наиболее стойкий результат оказался у пациентов 4 группы. Через 6 месяцев отмечалось снижение интенсивности боли - 6,9 баллов на старте, 2,2 балла через 6 месяцев ( $p=0,002$ ). В остальных группах динамика боли после первого месяца лечения была слабой. Среди клинических симптомов небольшая динамика наблюдалась у такого феномена как ширина открывания рта. Все методы терапии, направленные на коррекцию периферических факторов (ботулинотерапия, шинотерапия) имели наибольшее влияние на ширину открывания рта. При этом, практически, не отмечалось динамики по этому показателю в 3 группе (антидепрессант). Наилучший результат отмечался в 4 группе, в которой применялись сочетанные методы лечения. Увеличение ширины открывания рта улучшало функцию жевания, артикуляции, что положительно влияло на качество жизни. Показатели ширины открывания рта коррелировали со снижением интенсивности боли по ВАШ (в 1 группе  $r=0,32$ ; во 2 группе  $r=0,41$ , в 4 группе  $r=0,28$ ). Наиболее эффективно методы терапии в 1, 2 и 4 группах по показателю ширины открывания рта прогрессировали в течение 1-3 месяцев от начала лечения. После чего, отмечалась стабилизация процесса, когда значимой динамики более не наблюдалось. В результате ширина открывания рта в 1 и 2 группах через 3 месяца почти достигала нормативных показателей (3,2 см в 1 группе, 3,5 см во 2 группе). Эти показатели сохранялись и через 6 месяцев. Исключение составили пациенты 3 группы, у которых через 3 и 6 месяцев не отмечалось существенной динамики по этому показателю (2,8 см через 6 месяцев). Несмотря на снижение интенсивности боли, функция жевания у них восстанавливалась слабо, что сказывалось на качестве жизни. У пациентов 4 группы отмечался наилучший

результат и стабильное улучшение через 6 месяцев (ширина открывания рта - 3,9 см). Сенсорные феномены также претерпевали положительные изменения. Во всех группах отмечалась положительная динамика. Наибольшая представленность спонтанных чувствительных нарушений (онемение) была представлена в 1 (3,2%), 3 (27,7%) и 4 (33,3%) группах. Вызванные сенсорные нарушения наиболее представлены в 3 (22%) и 4 (23,8%) группах. Динамика через 1 месяц была во всех группах. Однако, наиболее стойкие изменения, которые улучшались через 6 месяцев были вновь в 4 группе: спонтанные сенсорные нарушения - 33% против 9,5% (через 6 месяцев),  $p < 0,05$ ; вызванные сенсорные нарушения - 23,8% против 4,7% (через 6 месяцев),  $p < 0,05$ . Эти данные коррелируют с показателями опросника DN4 -  $4,53 \pm 1,2$  против  $1,83 \pm 0,9$  (через 6 месяцев),  $p < 0,05$ . Данные опросников тревоги и депрессии показали лучшие результаты в 3 и 4 группах. Применение антидепрессанта, в целом, положительно сказалось на эмоциональной сфере (РТ/ЛТ -  $50,3 \pm 3,5 / 50,2 \pm 1,9$  против  $38,6 \pm 1,9 / 39,1 \pm 1,5$  через 6 месяцев, депрессия -  $25,1 \pm 1,1$  против  $19,4 \pm 2,3$  через 6 месяцев),  $p < 0,05$ , хотя и не приводило к улучшению функции сустава. В 4 группе отмечалось стойкое снижение показателей опросников тревоги и депрессии через 1 и 6 месяцев (РТ/ЛТ -  $50,9 \pm 1,4 / 49,7 \pm 2,4$  против  $24,7 \pm 3,2 / 22,5 \pm 1,8$  через 6 месяцев; депрессия -  $24,7 \pm 2,3$  против  $17,5 \pm 2,8$  через 6 месяцев),  $p < 0,05$ . Данные психологических опросников в 4 группе коррелируют с хорошей динамикой по шкале катастрофизации боли ( $19,5 \pm 2,4$  против  $12,2 \pm 2,9$  через 6 месяцев),  $p < 0,05$ . Тогда как в других группах отмечались более скромные результаты по этим показателям.

Таким образом, методы терапии миофасциальной ОФБ, направленные на различные механизмы - периферические (ботулинотерапия, шинотерапия) и центральные (антидепрессант) оказывают умеренное положительное влияние на течение болевого синдрома, функцию ВНС, сенсорные нарушения и эмоциональные расстройства. Стабильное улучшение отмечается в группе пациентов с сочетанием всех трех методов терапии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лицевая или орофациальная боль (ОФБ) - любой тип боли, который локализуется в области, ограниченной зоной орбит сверху и нижней челюстью снизу (включая ротовую полость). Боль в лобной области относится к головной боли. Исключение составляют случаи, когда верифицировано поражение 1 ветви тройничного нерва [64]. Практически все структуры в области головы и шеи могут вызывать лицевую боль. Таким образом, прозопалгии встречаются в практике врачей разных специальностей - неврологи, нейрохирурги, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, ЛОР-врачи, офтальмологи, психиатры [21,64]. Следовательно, дифференциальный диагноз орофациальных болей очень широк.

Долгое время отсутствие единой классификации и, как следствие, использование различных терминов в разных дисциплинах затрудняло исследование орофациальной боли и формирование единых клинических рекомендаций.

Наконец, в 2020 году была опубликована новая международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP, 2020). Мы перевели на русский язык и адаптировали эту классификацию [49]. Отныне врачи разных специальностей должны использовать в своей практике ICOP-1, 2020.

В рамках новой классификации выделяют 6 основных групп орофациальной боли:

1. Орофациальная боль, вызванная стоматологическими заболеваниями и анатомически связанными с зубами структурами.

1.1. Дентоальвеолярная боль;

1.2. Боли в слизистой полости рта, в области слюнных желез и костей верхней и нижней челюсти.

2. Миофасциальная орофациальная боль.

2.1. Первичная миофасциальная орофациальная боль;

2.2. Вторичная миофасциальная орофациальная боль.

3. Боль, связанная с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

3.1. Первичная боль в височно-нижнечелюстном суставе;

3.2. Вторичная боль в височно-нижнечелюстном суставе.

4. Орофациальная боль, связанная с поражением или заболеванием черепных нервов.

4.1. Боль, связанная с поражением или заболеванием тройничного нерва.

4.2. Боль, связанная с поражением или заболеванием языкоглоточного нерва.

5. Орофациальные боли, напоминающие первичные головные боли.

5.1. Орофациальная мигрень;

5.2. Орофациальная боль напряжения;

5.3. Тригеминальные вегетативные орофациальные боли;

5.4. Нейроваскулярная орофациальная боль.

6. Идиопатическая орофациальная боль.

6.1. Синдром горящего рта;

6.2. Персистирующая идиопатическая лицевая боль;

6.3. Персистирующая идиопатическая дентоальвеолярная боль;

6.4. Постоянная односторонняя лицевая боль с дополнительными приступами.

Представленность различных видов орофациальной боли в клинической практике мало изучена. Отсутствие алгоритмов диагностики и лечения приводят к затруднениям, когда невролог не может определить топический уровень поражения, установить причину боли, поставить диагноз. Имеется проблема гипердиагностики тригеминальной невралгии, когда любые болевые феномены в области лица и полости рта трактуются как «невралгия тройничного нерва». Правда, сейчас все чаще мы встречаемся с диагнозом «нейропатия тройничного нерва». Отсутствие протоколов лечения орофациальной боли является еще одной важной проблемой. Назначаемые схемы терапии, как правило, однотипные. При всех видах орофациальной боли традиционно применяется карбамазепин, либо

другие антиконвульсанты (габапентин, прегабалин). В случае отсутствия клинического эффекта на проведенную терапию, диагноз трактуется как «атипичная лицевая боль» и назначается терапия с применением антидепрессантов и нейролептиков. Мы наблюдали множество случаев, когда пациенты в течение длительного времени (от нескольких месяцев до 2-3 лет) не эффективно принимали психотропные препараты, которые не оказывали обезболивающего действия. Обычно это были пациенты с посттравматической нейропатией тройничного нерва (ПНТН), в том числе, интраоральной формой, дентоальвеолярной болью, миофасциальной ОФБ.

Таким образом, одной из наших задач было разработать пошаговый, понятный для невролога, алгоритм диагностики орофациальной боли и подходов к терапии.

Проведенный нами ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с орофациальной болью, показал, что в общей структуре прозопалгий, в основном, представлены нейрогенные (59%, n=295) и миогенные боли (41%, n=205), без значимого преобладания. Группа нейрогенных болей этиологически оказалась неоднородной и представлена поражением в системе тройничного (44%, n=220) и языкоглоточного (5%, n=25) нервов.

В первой части нашей работы мы исследовали нейрогенные орофациальные синдромы, которые, в основном, обусловлены патологией в тригеминальной системе. Патогенез тригеминопатий недостаточно изучен. Представленные теории касаются, в основном, патогенеза боли при тригеминальной невралгии. Крайне мало данных о сравнительном анализе клинических симптомов, связанных с поражением тройничного нерва на различных анатомических уровнях. Не описаны алгоритмы клинической диагностики нейрогенной (тригеминальной) ОФБ с учетом топической диагностики. Не обсуждается феноменология клинических проявлений нейрогенных ОФБ - наличие и особенности спонтанных болей, развитие стимулзависимых болей, представленность нейросенсорного дефицита и других симптомов. Не существует протокола нейрофизиологической диагностики ОФБ, который бы помог

определить на каком уровне страдает тройничный нерв.

Клинических исследований препаратов, оказывающих влияние на болевой синдром при нейрогенных ОФБ, крайне мало. В основном, это работы, связанные с эффективностью Карбамазепина при ТН. Не разработаны принципы «механизм-ориентированной терапии» в зависимости от уровня поражения, длительности и характера преобладающего вида боли.

В своей работе мы поставили несколько задач. Прежде всего, изучить феноменологию болевого синдрома, провести нейросенсорную экспертизу (анализ чувствительной сферы орофациальной области) в зависимости от уровня поражения в тригеминальной системе. Исследовать взаимосвязь спонтанной и стимулзависимой видов боли, объективных клинических проявлений. Изучить эмоционально-личностные особенности пациентов и результаты нейрофизиологических исследований. Определить эффективность отдельных видов медикаментозной терапии, оказывающих влияние на различные звенья патогенеза болевого синдрома при нейрогенных ОФБ.

Исследование проводилось на двух клинических моделях нейрогенных ОФБ - посттравматической нейропатии тройничного нерва и тригеминальной невралгии.

Для изучения периферических и центральных компонентов клинических проявлений и патогенеза нейрогенных (тригеминальных) ОФБ мы использовали комплексный подход с применением анкетных, клинических и нейрофизиологических методов. С этой целью нами разработан комплексный клинический опросник соматосенсорного дефицита орофациальной области. На основании детального клинического анализа болевого феномена, нейросенсорной экспертизы, данных анамнеза была проведена оценка периферического компонента. Центральный компонент патогенеза исследовался с помощью анализа вызванной боли, положительных сенсорных феноменов, а также с помощью ТВП и психологического тестирования. Анализ результатов лечения позволил выявить некоторые особенности патофизиологии нейрогенных ОФБ.

В результате проведенного исследования было выявлено, что патологические процессы в тригеминальной системе встречаются на пяти анатомических уровнях:

- 1) на уровне дистальных волокон на лице и в полости рта,
- 2) в области крылонебной ямки
- 3) на уровне Гассерова узла (средняя черепная ямка)
- 4) на уровне корешка тройничного нерва (задняя черепная ямка)
- 5) на уровне полушарий мозга.

Клиническая картина поражения нервов в тригеминальной системе отличается в зависимости от анатомического уровня поражения. Мы впервые детально исследовали и описали клинические проявления поражения дистальных ветвей тройничного нерва. Структурировали сенсорные феномены орофациальной области. Провели сравнительное исследование клинических особенностей болевого синдрома и чувствительных нарушений (нейросенсорная экспертиза) при поражении в тригеминальной системе на различных анатомических уровнях.

Мы получили данные, которые свидетельствуют о том, что поражение дистальных ветвей тройничного нерва, чаще всего, происходит в результате ятрогенной травмы. Согласно Международной классификации орофациальной боли (ICOP, версия 1, 2020 г) ятрогенное повреждение ветвей тройничного нерва трактуется как посттравматическая нейропатия тройничного нерва [49, 71]. Они развиваются, как правило, во время манипуляций в области лица и полости рта после механической, компрессионно-ишемической, химической, термической травмы, облучения [2,8-11,22,23,63].

По нашим данным, ятрогенной травме подвержены 7 нервов из тригеминальной системы: надблоковый и надглазничный (V1), подглазничный, верхний альвеолярный (V2), язычный, ушно-височный, нижний альвеолярный, подбородочный (V3).

В результате исследования 250 пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва мы выявили, что во всех случаях первичное

обращение пациентов к неврологу было связано с возникновением боли и чувствительных нарушений после проведения врачебных манипуляций. Среди них 152 пациента (60,8%) после стоматологического лечения и челюстно-лицевой хирургии, 98 пациентов (39,2%) после манипуляций в области лица с эстетической целью (в косметологии и пластической хирургии).

Мы выяснили, что среди этиологических факторов в стоматологической практике наиболее распространенной причиной травмы нерва является хирургическое удаление зубов 3.8 и 4.8 («хирургия третьего моляра»)  $n=53$ , 34%, затем следуют операции по поводу дентальной имплантации  $n=29$ , 19%, эндодонтическое лечение  $n=28$ , 18%, инъекционные травмы (локальные инъекции анестетика)  $n=14$ , 16%, ортогнатическая хирургия  $n=13$ , 8%, денто-альвеолярная хирургия  $n=8$ , 5%. Травма нижнего альвеолярного нерва ( $n = 84$ , 54%) является наиболее распространенным видом поражения в стоматологической практике. Далее представлены повреждения язычного ( $n = 39$ , 25%), верхнего альвеолярного ( $n = 21$ , 13%) и подбородочного нервов ( $n = 8$ , 4%).

Анализ этиологических факторов в эстетической практике показал, что процедура контурной инъекционной пластики (КИП) и имплантация нитей (ИН) являются самыми травматичными процедурами, после которых развиваются выраженные нейрогенные расстройства в области лица и полости рта. Распределение поврежденных нервов в косметологии и пластической хирургии показывает доминирование подглазничного нерва ( $n = 37$ ; 37%), за которым следуют нервы в области лба - надблоковый, надглазничный ( $n = 24$ ; 24%), далее отмечается поражение ушно-височного ( $n = 16$ ; 16%), подбородочного ( $n = 11$ ; 10%) и язычного нервов ( $n = 10$ ; 10%).

По нашим данным, основу клинической картины ПНТН составляют болевой синдром и чувствительные нарушения. Болевые и сенсорные нарушения при ПНТН локализовались в строго определенной нейроанатомической зоне, соответствующей иннервации пораженного нерва:

А. надблоковый и надглазничный нервы - лобная область и волосистая часть головы с одной стороны;

В. подглазничный нерв - область спинки, крыла носа, вдоль носогубной складки, в полости рта - внутренняя поверхность верхней губы, слизистая ротовой полости в проекции фронтальных зубов на верхней челюсти с одной стороны;

С. верхний альвеолярный нерв, снаружи - над верхней губой, средняя, нижняя части носогубной складки, вдоль скуловой дуги, щёчной области; в полости рта - вдоль верхней челюсти, начиная от премоляров с одной стороны;

Д. язычный нерв - боковая поверхность языка с одной стороны;

Е. ушно-височный нерв - область верхней части ушной раковины (завиток, противозавиток);

Ф. нижний альвеолярный нерв, снаружи - подбородочная область, красная кайма нижней губы, вдоль нижнечелюстного края, в полости рта - внутренней поверхности нижней губы, вдоль нижней челюсти, внутренней поверхности щеки с одной стороны;

Г. подбородочный нерв, снаружи - подбородочная область, в полости рта - в проекции фронтальных зубов нижней челюсти, с одной стороны.

В нашей работе впервые был представлен анализ нейросенсорной экспертизы области лица и полости рта. С этой целью был разработан комплексный клинический опросник оценки соматосенсорного дефицита орофациальной области. Предложенное нами нейросенсорное тестирование, является простым и не требует сложного оборудования. Клиническая оценка степени тяжести с методологической точки зрения в значительной степени стимулируется сравнением с контрлатеральным, не затронутым нервом, а не с пороговыми значениями, которые требуют гораздо более сложной измерительной технологии. Различие между оценкой 0 (отсутствие восприятия) и оценкой 1 (восприятие без способности различать качество стимула) является четким и не представляет неопределенности. Оценка 2 обозначает способность различать качество стимула менее четко, чем здоровая сторона. Это вместительный рейтинг, который находится в пределах концепции «меньше, чем обычно». Тем не менее, он различает нормальную и сниженную сенсорную дискриминацию, и восприятие. Оценка 3 (нормальная) отражает не поврежденную или полностью

восстановленную сенсорную функцию. Тестирование могут осуществлять не только неврологи, но и врачи других специальностей (нейрохирурги, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги и др.).

Нейросенсорная экспертиза показала, что, практически все описанные ветви тройничного нерва, значительно страдают от травмы. Рейтинговые оценки болевой, температурной и тактильной чувствительности указывают на серьезность поражения нервов. Были выявлены клинические признаки нарушения проводимости на поврежденной стороне с суммарным баллом 1,5 против 2,7 баллов ( $p < 0,003$ ) на здоровой стороне. Тяжесть сенсорной потери, отраженная в среднем значении для женщин, составила 1,3 балла, а для мужчин 1,5 балла. Небольшая разница степени тяжести, выраженная в сумме баллов, означает, что отношение к полу пациента не было статистически значимым. Наиболее выражена тяжесть сенсорной потери у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. Нейросенсорный дефицит у пациентов этой группы проявился не только нарушением поверхностной чувствительности, а также признаками нарушения глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта. Мы впервые подробно описали нарушение глубокой чувствительности среди пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва, выявили снижение сенсорного восприятия пищевого комка и нарушение эвакуации пищи на стороне поражения (82%,  $n = 69$ ). По нашим данным, отмечалась выраженная потеря проприоцептивной чувствительности в полости рта в виде топгипестезии, 77%,  $n = 84$  (снижение чувства локализации), батигипестезии, 57%,  $n = 48$  (снижение восприятия перемещения складки слизистой внутренней поверхности щеки), графгипестезии, 62%,  $n = 52$  (снижение двумерно-пространственного чувства), теста с ватным валиком за щекой, 48%,  $n = 40$  (снижение восприятия инородного тела в полости рта). Суммарный балл на поврежденной стороне составил 1,6 балла против 2,8 баллов ( $p < 0,001$ ) на здоровой стороне. Таким образом, пациенты с поражением нижнего альвеолярного нерва имеют самую высокую степень сенсорной потери. Полученные данные позволяют предположить, что



нижний альвеолярный нерв играет ведущую роль в обеспечении глубокой проприоцептивной чувствительности в полости рта и лицевой области в целом.

Исследование глубокой и сложной видов чувствительности у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва требует дальнейшего уточнения и должно быть продолжено с использованием большей выборки.

Болевой синдром при ПНТН состоит из двух основных компонентов: спонтанных и вызванных болей.

Спонтанные боли наблюдались в виде поверхностной дизестезической (жгучей) и глубокой трункальной (ноющей, ломящей, мозжащей) боли. Большинство пациентов (66%) жаловались на жгучую боль. Известно, что эта боль возникает при преимущественном вовлечении тонких, немиелинизированных С-волокон [45,50]. При поражении нижнего альвеолярного нерва отмечался иной тип боли - ноющая, режущая, ломящая, мозжащая (11,6%). Это клинические характеристики трункальной боли, которая обычно встречается при компрессии спинномозговых корешков, туннельных невропатиях. Считается, что трункальная боль связана с дисфункцией слабомиелинизированных А-δ волокон [45,50]. Соответствие клинической картине туннельного синдрома у этих пациентов можно объяснить анатомическими особенностями нижнего альвеолярного нерва, который проходит в отдельном костном канале вдоль нижней челюсти. Боль при поражении нижнего альвеолярного нерва возникала только в 34 % случаев. Развивалась спустя несколько дней после травмы (медианное значение 13 дней в диапазоне 0 до 120 дней).

У 58% пациентов отмечалось одновременное наличие спонтанной и вызванной (стимулзависимой) боли.

Анализ признаков гипералгезии выявил ряд особенностей. Практически, у всех пациентов (кроме пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва) отмечались признаки первичной гипералгезии (в виде статической гипералгезии), которые возникали с первого дня поражения. Считается, что в основе первичной гипералгезии лежит процесс сенситизации «спящих» ноцицепторов С-афферентов, который запускается в следствие нейрогенного воспаления. Эти

ноцицепторы очевидно широко представлены в коже лицевой области. Известно, что около половины неимелинизированных С-афферентов являются «спящими» [45,82].

В течение первых недель после травмы интенсивность жгучей боли у большинства пациентов увеличивалась. Динамика ВАШ показала, что в течение 30 дней от начала боли отмечается усугубление болевого феномена. Одновременно с увеличением интенсивности боли развивались клинические признаки вызванной боли - динамической гипералгезии на укол иглой, холодовой и механической гипералгезии (аллодинии). Это позволило нам выделить два периода в течении ПНТН - острый (до 30 дней) и подострый (после 30 дней), который соответствует появлению признаков гипералгезии.

Вызванные (стимулзависимые) боли в исследуемой группе представлены холодовой гипералгезией (в 46 % случаев), механической гипералгезией - аллодинией (45%), динамической гипералгезией на укол иглой (39%). Мы впервые описали вкусовую аллодинию - боль при раздражении языка определенными пищевыми продуктами наблюдалась у пациентов с поражением язычного нерва в 6% случаев (n=15). Наличие вкусовой аллодинии при поражении язычного нерва некоторые авторы считают результатом измененной активности барабанной хорды [192]. По данным Renton T. (2011), при нейропатии язычного нерва определяется уменьшение количества и качества грибковидных сосочков на пораженной стороне языка. Трофику грибковидных сосочков языка обеспечивает барабанная хорда. Вкусовая аллодиния может быть связана со специфической активацией нервных рецепторов, включая временные рецепторно-потенциальные ваниллоидные (TrPV) рецепторы и натриевые каналы (Na 1.7 и 1.8), которые, как было показано, активируются при других поражениях тройничного нерва [192].

Все имеющиеся виды гипералгезии, возможно, отражают адаптивные изменения в тригеминальной системе и ЦНС в ответ на повреждение нерва. Предполагается, что каждый тип гипералгезии демонстрирует вовлечение в патологический процесс различных структур ноцицептивной системы.

Установленный нами временной период (30 дней от момента травмы), вероятно, необходим для вовлечения в патологический процесс центральных отделов ноцицептивной системы (изменение возбудимости). Мы можем предположить, что в течение этого периода происходит интенсивная сенситизация каудального ядра тройничного нерва, что ведет к снижению болевого порога и развитию гипералгезии [82].

Таким образом, при поражении большинства дистальных нервов в тригеминальной системе (надблокового, надглазничного, подглазничного, верхнего альвеолярного, язычного, ушно-височного нервов) определяется единый симптомокомплекс в виде жгучей боли, зябкости (ощущения холода), нейросенсорного дефицита в виде снижения болевой, температурной и тактильной чувствительности, а также стимулзависимых болей - аллодинии, холодовой гипералгезии, динамической гипералгезии на укол иглой. Корреляционный анализ показал взаимосвязь некоторых клинических факторов при ПНТН. Например, совместная представленность двух противоречивых феноменов - зябкости и жгучей боли на одном и том же участке кожи лица или слизистой полости рта. Пациенты описывают это как «холодное жжение». Имеется достоверная связь между показателями жгучей боли («ошпарили кипятком») и чувством холода (зябкости). При этом отмечается обратная корреляция жгучей боли и зябкости с представленностью нейросенсорного (прежде всего, температурного) дефицита. Одновременное сочетание жгучей боли и зябкости ранее были описаны в клинической картине диабетической полинейропатии (ДПН) и комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) [45]. Однако, таких данных относительно тригеминопатий нет. Жжение, как известно, возникает при поражении симпатических нервных волокон. Соответственно, зябкость может быть обусловлена патологическим вовлечением симпатических волокон на фоне нарушения температурной чувствительности [45,82].

Следующий симптомокомплекс описан при поражении нижнего альвеолярного нерва. Он включает в себя нейросенсорный дефицит в виде

снижения поверхностной (болевой, температурной, тактильной) и глубокой и сложной видов чувствительности (топгипестезия, батигипестезия, графгипестезия) на коже лица и в полости рта, а также онемение, парестезии, дизестезии, аллоэстезии, полиэстезии, зуд. У ряда пациентов (34%) присоединяется боль, по своим характеристикам напоминающая тункальную.

Представленность признаков гипералгезии (аллодинии) при поражении нижнего альвеолярного нерва была самой низкой среди всех пациентов в группе ПНТН (12%, n=10). Это коррелировало с низкой представленностью болевого феномена. Известно, что аллодиния считается проявлением поражения волокон глубокой чувствительности на фоне ЦС. Наиболее часто коррелирует со снижением суставно-мышечной чувствительности, в частности, при ДПН [32,45]. Среди пациентов с нейропатией нижнего альвеолярного нерва мы увидели обратную картину - при выраженном снижении тактильной и глубокой чувствительности имеются довольно слабые проявления аллодинии. Правда, при этом определялись высокие показатели парестезии (спонтанной и вызванной) и дизестезии, что также считается результатом ЦС.

В группе пациентов с нейропатией нижнего альвеолярного нерва часто определялся симптомокомплекс «онемение-парестезии». Самой частой жалобой пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва является наличие чувства онемения и «ползания мурашек» на одном и том же участке. При этом наиболее яркое онемение сопровождается выраженными нарушениями тактильной чувствительности. Установлена обратная линейная зависимость онемения от степени сохранности тактильной чувствительности. Таким образом, оба феномена (онемение и парестезии), вероятно, связаны с поражением тактильных волокон. Известно, что в патогенезе онемения большую роль играют периферические механизмы (за счет ишемии эндоневральных структур), а парестезии рассматриваются как результат ЦС при поражении тактильных волокон [45].

Таким образом, на основании результатов нейросенсорной экспертизы и анализа болевого феномена при ПНТН можно предположить, что в структуре основных дистальных ветвей тройничного нерва превалируют тонкие

немиелинизированные С-волокна, обеспечивающие поверхностную болевую и температурную чувствительность, вызывающие жгучую боль. В структуре нижнего альвеолярного нерва, по данным нашего исследования, представлены преимущественно слабомиелинизированные А- $\delta$  волокна. Об этом свидетельствуют нарушение глубокой чувствительности, наличие тронкальной боли.

Мы уже указывали на факт, что анатомическая особенность нижнего альвеолярного нерва (локализация в отдельно взятом костном канале) и особенная клиническая картина напоминает туннельные невропатии. Подтверждением являются результаты мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва.

У всех 20 здоровых взрослых из группы контроля были зарегистрированы реакции МР на электрическую стимуляцию n. mentalis с каждой стороны. Результаты сравнительных исследований амплитудных и временных характеристик R1- и R2-ответов мигательного рефлекса у пациентов с травматическим поражением периферических ветвей тройничного нерва в подразделении первой (V1) и второй (V2) ветвей тройничного нерва не выявили патологического отклонения как при стимуляции надглазничного, так и подбородочного нервов. Вероятно, это связано с анатомическими особенностями. Нервы из подразделения V1 и V2 имеют рассыпной тип строения, распадаясь на множество мелких нервных волокон (сплетений). Нижний альвеолярный нерв имеет один ствол, расположенный в нижнечелюстном канале. Соответственно у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва при стимуляции подбородочного нерва на стороне боли выявлены изменения в виде увеличения латентности раннего (R1=15,7 мс) и позднего (R2=64,7 мс) компонентов на пораженной стороне и компонента (R2' =66,0 мс) на противоположной стороне. У части пациентов (n=7, 29%) отмечалось отсутствие R1 и R2 компонентов на стороне боли. При стимуляции на здоровой стороне наблюдалась сохранность всех компонентов с нормальной латентностью. Выявленные длинные латентные периоды раннего и позднего компонентов, по нашему мнению, отражают более длинный периферический путь МР подбородочного нерва по сравнению с МР

надглазничного нерва. Кроме того, различие в привыкании МР подбородочного нерва и МР надглазничного нерва поддерживает гипотезу о том, что возможно большее количество интернейронов ствола мозга участвуют в процессе опосредования МР подбородочного нерва. Это и может приводить к увеличению латентности [43,53-56].

Полученные нейрофизиологические данные коррелируют ( $r=0,65$   $p<0,05$ ) с результатами нейросенсорной экспертизы (выпадение поверхностной и глубокой чувствительности на стороне поражения) у пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва. Таким образом, отсутствие сокращения круговой мышцы глаза при электростимуляции подбородочного нерва, по нашему мнению, свидетельствует о нарушении проводимости по нижнему альвеолярному нерву и может использоваться в диагностике заболевания.

Мы впервые описали дополнительные симптомы, которые наблюдали у пациентов с ПНТН. В частности, при поражении подглазничного нерва наблюдается стойкая пастозность мягких тканей в средней части лица (от нескольких недель до 4-5 лет), что является сопровождающим симптомом симпатически зависимой боли. При поражении подглазничного, переднего верхнего альвеолярного нервов (V2) наблюдаются двигательные нарушения в виде слабости мимических мышц (легкой, умеренной тяжести), мимической асимметрии в средней части лица. По данным литературы [317-319] сенсорные ветви тройничного нерва соединяются с двигательными ветвями лицевого нерва, образуя тройнично-лицевые анастомозы. Это необходимо для осуществления вегетативно-трофической функции мимических мышц, кожи над ними, в том числе сосудов и придатков кожи (сальных и потовых желез) [317-319]. Полученные данные показывают, что в средней части лица наиболее выражена связь подглазничного и переднего верхнего альвеолярного нервов (V ЧМН) со скуловой и щечной ветвями лицевого нерва (VII ЧМН). Этим объясняются двигательные нарушения, которые возникают при поражении чувствительных нервов, а также трофические нарушения, которые мы описали при поражении

верхнего альвеолярного нерва. Постепенное развитие гемигипотрофии лица на стороне поражения наблюдается у пациентов с токсическим поражением верхнего альвеолярного нерва (в результате «гипохлоритовой аварии»). Уменьшение объема мягких тканей в щечной области (пациенты описывают как «похудело лицо с одной стороны») носит стойкий характер, сложно поддается коррекции. Трофические нарушения в области лица обычно встречаются при поражении лицевого нерва. Возможно описанные изменения могут служить подтверждением связи тройничного нерва с ветвями лицевого нерва (тройнично-лицевые анастомозы).

Представляет интерес полученные данные об аффективно-мотивационных расстройствах среди пациентов с травматическим поражением дистальных волокон тройничного нерва. В 31% случаев (n=78) отмечалось снижение аппетита, отказ от приема пищи. Среди них отмечались пациенты с поражением нервов в подразделении V1 (надглазничный, надблоковый), V2 (подглазничный, верхний альвеолярный) и V3 (язычный, ушно-височный). Примечательно, что в этой группе не было пациентов с поражением нижнего альвеолярного и подбородочного нервов. Отказ от приема пищи пациенты отмечали практически сразу после развития травмы. Связывали с возникшей болью, сенсорными нарушениями и тревогой. В среднем, через 3 месяца отмечалась потеря массы тела от 2-5 кг. В дальнейшем, по мере регрессирования боли, чувствительных нарушений и тревоги, аппетит восстанавливался.

В 40% случаев (n=100) мы отмечали нарушение сна в виде затруднения засыпания, частых пробуждений, утренней «разбитости». Среди них также преобладали пациенты с поражением нервов в подразделении V2 (n=52), V3 (с поражением язычного, ушно-височного нервов, n=33) и V1 (n=10).

Объяснение этих феноменов мы нашли в работе А. Katagiri и Т. Kato, 2020 г [205]. Они описали что ноцицептивные входы от дистальных нервов тригеминальной системы (включающие C, A $\delta$  и A $\beta$ -волокон) передают информацию в каудальное ядро тройничного нерва. Далее происходит передача по ноцицептивным путям к таламусу и парабрахиальному ядру (ПБЯ).

Примечательно, что опосредованные С-волоками ноцицептивные входы могут активировать как вентральное заднемедиальное таламическое ядро, так и пути к ПБЯ, в то время как механорецептивные входы специфически активируют путь только к ПБЯ. Пути от каудального ядра тройничного нерва к ПБЯ проецируются в центральное ядро амигдалы (ЦЯА), где модулируется аффективное поведение. Кроме того, ПБЯ взаимодействует с нейронами, регулирующими бодрствование и, чувствительными к голоду, нейронами в гипоталамусе. Это позволяет предположить, что путь от каудального ядра тройничного нерва к ПБЯ может модулировать сон и аппетит. Вероятно, этим можно объяснить наличие аффективно-мотивационных расстройств в виде анорексии и нарушения сна у пациентов с ПНТН. Аффективно-мотивационные расстройства при нейропатической боли, реализуемые через систему «ПБЯ-ЦЯА-гипоталамус» усугубляют течение заболевания и, вероятно, влияют на центральную нейропластичность [205].

Исследование психологических особенностей выявило высокий уровень реактивной ( $55,9 \pm 5,8$  баллов) и личностной тревоги ( $42,4 \pm 3,9$  баллов). Высокий показатель реактивной тревоги свидетельствует о том, что полученная травма нерва и последующее развитие болезни являются тяжелой стрессовой нагрузкой для пациента. Умеренно высокий уровень личностной тревоги говорит об исходной тревожности, что также усугубляет тревожную составляющую заболевания.

Средний уровень депрессии по шкале Бека у пациентов, находящихся в остром периоде ПНТН, составлял  $15,3 \pm 5,2$  баллов, что соответствует депрессии легкой степени.

Полученные данные говорят о том, что по мере прогрессирования процесса и осознания пациентами хронического характера боли эмоциональные расстройства усугубляются. На первый план выступает депрессия, уровень которой прямо коррелирует с длительностью заболевания. Среди пациентов, страдающих более 3 месяцев отмечалась умеренная степень депрессии -  $21,9 \pm 4,9$



баллов. Одновременно с этим усугубляются проявления тревоги - реактивной ( $58,7 \pm 4,9$  баллов) и личностной ( $44,9 \pm 4,4$  баллов).

Оценка болевых установок, отношения пациента к своему заболеванию проводилась с помощью опросника катастрофизации боли (PCS – Pain Catastrophizing Scale). Уровень катастрофизации у пациентов с ПНТН был высоким -  $25,22 \pm 6,15$  баллов (мин – 10 баллов, макс – 46 баллов). Эти данные коррелировали со степенью тревоги. Известно, что высокий уровень катастрофизации повышает чувствительность к боли и способствует переходу в хроническую стадию заболевания [320].

Таким образом, проведенное клинико-психологическое исследование пациентов с ПНТН позволило выявить тревожный радикал, преимущественно, за счет реактивной тревоги. Это снижает способность пациента адекватно адаптироваться к острой боли. Прогрессирование процесса вызывает формирование депрессии. Хронизация боли при ПНТН приводит к развитию эмоциональных расстройств с формированием порочного круга: тревога - боль - депрессия - усугубление тревоги - катастрофизация - боль.

Создание нейрофизиологического протокола диагностики ОФБ было одной из задач на старте нашего исследования. Мы намеревались создать алгоритм дифференциальной диагностики ОФБ с помощью нейрофизиологических методов исследования. Однако, в полной мере эту задачу решить не удалось. В частности, при исследовании тригеминальных ВП мы увидели, практически, нормативные показатели у пациентов с ПНТН. Хотя для нас было очень важным получить нейрофизиологические корреляты быстро формирующейся центральной сенситизации, которые мы наблюдали клинически. Возможно, это обусловлено особенностями анатомии периферических ветвей тройничного нерва (рассыпной тип строения, отсутствие четких магистральных нервных стволов в подразделении I и II ветвей тройничного нерва, внутриканальное расположение нижнего альвеолярного нерва), а также технических затруднений. Например, близость стимулирующего и заземляющего электродов на лице, затрудняет проведение исследования и, вероятно, является основной причиной отсутствия

изменений при исследовании тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП). В любом случае, это требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, в результате анализа полученных данных удалось выявить основные клинические особенности поражения дистальных ветвей тройничного нерва:

1. В результате инвазивных манипуляций в области лица и полости рта возможно поражение практически всех дистальных ветвей тройничного нерва.
2. Локализация симптомов наблюдается строго в нейроанатомической зоне, соответствующей зоне иннервации пораженного нерва.
3. При поражении всех дистальных ветвей тройничного нерва отмечаются клинические признаки, которые свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс периферических и центральных механизмов патогенеза невропатической боли (периферическая и центральная сенситизация).
4. Наличие двух основных симптомокомплексов: А) характерен для поражения основных ветвей тройничного нерва - спонтанная жгучая боль, зябкость, нейросенсорный дефицит с выпадением, преимущественно, болевой, температурной видов чувствительности, стимулзависимые боли (аллодиния, холодовая гипералгезия, динамическая гипералгезия на укол иглой); Б) характерен для поражения нижнего альвеолярного нерва - спонтанная трункальная боль, нейросенсорный дефицит со снижением тактильной, болевой и температурной чувствительности, парестезии, дизестезии, аллоэстезии, полиэстезии, зуд, снижение глубокой и сложной видов чувствительности .
5. Описаны новые клинические симптомы, которые возникают при поражении отдельных ветвей тройничного нерва - мимическая асимметрия, трофические нарушения - пастозность или гемигипотрофия лица при нейропатии подглазничного, верхнего альвеолярного нервов (подразделение II ветви тройничного нерва, V2), аффективно-мотивационные расстройства - анорексия и нарушение сна при нейропатии надблокового, надглазничного, подглазничного, верхнего альвеолярного, язычного и ушно-височного нервов (подразделение I, II и III ветвей тройничного нерва, V1, V2, V3), интра-и экстраоральная аллодиния при

поражении в подразделении II ветви тройничного нерва (V2), вкусовая (пищевая) аллодиния при нейропатии язычного нерва (подразделение III ветви тройничного нерва, V3), нарушение глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта при нейропатии нижнего альвеолярного нерва (подразделение III ветви тройничного нерва, V3).

6. Тревожный радикал (преимущественно за счет реактивной тревоги) является ведущим в эмоциональном статусе пациентов ПНТН. Последующее развитие депрессии усугубляет тревожные расстройства, вызывает катастрофизацию боли, вызывает усиление интенсивности боли.

7. Нейрофизиологические исследования могут помочь только в диагностике нейропатии нижнего альвеолярного нерва (МР со стимуляцией подбородочного нерва). В остальных случаях являются мало информативными.

Полученные клинические данные позволяют рассмотреть следующий механизм патогенеза ПНТН. Наличие повреждающего фактора в виде травмы нерва приводит к формированию повышенного ноцицептивного входа от C-, A $\delta$  и A $\beta$  - волокон в каудальное ядро тройничного нерва. Это вносит вклад в фенотипические изменения, которые усиливают передачу патологической информации по восходящим ноцицептивным путям к супрасегментарным структурам, в частности, к таламусу и парабрахиальному ядру. Известно, что пути от каудального ядра тройничного нерва к ПБЯ проецируются в центральное ядро амигдалы. Имеется связь ПБЯ со специфическими нейронами гипоталамуса (нейроны, регулирующие бодрствование и нейроны, чувствительные к голоду). Следовательно, возникающие фенотипические изменения в первичных нейронах при ПНТН способствуют формированию специфической активации восходящих ноцицептивных путей к таламусу и ПБЯ. Возможно, этот механизм является ведущим в формировании быстро возникающей (через 30 дней) центральной сенситизации (нарушенной нейропластичности).

Учитывая наличие периферических и центральных факторов в патогенезе ПНТН мы исследовали влияние антагониста NMDA рецепторов Амантадина (ПК-мерц) на выраженность спонтанной и вызванной видов болей [12,24].

Имеются данные о том, что антагонисты рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA) могут быть эффективными при лечении нейропатической боли. Известно, что подтип NMDA рецепторов возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid receptors, EAA) участвует в ноцицепции. Было показано, что антагонисты рецептора NMDA обладают анальгетическими свойствами на животных моделях гипералгезии и «ноцицептивного поведения» [12,312-315]. В 90-х годах XX века впервые было показано, что противовирусный и антипаркинсонический препарат амантадин действует как неконкурентный антагонист NMDA [12,321]. В отличие от других антагонистов NMDA, амантадин клинически доступен для длительного применения у людей, и его уровень токсичности невысок. Изначально предполагали, что препарат эффективен при лечении острого опоясывающего герпеса и в профилактике постгерпетической невралгии, предположительно благодаря своим противовирусным свойствам [12,322]. Лишь в начале 2000-х годов, с открытием его свойств блокирования рецепторов NMDA, был признан его обезболивающий потенциал. После чего, исследования эффективности амантадина проводились у пациентов с диабетической полинейропатией, а также послеоперационной нейропатической болью у пациентов в онкологической практике [12,315]. Однако, в последние годы очень мало работ, посвященных обезболивающему эффекту амантадина [12].

Результаты проведенного исследования показывают, что однократное введение амантадина оказывает обезболивающий эффект, преимущественно у пациентов в остром периоде ПНТН [12]. Исходно пациенты были разделены на 2 группы - находящиеся в остром периоде, до 30 дней (1 группа) и более 30 дней (2 группа). У пациентов 1 группы было зарегистрировано среднее уменьшение спонтанной боли на 70% в конце инфузии амантадина. Средняя интенсивность боли оставалась значительно ниже в течение 48 часов после лечения амантадином по сравнению с 48 часами до лечения (снижение на 42%;  $P = 0,006$ ). Влияние на динамику спонтанной боли среди пациентов 2 группы было незначительным - 29,6%. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой ( $P = 0,009$ ). Динамика боли в течение следующих 7 дней

показала, что к концу первой недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов 1 группы составила 3,1 балла, у пациентов 2 группы - 5,5 балла. Однако, вторая и третья инфузия амантадина оказывали более выраженный обезболивающий эффект. Особенно у пациентов 1 группы. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов 1 группы была статистически значима  $4,2 \pm 1,6$  против  $1,2 \pm 1,1$  баллов по ВАШ ( $P=0,006$ , снижение на  $71 \pm 10\%$ ). У пациентов 2 группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ ( $6,1 \pm 2,1$  баллов в начале лечения против  $5,0 \pm 1,7$  балла,  $P = 0,40$ ,  $18 \pm 8,5\%$ ) через 21 день [12].

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на спонтанную жгучую боль. Однако, это наблюдается, преимущественно, у пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (до 30 дней от дебюта заболевания). Нужно отметить, что исходные показатели ВАШ в группах отличались. Средний балл спонтанной боли по ВАШ у пациентов 2 группы был достоверно выше, чем у пациентов 1 группы ( $6,1 \pm 2,1$  против  $4,2 \pm 1,6$ ,  $P = 0,001$ ) [12].

У пациентов с длительностью заболевания более 30 дней (2 группа) в клинической картине присоединяются явления гипералгезии (аллодинии) и «взвинченной» (вызванной повторяющимися уколами) боли. Мы выяснили, что амантадин оказывает влияние на вызванную боль - аллодинию и «взвинченную» боль. Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52% в конце курса лечения ( $3,8 \pm 1,1$  баллов по ВАШ начале и  $1,9 \pm 1,1$  балла по завершении,  $P=0,006$ ), а также показателей холодовой гипералгезии ( $4,4 \pm 1,4$  балла по ВАШ в начале,  $2,7 \pm 0,7$  баллов в конце терапии,  $P=0,004$ ) и «взвинченной» боли ( $2,9 \pm 1,1$  балла в начале,  $1,5 \pm 1,2$  в конце,  $p=0,004$ ) [12].

Согласно показателям опросника нейропатической боли DN4, амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли- уменьшения выраженности зябкости, болезненного ощущения холода, парестезии, аллодинии.

Таким образом, инфузии амантадина (ПК-мерц) обладают выраженным обезболивающим действием в остром периоде посттравматической

тригеминальной нейропатии, а также оказывают влияние на выраженность вызванной боли у пациентов с длительным болевым анамнезом [12]. Использование Амантадина оказывает влияние на клинические проявления хронической ПНТН, патофизиологической основой которых является центральная сенситизация. Об этом говорят уменьшение аллодинии, холодовой гипералгезии и «взвинченной», боли. Проведенное нами исследование предоставляет клинические доказательства того, что нейропатическая боль, возникающая вследствие травмы периферических ветвей тройничного нерва, зависит от активации рецепторов NMDA. Амантадин может эффективно и безопасно уменьшать спонтанную и вызванную нейропатическую боль, особенно в остром периоде [12,24]. Следует продолжить исследования длительного лечения амантадином.

В качестве второй модели нейрогенной ОФБ использовалась невралгия тройничного нерва. Дальнейшее исследование было посвящено анализу пациентов с этим заболеванием. Тригеминальная невралгия - довольно редкое заболевание системы тройничного нерва с яркими симптомами и типичным клиническим фенотипом. Существуют четкие диагностические критерии ТН: односторонние боли высокой интенсивности по типу «удара током», локализуются в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва, наличие триггерных точек - участков гиперестезии на лице или в полости рта, раздражая которые, можно спровоцировать приступ, длительность пароксизмов менее 2 минут [70,71, 316].

Клинико-anamнестический анализ пациентов с ТН выявил новые сведения о заболевании. Полученные клинические данные говорят о полиморфности клинических проявлений заболевания. Возможно это требует выделения отдельных подтипов ТН. Клиническая картина ТН претерпевает изменения («меняющееся лицо тригеминальной невралгии»). В частности, помимо пароксизмальной боли, почти в половине процентов случаев (n=43, 47%) присутствует постоянная фоновая боль различного происхождения. Анализ фоновой боли выявил три возможных источника. В анамнезе 15 человек (16%) с

ТН (классическая, n=10, идиопатическая, n=5) имелись различные хирургические манипуляции в области лица с целью облегчения симптомов болезни (алкоголизация периферических ветвей нерва, радиочастотная деструкция, терморизотомия пр.). У этих пациентов помимо пароксизмальной боли отмечались признаки посттравматической нейропатии тройничного нерва - боль жгучего характера в проекции травмированного нерва (чаще всего в подразделении V2) в сочетании с нейросенсорным дефицитом. Таким образом, они испытывали два вида спонтанной боли - пароксизмальную, стреляющего характера по типу «удара током» и постоянную боль жгучего характера («боль+боль»). Чаще всего манипуляции проводились в подразделении V2 с воздействием на подглазничный, верхнечелюстной нервы, в том числе, в области круглого отверстия. Жгучая боль у этих пациентов сопровождалась признаками нейросенсорного дефицита и гипералгезии (аллодинии), то есть признаками посттравматической нейропатии тройничного нерва, описанными выше. У 12 (13%) пациентов с классической (n=7) и идиопатической (n=5) ТН отмечались клинические признаки миофасциальной орофациальной боли на стороне пароксизмов. В анамнезе у всех пациентов отмечался бруксизм. Кроме того, в начале заболевания эти пациенты сознательно использовали сильное сжатие челюстей для облегчения боли во время приступов. Постепенно к пароксизмальным болям присоединились постоянные миофасциальные боли. При объективном исследовании были выявлены признаки гипотрофии жевательных мышц (пациенты перестают жевать на стороне боли), но при этом определялись миофасциальные триггерные пункты, преимущественно в верхней порции собственно жевательной мышцы, латеральной крыловидной мышце. Вовлечение в патологический процесс жевательных мышц вызывает значительное усугубление основных клинических проявлений ТН. Мы считаем, что присоединение миофасциальных болей усиливает роль сегментарных факторов в патогенезе ТН.

Имеется еще одна категория пациентов с ТН (классическая), у которых также выявлялась фоновая боль (n=10, 11%). Это пациенты, которые жаловались

на тупую, монотонную боль, возникающую между пароксизмами. Характер боли варьирует между пульсирующей и жгучей. Особенно выражена в первые 15-20 минут после завершения пароксизма. Локализация боли, обычно в средней и нижней части лица на стороне пароксизмов. В этой группе пациентов не было деструктивных вмешательств в анамнезе, не выявлено клинических признаков миофасциальной орофациальной боли. Четкого органического субстрата боли в результате объективного неврологического и инструментального видов исследования выявить не удалось. У всех отмечается длительный анамнез боли - более трех лет (3,2 года). Эти пациенты имеют выраженные симптомы депрессии ( $35,8 \pm 2,3$  баллов по опроснику Бека против  $29,8 \pm 3,5$  в группе ТН без фоновой боли), высказывают суицидальные мысли ( $n=5$ , 50%). В этой группе пациентов, вероятно, речь идет о ноципластической боли, обусловленной механизмами центральной сенситизации.

Сравнительный анализ клинических симптомов среди пациентов с фоновой болью при ТН показал следующие результаты. При фоновой нейропатической боли (пациенты с травматическим поражением ветвей тройничного нерва) отмечалась самая высокая интенсивность боли по ВАШ (5,1 балла). Это не влияло на интенсивность пароксизмальной боли (6,9 баллов против 7,8 баллов в группе ТН без фоновой боли) и на дозу Карбамазепина (869,8 мг/сут против 895, 58 мг/сут в группе пациентов без фоновой боли). Пациенты с фоновой миофасциальной болью были более молодыми (63,4 года против 54,2 лет в группе пациентов ТН без фоновой боли). У них также отмечались более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ во время приступа (8,17 против 7,87 баллов в группе пациентов ТН без фоновой боли). Доза карбамазепина была также выше (965,4 мг/сут против 895, 58 мг/сут в группе пациентов ТН без фоновой боли). Пациенты с предполагаемой ноципластической фоновой болью принимали наиболее высокую дозу карбамазепина (1020,5 мг/сут против 895,5 мг/сут в группе пациентов ТН без фоновой боли), имели более высокий уровень депрессии, длительный болевой анамнез (более 3 лет). По нашим данным наличие



любой фоновой боли при ТН является предиктором более слабого ответа на хирургическое и консервативное лечение.

Особого внимания заслуживают данные катамнеза. У пациентов с ТН и фоновой, предположительно ноципластической болью отмечается меньший эффект после операции микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. Мы наблюдали снижение частоты приступов, интенсивность боли, но полного купирования болевых пароксизмов не происходило. Фоновая боль становилась менее интенсивной, но полностью не исчезала ни у одного пациента. В среднем, через 1,2 года у всех пациентов развивался рецидив, когда приступы возвращались с прежней силой, частотой и выраженностью, усиливались проявления фоновой боли. По нашим наблюдениям, операция МВД корешка тройничного нерва у пациентов этой группы является методом, который приносит незначительное облегчение, эффект которого сохраняется, в среднем, в течение одного года, не вызывает полного прекращения приступов и фоновой боли. Таким образом, наличие фоновой (ноципластической) боли при ТН можно считать предиктором слабой эффективности операции (МВД корешка тройничного нерва).

Наличие вегетативного сопровождения приступов ТН напоминает тригемино-вегетативную цефалгию (ТВЦ, в частности варианты SUNCT и SUNA). В клинической картине болевых пароксизмов при ТН определялись вегетативные симптомы в виде слезотечения на стороне боли во время приступа (13%, n=12), ринореи - (8%, n=8), покраснения лица (8%, n=8). По данным S. Maarbjerg (2021 г), отсутствует коморбидность ТН и ТВЦ, в частности, среди пациентов с кластерной цефалгией и пароксизмальной гемикранией не описаны случаи ТН [98]. Однако, наличие выраженного вегетативного сопровождения у пациентов с ТН требует тщательной дифференциальной диагностики с ТВЦ (феноменами SUNCT и SUNA).

Мы показали, что длительность болевых пароксизмов может превышать 2 минуты. У половины пациентов (51%, n=46) приступы традиционно длятся около 2 минут, в 18,8% случаев (n=17) приступ длится в течение 1 минуты. В 30%

случаев отмечаются более продолжительные приступы: 3 минуты (10%, n=9), 4 минуты (7%, n=7), 5 минут (6%, n=6) и даже 6 минут (5 %, n=5). Длительность приступа не оказывает влияния на частоту приступов, интенсивность боли.

Нейросенсорная экспертиза пациентов с ТН выявила некоторые особенности. При классической ТН, а также идиопатической ТН не выявлены признаки нейросенсорного дефицита. При вторичной ТН в 30% случаев регистрировались чувствительные нарушения. Среди этих пациентов наиболее частой жалобой наряду с пароксизмальными болями является чувство онемения половины лица. Этот феномен должен насторожить врача на предмет вторичной ТН.

Наличие феномена триггерных точек при ТН является признаком вызванной боли (аллодинии). Неболевое раздражение определенных участков в пораженном тройничном дерматоме вызывает болевой пароксизм, что соответствует критериям вызванной боли. Триггерные точки наблюдались у всех пациентов с классической и идиопатической ТН. Тщательное клиническое исследование феномена триггерных точек у пациентов с ТН показало, что существует короткий промежуток (1-2 сек) между раздражением триггерной точки и развитием болевого приступа (латентность). После приступа наступает рефрактерный период (40 - 60 сек), когда триггерная точка не активна, боль не может быть вызвана. Патофизиологический механизм этого явления неизвестен. Имеется предположение, что это вызвано гиперполяризацией сенсорного нейрона [323].

Таким образом, при ТН наблюдаются как спонтанная, дизестезическая, симпатически независимая боль, так и вызванная боль - аллодиния (когда неболевое раздражение в области ТТ вызывает приступ боли).

В группе ТН+ПНТН отмечалась высокая представленность признаков нейросенсорного дефицита, который указывает на то, что деструктивные манипуляции на ветвях тройничного нерва приводят к значительной травме нерва. Это влияет на клинические проявления и усугубляет течение ТН. Рейтинговые оценки болевой, температурной и тактильной чувствительности

были значительно снижены на поврежденной стороне (суммарный балл 1,3 против 2,8 баллов, на здоровой стороне,  $p < 0,0001$ ). У этих пациентов кроме активности триггерных точек определялись признаки динамической гипералгезии на укол иглой, механической и термальной гипералгезии. Парестезии были наиболее распространенным положительным сенсорным симптомом ( $n=12$ ; 48%). Однако, наибольшее влияние на качество жизни в группе пациентов с ТН+ПНТН оказывали дизестезии ( $n=11$ ; 44%), холодовая гипералгезия ( $n=16$ ; 64%), аллодиния ( $n=16$ ; 64%). Гипералгезия на укол иглой выявлялась только при объективном исследовании. Выявлялась у 21 пациента (84%).

По нашим данным, разные виды стимуляций (механическая, динамическая, термальная) вызывали усиление жгучей боли и не влияли на пароксизмальную боль. Приведенные данные показывают, что деструктивные манипуляции с целью облегчения боли пациентам с ТН не всегда являются эффективными. При этом, практически всегда осложняются развитием ПНТН, что в значительной степени, усугубляет течение заболевания. К пароксизмальным болям присоединяются постоянные боли жгучего характера и сенсорные нарушения в области лица. Единого подхода к терапии пациентов с ТН+ПНТН не существует. Мы призываем минимизировать выполнение этих операций у пациентов с ТН из-за высокого риска осложнений (развития фоновой жгучей боли, нейросенсорного дефицита).

Обсуждая центральные механизмы хронической боли при ТН следует также учитывать влияние аффективно-эмоциональных нарушений. Депрессия, тревога, страх, связанные с болью, а также катастрофизация способствуют развитию центральной сенситизации у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом. С целью исследования центральных механизмов патогенеза было проведено психологическое тестирование пациентов с ТН. У большинства пациентов с классической (88%) и идиопатической (76%) ТН была выявлена депрессивная симптоматика различной степени выраженности, представленная неудовлетворенностью, потерей интереса к жизни, сужению жизненных интересов вокруг боли, беспомощностью. Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека варьировала от 21 до 38 баллов, средняя оценка  $29,5 \pm 3,7$  баллов

соответствовала депрессии тяжелой степени. Несомненно, на выраженность депрессии влияет длительность болевого синдрома. Среди пациентов с ТН, в основном, отмечалась хроническая боль (средняя продолжительность болезни - 6,8 лет). Следует отметить в группе идиопатической ТН уровень депрессии был несколько ниже  $23,9 \pm 6,1$  баллов ( $p < 0,005$ ). С помощью шкалы Спилбергера определяли уровень реактивной и личностной тревоги. При интерпретации результатов по каждой из субшкал в группе ТН выявлен умеренный уровень ЛТ и высокий уровень РТ ( $44,9 \pm 9,2$  и  $49,7 \pm 6,4$  баллов соответственно). Оценка болевого синдрома с помощью опросника катастрофизации боли (PCS – Pain Catastrophizing Scale) показала высокий уровень катастрофизации у пациентов с ТН ( $28,83 \pm 10,94$  баллов, мин – 10 баллов, макс – 46 баллов). Известно, что высокий уровень катастрофизации повышает значимость боли и способствует развитию хронического болевого синдрома [320].

Мы уже упоминали о том, что у пациентов с ТН нет клинических признаков нейросенсорного дефицита. По данным литературы, результаты, которые были получены в результате слепого исследования количественного сенсорного тестирования (QST) на пациентах с ТН без клинически обнаруживаемых сенсорных аномалий, обнаружили генерализованную субклиническую гипестезию (повышенный порог механического возбуждения), которая была более выражена на симптоматической стороне. Причем изменения выявлялись как в тригеминальных, так и экстратригеминальных участках [149]. Это предполагает генерализованную, а не сегментарную соматосенсорную пластичность. Результаты исследования мигательного рефлекса среди пациентов с ТН можно расценивать как нейрофизиологическое подтверждение данного феномена. Все исследуемые пациенты - (ТН - классическая, идиопатическая и вторичная ТН) имели нормальные параметры мигательного рефлекса, за исключением большей встречаемости компонента R3. Частота R3-компонента была выше после десяти последовательных стимуляций у пациентов с классической и идиопатической ТН (74%), чем у пациентов с нормальным контролем (40%) и пациентов с вторичной ТН (20%). Разница была статистически

значимой ( $p < 0,001$ ). Таким образом, мы выявили, что у пациентов с классической и идиопатической ТН была более высокая частота встречаемости R3 на пораженной стороне по сравнению с контрольной группой. Это говорит о том, что рефлекторный ответ в группах классической и идиопатической ТН приобретает легче [136]. Возможно это является отражением облегчения ноцицептивного рефлекса человека за счет стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta$ -волокон из области вторичной гипералгезии, поддерживаемой ноцицептивным воздействием из первичной области [189]. Результаты исследования мигательного рефлекса у пациентов с классической и идиопатической ТН аналогичны результатам, полученным при хронической мигрени [46,55,56].

Наши результаты показывают, что проверка мигательного рефлекса при ТН может играть определенную роль для дифференциальной диагностики симптоматических и идиопатических форм заболевания.

В рамках составления нейрофизиологического протокола диагностики ТН был исследован метод регистрации тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП). Метод представляют собой соматосенсорные вызванные потенциалы, регистрируемые в ответ на стимуляцию ветвей тройничного нерва. Ранее предпринимались множественные попытки исследования ТВП при ТН. Однако, до сих пор нет единых протоколов диагностики. Возможно, это обусловлено значительными трудностями при регистрации показателей. Техника регистрации ТВП отличается необходимостью значительных усилий, направленных на подавление возникающих помех. Основные характеристики коротколатентных ТВП, по данным разных авторов, существенно отличаются, что, вероятно, обусловлено применением разной техники регистрации и стимуляцией разных типов волокон тройничного нерва. Тем не менее можно выделить несколько наиболее стабильно регистрируемых компонентов N14–P20–N33–P40, латентные периоды (ЛП) которых дают основание предполагать их корковое происхождение [6]. Отмечают, что пик с ЛП в диапазоне 20 мс представляет собой, как правило, хорошо выраженный потенциал, имеет максимальную амплитуду в контралатеральной стимуляции области соматосенсорной коры и исчезает после

блокады нерва или при поражении как периферической, так и центральной части афферентного пути [6].

В результате нашего исследования было выявлено, что в группе пациентов ПНТН все полученные данные находились в рамках нормативных показателей. Для этой группы пациентов метод ТВП оказался не информативным.

В 60% случаев пациентов с ТН показатели коротко-и длиннолатентных ТВП также оставались в пределах нормальных показателей. Достоверные изменения при исследовании коротколатентных ТВП были выявлены только среди пациентов с вторичной ТН ( $n=7$ , 23,3%). Исследование коротколатентных ТВП среди этих пациентов выявило снижение амплитуды, мКВ (P20, -  $2,4 \pm 0,8$ ; P30- $4,2 \pm 0,9$ ; P40 -  $3,47 \pm 0,9$ ,  $P < 0,004$ ) и удлинение ЛП, мС (P20- $28 \pm 1,8$ , P30- $34 \pm 1,5$ , P40- $46 \pm 1,9$ ,  $P < 0,004$ ) докорковых и ранних корковых компонентов при стимуляции пораженной стороны. Однако, удлинение ЛП было незначительным. Средняя разница между здоровой и пораженной стороной составляла 1,1 мс. Этот факт можно трактовать как проявление дефицита афферентации по быстропроводящим волокнам нерва. Изменений в показателях длиннолатентных ТВП в группе пациентов с ТН, в том числе вторичной, выявлено не было.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что ТН - это заболевание с множественными клиническими проявлениями. Очевидно, что необходимо поднять вопрос об уточнении диагностических критериев различных подгрупп ТН. Выделение этих групп важно для разработки методов дифференцированной и персонализированной терапии. Речь идет о таких феноменах как длительность болевых пароксизмов более 2 минут, наличие вегетативных симптомов и фоновой боли. Мы можем предполагать, что в будущем это станет критерием формирования отдельных подгрупп ТН. Пароксизмальная боль, отсутствие сенсорных нарушений при объективном исследовании, вовлечение жевательных мышц в патологический процесс, говорят о роли сегментарного уровня в патогенезе ТН. Наличие участков гипералгезии (триггерные точки), результаты исследования мигательного рефлекса (высокая частота R3 компонента) свидетельствуют о центральной нейросенсорной

пластичности. Полученные данные позволяют предположить, что при классической ТН в патологический процесс вовлекаются нескольких уровней нервной системы - сегментарный (пароксизмальная боль, вовлечение жевательных мышц) и супрасегментарный (наличие триггерных точек, фоновой, предположительно, ноципластической боли, высокий уровень депрессии, катастрофизации боли, высокая частота встречаемости R3 компонента). В патогенезе вторичной ТН ведущим являются изменения на сегментарном уровне поражения (пароксизмальная боль, нейросенсорный дефицит, изменения ТВП докорковых и ранних корковых компонентов).

Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что различные клинические фенотипы ТН требуют дифференцированного подхода к терапии. Учитывая наличие вегетативного сопровождения ТН предлагаем рассмотреть общие протоколы лечения ТН и ТВЦ. Наличие фоновой боли при ТН предполагает дополнительную терапию, помимо использования Карбамазепина. Например, лечение, связанное с воздействием на жевательные мышцы (шинотерапия, ботулинотерапия), лечение посттравматической нейропатической боли (тиоктовая кислота, нейротропные витамины), коррекцию ноципластической боли (антидепрессанты).

Остается открытым вопрос о том, что вызывает боль при идиопатической ТН. При отсутствии органического субстрата боли можно ли считать это полноценным невропатическим болевым синдромом? Большие успехи в визуализации (диффузионно-тензорная визуализация) и генетике могут значительно способствовать пониманию идиопатической ТН [98]. Это, в свою очередь, поможет в разработке лекарств. Необходимы новые эффективные препараты с минимальными побочными эффектами. Нынешний арсенал препаратов устарел и нуждается в пополнении.

Системная фармакологическая терапия является основным методом лечения ТН. В 2019 году были опубликованы Рекомендации Европейской Академии неврологии по тригеминальной невралгии, в которых были представлены препараты первой линии доказательности эффективности терапии ТН [316]. К

ним относятся Карбамазепин (200-1200 мг/сут) и окскарбамазепин (600-1800 мг/сут). К препаратам второй линии отнесены ламотриджин 300-400 мг/сут, баклофен 50-80 мг/сут, а также габапентин, прегабалин, вальпроаты, тизанидин. В Рекомендациях также указаны локальные инъекции ботулинического нейротропина типа А (25-100 Ед). По данным различных авторов, ботулинотерапия приносит значимое облегчение 83,7% пациентов, показана при рефрактерной ТН, рекомендовано применение до хирургического лечения [173-176,316]. Большинство пациентов с ТН имеют положительный ответ на лекарственную терапию. Однако, долгосрочные исследования показали постепенное снижение их эффективности с течением времени [175]. Поскольку ТН поражает, в основном, людей пожилого возраста, среди них много пациентов, которые имеют противопоказания к проведению операции - микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва [35]. В связи с этим, поиск альтернативных методов лечения ТН является актуальной задачей. В нашем исследовании были показаны новые возможности терапии ТН. Мы изучали влияние на периферическую сенситизацию в патогенезе классической ТН с помощью локальных инъекций ботулинического токсина типа А. Хотя, в полной мере, антиноцицептивный механизм онаботулотоксина типа А в терапии ТН остается неясным. По данным некоторых авторов [174] ботулинический токсин типа А может облегчить боль за счет ингибирования высвобождения нейротрансмиттеров на периферических окончаниях сенсорных нервов, включая глутамат, субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина. Это оказывает влияние на аксональный транспорт между чувствительными нервами и центральными сенсорными структурами, а также вызывает избирательное ингибирование менингеальных ноцицепторов. Этим объясняется антиноцицептивная активность ботулотоксина [174].

Мы разработали и апробировали протокол ботулинотерапии ТН. Онаботулотоксин типа А Ботокс вводился по ходу сенсорных волокон тройничного нерва в лобной и височной областях, в зоне локализации и триггерных точек на коже лица (преимущественно в щечной, периоральной и



периназальной областях), а также в собственно жевательную мышцу (с целью воздействия на моторные волокна тройничного нерва) [25].

Результаты нашего исследования показали, что через месяц после инъекций интенсивность пароксизмальной боли среди пациентов с классической ТН достоверно не изменилась (8,5 против 7,2 баллов по ВАШ,  $p=0,19$ ), но уменьшилось количество пароксизмов (31,2 против 22,5 приступов в день). Это может свидетельствовать о снижении афферентной импульсации по тонким немиелинизированным волокнам. Через два месяца после применения Ботокса число приступов боли продолжало снижаться (31,2 против 17,7; U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,006$ ). При этом отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ (8,5 против 6,1, t-тест =2,75 балла;  $p=0,02$ ). Через три месяца наблюдались значительные различия - снизилось количество пароксизмов с 31,2 до 9,2 (статистически значимая разница, парный критерий Стьюдента,  $p<0,001$ ) и выраженность болевого синдрома (8,8 против 4,0 баллов по ВАШ, парный тест =3,95 баллов,  $p<0,001$ ). Отмечались значимые различия в показателях средней дозы карбамазепина (867,5 мг против 670,8 мг через 3 месяца, t-тест - 196,7 мг,  $p=0,02$ ). Вероятно, за этот период времени (3 месяца) происходит ремиелинизация волокон ТН, вследствие снижения сенсорного потока по тонким, немиелинизированным волокнам, которые «открывают ворота боли» [25].

Наше исследование показало, что инъекции онаботулотоксина типа А (Ботокс) являются минимально инвазивной процедурой, которую можно применять перед рассмотрением других методов лечения (в том числе нейрохирургических, радиохирургических). Онаботулотоксин типа А (Ботокс) хорошо переносится, является безопасной и эффективной симптоматической терапией для пациентов с тригеминальной невралгией. Необходимо проводить дальнейшие долгосрочные исследования [25].

Клинический анализ пациентов из группы сравнения выявил, что поражение тройничного нерва на различных анатомических уровнях имеет отличительные особенности. Анализ болевого синдрома показал, что жгучий характер боли наблюдается преимущественно при поражении дистальных ветвей

тройничного нерва до входа в полость черепа. Жгучий характер боли соответствует поражению немиелинизированных С-волокон. Предполагается, что С-волокон в ЦНС нет. Однако, в 10% случаев среди пациентов с поражением в области Гассерова узла мы описали боль жгучего характера. При поражении в области корешка нерва (в задней черепной ямке) наблюдается дизестезическая симпатически независимая, пароксизмальная боль. Возможно, длительное воздействие удара пульсовой волны на корешок тройничного нерва приводит к формированию демиелинизации нерва и является причиной пароксизмальной боли. Патологические процессы в области крылонебной ямки, в которой расположены верхнечелюстной нерв, одноименная артерия, крылонебный ганглий характеризуются монотонной болью ноющего, давящего, распирающего характера. Локализация боли, как правило, в околоушно-жевательной области и вдоль скуловой дуги. Как видим, нейрогенного компонента в структуре болевого синдрома у этих пациентов нет. Боли, скорее, носят миогенный (ноцицептивный) характер и обусловлены воздействием (компрессией) на латеральную крыловидную мышцу. При поражении на уровне коры головного мозга боли не наблюдались.

Анализ нейросенсорного дефицита показал, что при поражении периферических ветвей тройничного нерва на лице и в полости рта из подразделения V1 и V2 отмечается выпадение поверхностной (болевой, температурной, тактильной) видов чувствительности. При поражении нижнего альвеолярного нерва (V3) отмечается выпадение глубокой и мложгль видов чувствительности в полости рта. При поражении в области крылонебной ямки отмечается дефицит поверхностной чувствительности в зоне иннервации верхнечелюстного нерва при сохранности глубокой чувствительности. Поражение в области средней черепной ямки с воздействием на тригеминальный ганглий характеризуется односторонним выпадением всех видов чувствительности (поверхностной и глубокой) в области лица и полости рта. Это можно объяснить тем, что первый нейрон тройничного нерва находится в тригеминальном ганглии. Особенностью патологического процесса в области задней черепной ямки с

воздействием на корешок тройничного нерва является отсутствие чувствительных нарушений в орофациальной области. Это может служить отличительным диагностическим критерием классической ТН. Аллодиния встречается только в виде триггерных точек на коже лица и слизистой полости рта.

В ряде случаев ОНМК в бассейне средней мозговой артерии, а также опухоли головного мозга полушарной локализации характеризуется односторонним выпадением поверхностной (болевой, температурной, тактильной) чувствительности на лице, а также признаками гемигипестезии (снижение болевой чувствительности половины тела с вовлечением конечностей, туловища) на контрлатеральной стороне. Глубокая чувствительность при этом не страдает.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что дистальные ветви тройничного нерва обеспечивают основную чувствительную иннервацию области лица и полости рта. Причем, ветви из подразделения V1 и V2 отвечают преимущественно за поверхностную чувствительность. Нижний альвеолярный нерв (V3) обеспечивают глубокую проприоцептивную иннервацию полости рта. Патологические процессы с воздействием на тригеминальный ганглий, в основном, характеризуются тотальным односторонним выпадением всех видов чувствительности на лице и в полости рта. Тогда как воздействие на корешок тройничного нерва не вызывает чувствительных нарушений. Вероятно, патологические изменения в области корешка, в частности, демиелинизация не сопровождаются поражением чувствительных волокон. Воздействие на четвертый нейрон тройничного нерва (в области коры мозга) обеспечивает явления гемигипестезии области лица и половины туловища на контрлатеральной стороне, что подтверждает воздействие на центры интеграции всех видов чувствительности области лица, туловища, конечностей.

Таким образом, клиническая диагностика позволяет определить уровень поражения в тригеминальной системе:

1. При поражении дистальных ветвей на лице и в полости рта определяются признаки симпатически зависимой дизестезической боли с характерными

клиническими симптомами нейропатии тонких С- волокон - жгучая боль, нейросенсорный дефицит (выпадение поверхностной чувствительности, вызванная боль. Исключение составляет поражение нижнего альвеолярного нерва. При этом выявляются признаки, характерные для поражения А-бета волокон - нейросенсорный дефицит (в том числе выпадение глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта), ноющая, мозжащая боль, отсутствие вызванной боли.

2. Патологические процессы в области крылонебной ямки, в которой расположены верхнечелюстной нерв, одноименная артерия, крылонебный ганглий характеризуются монотонной болью ноющего, давящего, распирающего характера. Локализация боли, как правило, в околоушно-жевательной области и вдоль скуловой дуги, выпадение поверхностной чувствительности в зоне иннервации верхнечелюстного нерва (средняя часть лица).
3. При поражении на уровне Гассерова узла отмечается одностороннее тотальное выпадение всех видов чувствительности (поверхностной и глубокой) на лице и в полости рта, редко (в 10% случаев) отмечается боль жгучего характера.
4. При поражении на уровне ствола головного мозга определяется симпатически независимая дизестезическая боль в виде пароксизмов боли высокой интенсивности по типу «удара током», отсутствие признаков нейросенсорного дефицита. Имеется также вызванная боль, но наблюдается только в виде активности триггерных точек на лице, раздражая которые, можно спровоцировать приступ.
5. При поражении головного мозга на уровне центрального нейрона отмечается одностороннее, умеренное снижение поверхностной чувствительности на лице и половине тела. Чувствительные нарушения определяются на контрлатеральной стороне пораженного полушария головного мозга. Боли нет.

Следующая часть работы была посвящена исследованию миофасциальной орофациальной боли. Считается, что миофасциальная ОФБ является классической моделью ноцицептивной лицевой боли, в основе которой находятся структурные и воспалительные изменения, возникающие, прежде всего, в жевательных мышцах [47,48]. Жевательные мышцы являются одной из важных составляющих работы жевательного органа. Известно, что для осуществления адекватного жевания необходима гармоничная работа трех анатомических структур - жевательных мышц, ВНЧС и зубных рядов. Существует связь и взаимное влияние между этими подразделениями, что определяет гармоничную деятельность системы жевания. Именно поэтому различные изменения (функциональные, структурные) в одном из звеньев системы влекут за собой поражение в других. Примером является тесная взаимосвязь жевательных мышц и ВНЧС, его связочного аппарата. ВНЧС является пассивным суставом. В движение его приводят жевательные мышцы (собственно жевательная, височная, латеральная и медиальная крыловидные). Наибольший интерес в этом отношении вызывает функция латеральной крыловидной мышцы, которая своими волокнами вплетается в диск ВНЧС, является мышцей-выдвигателем суставного диска [28]. Поражение жевательных мышц часто сопровождается признаками дисфункции ВНЧС и наоборот, при патологических процессах в ВНЧС отмечается вовлечение жевательных мышц. В патологический процесс, чаще всего, вовлекаются латеральная крыловидная мышца и верхняя порция собственно жевательной мышцы.

В своей работе 2005 г [47] мы показали, что миофасциальная ОФБ является не локальным, а генерализованным феноменом, затрагивающим несколько уровней ЦНС (сегментарные и супрасегментарные). В настоящем исследовании проведен детальный клинический анализ, в том числе, нейросенсорная экспертиза 205 пациентов с миофасциальной лицевой болью. Средняя длительность заболевания составила  $8 \pm 4,3$  месяца, то есть в исследуемой группе были, преимущественно, пациенты с хронической болью. Мы выявили сенсорные расстройства (спонтанные и вызванные). Это подтверждает предположение о том,

что при хронической миофасциальной боли в лице, возможно вовлечение центральной нервной системы [47,48]. На основании этого мы продолжили углубленное изучение механизмов хронической боли при миофасциальной ОФБ.

Проведенное нами исследование, было посвящено исследованию роли нейрогенных (церебральных) механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома при миофасциальной ОФБ. Мы выяснили, что хронический болевой феномен при миофасциальной ОФБ формируется при совместном взаимодействии различных факторов и механизмов.

Нейросенсорная экспертиза лицевой области пациентов с миофасциальной ОФБ выявила признаки болевой гипестезии (21,9%, n=45), кожной аллодинии (29,2%, n=60) и вторичной гипералгезии (18,5%). Снижение чувствительности на укол иглой (онемение) отмечалось в околоушно-жевательной, щёчной областях на стороне боли. Кожная аллодиния определялась в околоушно-жевательной области, верхней части ушной раковины и кожи головы височной области на стороне локализации боли. Указанная нейроанатомическая зона соответствует зоне иннервации ушно-височного нерва (V3). Вторичная гипералгезия была выявлена в экстратригеминальной зоне (шейно-затылочная область на стороне боли). Эти два феномена - кожная аллодиния и вторичная гипералгезия могут быть расценены как клинические маркеры центральной сенситизации.

Для более детального анализа болевого синдрома использовались специальные опросники, с помощью которых можно диагностировать признаки невропатической боли - DN4 и PainDETECT [325,326]. Результаты опросника DN4 показали, что в 32,6 % случаев определяются симптомы невропатической боли. В частности, при описании своих жалоб пациенты используют характерные дескрипторы: онемение, покалывание, чувство холода, жжение, усиление боли при прикосновении.

Средний балл по данным опросника PainDETECT составил  $12,9 \pm 5,6$  баллов (при максимальном 38 баллов). При этом в 24,8% случаев (n=51) определились высоко вероятные признаки невропатической боли, у 28,7% (n=59) показатели

соответствовали умеренному наличию признаков нейропатической боли, у 46,3% (n=95) не было выявлено наличия симптомов нейропатической боли.

Таким образом, согласно полученным данным (признаки вызванной боли - кожная аллодиния, вторичная гипералгезия, результаты исследования боли по опросникам DN4 и PainDETECT) было выявлено, что в клинической картине миофасциальной ОФБ присутствует невропатический компонент.

Полученные данные позволяют предположить участие нескольких механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома при миофасциальных ОФБ.

Различают три основных типа боли: ноцицептивная, нейропатическая и ноципластическая. В результате воспаления тканей (при ноцицептивной боли) или повреждения нервных волокон (при нейропатической боли), развивается длительная афферентная болевая импульсация, которая может приводить к сенситизации центральных болевых ноцицептивных нейронов. Результатом дисмодуляции этих нейронов становится развитие боли без явной причины, при отсутствии органического субстрата. Тогда мы говорим о ноципластической боли, при которой нарушается функциональное состояние церебральных систем, участвующих в контроле боли, обеспечивающих работу нисходящих антиноцицептивных механизмов. При этом развиваются спонтанные и вызванные сенсорные невропатические симптомы, а также возникают области с отдаленной болью (вторичная гипералгезия) [51, 260].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что хронический болевой феномен при миофасциальной ОФБ обусловлен двумя механизмами - ноцицептивным, связанным с поражением жевательных мышц и ноципластическим, который возникает в следствие развития центральной сенситизации. В 32,6% случаев к миофасциальной боли присоединялись симптомы невропатической. В этой группе пациентов отмечались более высокие показатели интенсивности боли, дисфункции ВНЧС («щелчок», ограничение открывания рта, болезненность при пальпации ВНЧС). При этом отсутствует

корреляция боли со структурными изменениями в ВНЧС (по данным МРТ исследования).

Мы рекомендуем исследовать симптомы вызванной боли (аллодиния, вторичная гипералгезия) у пациентов с клиническими признаками миофасциальной ОФБ на неврологическом и стоматологическом приемах. Для этих целей предлагаем использовать опросники DN4 и PainDETECT. Диагностика симптомов ЦС поможет определить терапевтическую тактику.

Анализ психометрических данных выявил умеренно выраженные эмоциональные нарушения среди пациентов с миофасциальной ОФБ. Однако при детализации определилась различная степень выраженности тревоги и депрессии. При сравнении результатов оценки тревожности (реактивной и личностной) были выявлены более высокие значения у пациентов с признаками невропатической боли ( $DN4 \geq 4$ ): РТ -  $50,8 \pm 3,5$  против  $31,7 \pm 2,1$  баллов,  $p < 0,05$ ; ЛТ -  $0,4 \pm 1,7$  против  $40,2 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ . Уровень депрессии у пациентов 1 группы, с наличием признаков невропатической боли был также достоверно выше:  $25,2 \pm 1,8$  против  $15,3 \pm 3,1$  баллов ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов 2 группы (без признаков невропатической боли). Эмоциональные расстройства в виде высокого уровня тревожности и депрессии определяют особенное поведение пациента, приводят к существенному ограничению копинг-стратегий, в том числе катастрофизации [40,41]. У пациентов 1 группы показатель по шкале катастрофизации был достоверно выше, чем у пациентов 2 группы:  $19,7 \pm 8,94$  баллов против  $13,7 \pm 6,15$  ( $p = 0,000$ ). Показатели тревоги, депрессии, уровень катастрофизации боли коррелировали с таким клиническим показателем как нарушение (затруднение, невозможность) жевания ( $p = 0,005$ ). Известно, что феномен сжимания челюстей, стискивания зубов человек использует для управления стрессом (стресс-менеджмент) [28,52]. У пациентов с миофасциальной ОФБ отмечается ограничение функции жевания [52]. Мы наблюдали, что это повышает уровень тревоги, депрессии. Одним из объяснений является отсутствие полноценной возможности реагировать на эмоциональное напряжение путем сжатия зубов, стискивания челюстей. В результате, пациенты начинают воспринимать боль и невозможность



полноценного жевания как угрожающее состояние и еще больше фиксируются на своих ощущениях. Быстро формируются навязчивые мысли. Во многом, благодаря своему эмоциональному статусу пациенты с миофасциальной ОФБ и признаками дисфункции ВНЧС чаще всего наблюдаются у невролога. При этом они, безусловно, нуждаются в стоматологическом лечении (ортодонтическая коррекция, адекватное протезирование зубов и др.). Однако, стоматологи отказываются лечить таких пациентов из-за особенностей эмоционального статуса.

При исследовании экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц изменения обнаружались только в группах пациентов с длительным течением болевого синдрома (от 3 до 36 месяцев). Наблюдалось достоверное уменьшение длительности II периода торможения произвольной активности жевательных мышц ( $29,0 \pm 2,34$  при норме  $38,7 \pm 6,1$ ). Известно, что экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности жевательных мышц при электрической стимуляции ветвей тройничного нерва является нормальной физиологической реакцией в результате активации стволовых интернейронов, ингибирующих мотонейроны мышц, поднимающих нижнюю челюсть [48]. Недостаточность супрессии трактуется как результат нарушений ингибирующих, антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга. Поэтому, полученные данные (уменьшение длительности II периода ES-2) можно трактовать как проявление перманентной дисфункции тормозных стволовых интернейронов. Однако, имеющиеся данные об уменьшении ES-2 при головной боли напряжения косвенно могут быть показателем ЦС и у пациентов с хронической миофасциальной ОФБ [48].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у трети пациентов с хронической миофасциальной ОФБ определяются признаки невропатической боли. Эти пациенты отличаются более высоким уровнем интенсивности боли по ВАШ, высоким уровнем тревоги, депрессии, катастрофизации боли, уровнем дезадаптации. При детальном клиническом исследовании у них были выявлены симптомы вызванной боли (кожная

аллодиния, вторичная гипералгезия), которые свидетельствуют о развитии ЦС. Исследование показало, что поражение жевательных мышц (наличие миофасциальных триггерных пунктов) определяется у всех пациентов с миофасциальной ОФБ. Признаки невропатической боли (наличие специфических дескрипторов по результатам опросников, кожной аллодинии и вторичной гипералгезии) встречаются у 32,6% пациентов. Вероятно, именно этот феномен обуславливает более тяжелое течение болезни у части пациентов.

Интенсивность боли, функция адекватного жевания у пациентов с миофасциальной ОФБ зависят от наличия признаков невропатической боли и выраженности эмоциональных расстройств. Изменения в структуре ВНЧС (MP-признаки артроза), длительность заболевания не оказывают на них влияния.

Уменьшение длительности II периода ES-2 свидетельствует о дисфункции тормозных стволовых интернейронов, возникающей при хронизации болевого синдрома. Таким образом, хроническая боль при миофасциальной ОФБ у ряда пациентов носит смешанный характер с участием как ноцицептивных, так и ноципластических механизмов.

Основные подходы к терапии миофасциальной ОФБ предполагают воздействие на все звенья патогенеза, в том числе на ЦС. Поэтому с точки зрения фармакотерапии обосновано применение препаратов, влияющих на центральные механизмы боли: антидепрессанты, антиконвульсанты, нейролептики. Однако, наше исследование показывает, что использование только антидепрессанта, не всегда дает достаточный терапевтический эффект. Необходимо гармонизировать работу всех звеньев жевательного органа. Это достигается путем восстановления зубных рядов, формирования адекватного положения нижней челюсти по отношению к верхней (ортодонтическое, ортопедическое лечение), создания оптимальных условий для функции ВНЧС. Отдельным этапом лечения является ботулинотерапия - локальные инъекции ботулинического токсина типа А в жевательные мышцы.

Таким образом, пациенты с миофасциальной ОФБ нуждаются в комплексном лечении с воздействием на периферические факторы (шинотерапия,

адекватное протезирование зубов, ботулинотерапия жевательных мышц). При появлении признаков нейропатической боли (по данным объективного исследования и опросников DN-4 и PainDetect) необходимо назначение препаратов, воздействующих на центральные механизмы боли (антидепрессанты).

Алгоритмы диагностики и лечения ОФБ представлены в Приложении Б (Рисунки Б.1, Б.2, Б.3, Б.4 и Б.5).

## ВЫВОДЫ

1. В структуре орофациальных болей представлены нейрогенные и миогенные боли без значимого преобладания. Группа нейрогенных болей этиологически неоднородна и представлена поражением в системе тройничного и языкоглоточного нервов. Среди нейрогенных болей наиболее представлены тригеминальная невралгия и посттравматическая нейропатия тройничного нерва, возникающая после инвазивных манипуляций в стоматологической и эстетической практике.

2. В клинической картине нейрогенных орофациальных болей (тригеминальная невралгия и посттравматическая нейропатия тройничного нерва) выделено три основных симптомокомплекса:

- Для основной части пациентов с поражением дистальных ветвей тройничного нерва (кроме нижнего альвеолярного нерва) характерны симпатически зависимые дизестезические боли (жжение, зябкость), отрицательные сенсорные феномены - болевая, температурная гипестезия, положительные сенсорные феномены - динамическая гипералгезия на укол иглой, холодовая гипералгезия, механическая гипералгезия (аллодиния), парестезии.

- Для пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва характерны трункальные боли, онемение, болевая, температурная, тактильная гипестезия, парестезии, дизестезии, полиэстэзии, аллоэстэзии, зуд, а также нарушение глубокой и сложной видов чувствительности (топ-, граф-, батигипестезия, нарушение восприятия ватного валика за щекой) на лице и в полости рта

- Для пациентов с поражением на уровне корешка тройничного нерва (тригеминальная невралгия) характерны спонтанные симпатически независимые дизестезические боли, отсутствие отрицательных сенсорных симптомов, а также признаки центральной сенситизации в виде аллодинии (в форме триггерных точек), вегетативное сопровождение приступов и длительность болевых пароксизмов более 2 минут. Помимо пароксизмальной боли при тригеминальной

невралгии встречается постоянная фоновая боль, имеющая разное происхождение: нейропатическая, ноцицептивная, ноципластическая.

3. Углубленный клинический анализ чувствительных нарушений орофациальной области является ведущим методом диагностики орофациальных болей. Разработанная нами нейросенсорная экспертиза орофациальной области позволяет установить топический уровень поражения, что определяет тактику терапии.

4. Хронический болевой синдром у пациентов с миофасциальной орофациальной болью включает два патогенетических механизма - ноцицептивный, обусловленный поражением жевательных мышц и церебральный за счет центральной сенситизации. Клинически центральная сенситизация представлена нейрогенными симптомами - кожной аллодинией (в околоушно-жевательной области, верхней части ушной раковины, височной области) и вторичной гипералгезией (в шейно-затылочной области), а также наличием большого числа нейропатических дескрипторов по болевым опросникам (DN4 и Pain DETECT).

5. Стандартные нейрофизиологические исследования с воздействием электрических стимулов (мигательный рефлекс и тригеминальные вызванные потенциалы) у большинства пациентов с орофациальными болями оказались мало информативными для демонстрации, локализации и количественной оценки повреждений периферических и центральных путей тройничного нерва, а также оценки функции ноцицептивных путей. Диагностическую ценность представляет только исследование мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. Эти данные коррелируют с результатами нейросенсорной экспертизы. О вовлеченности центральных механизмов свидетельствует анализ эмоциональных расстройств при орофациальных болях, который выявил высокий уровень тревожности, преимущественно за счет реактивной. Длительное течение заболевания вызывает формирование депрессии.

6. Терапия с применением ботулинического токсина типа А по разработанному нами протоколу, включающая внутрикожные (подкожные) инъекции по ходу сенсорных ветвей тройничного нерва, в проекции триггерных точек и в жевательные мышцы у пациентов с тригеминальной невралгией является обоснованной, эффективной и способствует снижению частоты приступов, интенсивности болевого пароксизма, уменьшению дозы карбамазепина.

7. Терапия с использованием антагониста NMDA-рецепторов амантадина при посттравматической нейропатии тройничного нерва, позволяющая воздействовать на центральные механизмы боли, показала свою эффективность в виде уменьшения выраженности и интенсивности спонтанной жгучей боли в остром периоде заболевания, снижения выраженности симптомов гипералгезии у пациентов с хронической болью.

8. Терапия миофасциальной орофациальной боли включает воздействие на периферические факторы методами ботулинотерапии и шинотерапии. В дальнейшем, при появлении признаков центральной сенситизации необходимо назначение препаратов из группы антидепрессантов. Локальные инъекции ботулотоксина типа А в жевательные мышцы обеспечивают миорелаксирующий и противоболевой эффект, что также является частью патогенетической терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинический осмотр пациентов с орофациальной болью необходимо начинать с обязательного уточнения особенностей дебюта заболевания, факта проведения манипуляций в области лица и полости рта, динамики клинических симптомов.

2. При осмотре пациента с орофациальной болью необходимо проводить тщательную клиническую диагностику для оценки характера спонтанной и наличия вызванной боли, сопровождающих симптомов.

3. Целесообразно проводить клиническую диагностику чувствительных нарушений, по предложенному нами, комплексному клиническому опроснику оценки соматосенсорного дефицита орофациальной области. Это позволит определить топический уровень поражения в тригеминальной системе.

4. При наличии признаков нейропатии нижнего альвеолярного нерва рекомендовано проведение исследования мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва.

5. При осмотре пациента с тригеминальной невралгией необходимо выявлять наличие фоновой боли, вегетативного сопровождения приступов, оценивать длительность болевых пароксизмов. Это важно для прогнозирования и выбора оптимальной стратегии и тактики последующего лечения.

6. При клиническом исследовании пациентов с миофасциальными орофациальными болями необходимо выявлять наличие признаков невропатической боли и центральной сенситизации. С этой целью рекомендовано использовать диагностические опросники невропатической боли – DN4 и PainDetect, исследовать признаки вызванной боли - кожной аллодинии и вторичной гипералгезии. При составлении плана лечения пациентов с миофасциальной орофациальной болью и признаками центральной сенситизации необходимо оказывать дифференцированное воздействие как на периферические (стоматологическая терапия, направленная на восстановление анатомических

структур, обеспечивающих полноценное жевание), так и центральные (назначение антидепрессанта) факторы патогенеза.

7. Рекомендовано использовать локальные инъекции ботулотоксина типа А при нейрогенных (тригеминальная невралгия) и миогенных орофациальных болях с целью воздействия на периферические факторы патогенеза, а также с обезболивающей целью. Амантадин (ПК-мерц) использовать у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва для воздействия на центральные факторы, облегчения симптомов спонтанной (жгучей) и вызванной (аллодиния) видов боли.

8. Для лечения пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва необходимо междисциплинарное взаимодействие (стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, косметологи, пластические хирурги) для выявления и, по возможности, устранения травмирующего фактора.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АО - атипичная одонталгия
- БТА - ботулинический токсина типа А
- ВАШ- визуальная аналоговая шкала
- ВНЧР - височно-нижнечелюстные расстройства
- ВНЧС - височно-нижнечелюстной сустав
- ВТН - вторичная тригеминальная невралгия
- ДВНЧС - дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
- ES-1 - длительность раннего периода экстероцептивной супрессии
- ES-2 - длительность позднего периода экстероцептивной супрессии
- ИН - имплантация нитей
- ИО - интраоральная
- ИТН - идиопатическая тригеминальная невралгия
- КБЗ - карбамазепин
- КИП - контурная инъекционная пластика
- КТН - классическая тригеминальная невралгия
- ЛП - латентный период
- ЛТ - личностная тревожность
- МВД - микроваскулярная декомпрессия
- МОФБ - миофасциальная орофациальная боль
- МР НГН - мигательный рефлекс со стимуляцией надглазничного нерва
- МР ПН - мигательный рефлекс со стимуляцией подбородочного нерва
- МТП - миофасциальные триггерные пункты
- НБ - нейропатическая боль
- НВК - нейроваскулярный конфликт
- НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
- ОКЗ - окскарбамазепин
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ОФБ - орофациальная боль

ОШ - окклюзионные шины

ПБЯ - парабрахиальное ядро

ПНТН - посттравматическая нейропатия тройничного нерва

ПС - периферическая сенситизация

РТ- реактивная тревожность

ТВП - тригеминальные вызванные потенциалы

ТН - тригеминальная невралгия

ТТ - триггерные точки

ЦС - центральная сенситизация

ЦЯА - центральное ядро амигдалы

ЭМГ - электромиография

ЭО - экстраоральная

QST - количественное сенсорное тестирование

V1 - подразделение 1 ветви тройничного нерва

V2 - подразделение 2 ветви тройничного нерва

V2 - подразделение 3 ветви тройничного нерва

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Турбина, Л.Г. Нетригеминальные болевые синдромы лица и полости рта (некоторые аспекты патогенеза, клиника, диагностика, лечение): специальности 14.00.13 «Нервные болезни», 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Турбина Лидия Григорьевна; Российская медицинская академия последипломого образования. – Москва, 2000. – 48 с.
2. Тригеминальные боли: топическая диагностика, клинические проявления / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2017 - № 24 - С. 1750-1756.
3. Аведов, Ю.Б. Неврологические аспекты одонтогенных поражений системы тройничного нерва: специальности 14.00.21 «Стоматология», 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аведов Юрий Борисович; ФГОУ «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России». – Москва, 2009. – 21 с.
4. Еремина, Н.В. Одонтопатии: диагностика, клиника, терапия: специальности 14.01.14 «Стоматология», 19.00.04 «Медицинская психология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Еремина Наталья Вячеславовна; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства. – Москва, 2012. – 24 с.
5. Грачева, О.В. Диагностика и лечение осложнений дентальной имплантации, связанных с нарушением функции нижнего альвеолярного нерва: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Грачева Ольга Валерьевна; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России. – Москва, 2011. – 23 с.

6. Торопина, Г.Г. Вызванные потенциалы / Г.Г. Торопина. – Москва: МЕДпресс-информ. – 2019. – С. 213-219.
7. Рыбаков, А.С. Особенности центральных механизмов афферентации при тригеминальной невралгии: специальности 14.00.16 «Патологическая физиология», 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рыбаков Антон Станиславович; ГУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патологической физиологии РАМН». – Москва, 2007. – 21 с.
8. Осложнения в практике врача эстетической медицины. Часть 8. Нейропатии после контурной инъекционной пластики / Е.А. Иванова, Л.Р. Мингазова, Е.И. Карпова, М.И. Сойхер // *Метаморфозы*. – 2019. – № 28. – С. 48-57.
9. Мингазова, Л.Р. Релатокс: опыт применения при болевых и сенсорных нарушениях в области лица / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова // *Метаморфозы*. – 2016. – № 14. – С. 90-94.
10. Ятрогенная нейропатия периферических ветвей тройничного нерва / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, Е.И. Карпова, М.И. Сойхер // *Метаморфозы*. – 2020. – № 29. – С. 2-14.
11. Осложнения в виде нейропатических расстройств в области лица после контурной инъекционной пластики / Л.Р. Мингазова, Е.И. Карпова, О.Р. Орлова, [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2014. – № 3. – С. 52-55.
12. Мингазова, Л.Р. Антагонист рецепторов NMDA амантадин (ПК-мерц) в терапии нейропатической орофациальной боли / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, М.И. Сойхер // *Медицинский алфавит*. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 7-12.
13. Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс) / О.Р. Орлова, М.И. Сойхер, Л.Р. Мингазова, [и др.] // *Нервно-мышечные болезни*. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 12-20.
14. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / О.Р. Орлова, З.Н. Коновалова, Л.Р. Мингазова, [и др.] // *Русский медицинский журнал*. – 2017. – № 24. – С. 1760-1764.

15. Возможности противоболевого действия ботулинотерапии в клинической практике / О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Терапия. – 2018. – № 7-8. – С. 52-55.
16. Сравнительное проспективное исследование эффективности и безопасности российского препарата ботулинического токсина типа А Релатокса с целью коррекции гипертонуса жевательных мышц у пациента с миофасциальным болевым синдромом / М.И. Сойхер, О.Р. Орлова, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – №23. – С.180-184.
17. Стандарт проведения ботулинотерапии с целью купирования миогенного синдрома в комплексном плане стоматологического лечения / М.И. Сойхер, О.Р. Орлова, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2 – № 8. – Стоматология. – С. 33-37.
18. Мингазова, Л.Р. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание / Л.Р. Мингазова; под редакцией С.Л. Тимербаевой. – Москва: Практическая медицина, 2014. – 416 с. – ISBN 978-5-98811-312-6. – Текст: непосредственный.
19. Инфракрасная термография и электромиография в диагностике и лечения миогенного болевого феномена области лица / А.Л. Ураков, М.И. Сойхер, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 1. – С. 6-11.
20. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций / О.Р. Орлова, М.А. Акулов, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2014. – Т. 78. – № 6. – С. 50-54.
21. Лицевая боль / К.А. Махинов, А.Н. Баринов, Л.Р. Мингазова, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2015. – № 7. – С.79-88.
22. Междисциплинарная неврология. Руководство для врачей / О.Р. Орлова, Л.Р. Мингазова; под редакцией Ал.Б. Данилова, Ан.Б. Данилова. – Москва: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. – 384. – ISBN 978-5-6042468-8-7. – Текст: непосредственный.

23. Мингазова, Л.Р. Орофациальная боль / Л.Р. Мингазова, Н.М. Воеводина, А.Н. Баринов // Opinion Leader. Неврология. – 2020. – Т. 12. – № 41. – С.58-66.
24. Мингазова, Л.Р. ПК-мерц (Амантадин) в купировании обострений невралгии языкоглоточного нерва / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, В.Г. Быченко // Российский журнал боли. – 2013. – Т. 1. - № 38. – С. 54-55.
25. Эффективность ботулинотерапии при тригеминальной невралгии / Л.Р. Мингазова, О.Р. Орлова, М.И. Сойхер, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 6. – С. 1-6.
26. Михеев, В.В. Стоматоневрология / В. В. Михеев, Л. Р. Рубин. – Москва: Медицина, 1966. - 264 с. – Текст: непосредственный
27. Карлов, В.А. Проблема лицевой боли: классификация и терминология / В.А. Карлов, О.Н. Савицкая // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1990. – № 4. – С. 3-9.
28. Карлов, В.А. Неврология лица / В.А. Карлов. – Москва: «Медицина», 1991. – 288с.: ил.; ISBN 5-225-01187-X. – Текст: непосредственный.
29. Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения / О.С. Давыдов // – Лечащий врач. - 2017. – № 5. - С. 6-11.
30. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, М.В. Чурюканов, [и др.] // Российский журнал боли. – 2020. - 18(4). – С. 5–7.
31. Ноципластическая боль - новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? / М.Л. Кукушкин, Н.Н. Яхно, М.В. Чурюканов, [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. - № 2. - С. 269-270.
32. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли / О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. - № 4. - С. 5-41.
33. Григорян, Ю.А. Нейрогенные лицевые боли (патогенез, диагностика и микрохирургия): специальность 14.00.28 «Нейрохирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Григорян

Юрий Алексеевич; Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН. – Москва, 1994. – 40 с.

34. Рзаев, Д.А. Дифференцированное хирургическое лечение лицевой боли: специальности 14.01.18 «Нейрохирургия», 19.00.02 «Психофизиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рзаев Джамиль Афет оглы; ГБУЗ ГМ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». – Москва, 2018. – 39 с.

35. Пошатаев, В.К. Классическая невралгия тройничного нерва в нейрохирургической клинике (диагностика, хирургическое лечение и прогноз): специальность 3.1.10 «Нейрохирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пошатаев Владимир Кириллович; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России. – Москва, 2022. – 40 с.

36. Шиманский, В.Н. Вазкулярная декомпрессия при невралгии тройничного нерва, гемифациальном спазме, невралгии языкоглоточного нерва / В.Н. Шиманский, А.Н. Коновалов, В.К. Пошатаев. – Москва: «ИП Т.А.Алексеева», 2017. – 92 с. – ISBN 978-5-905221-17-0. – Текст: непосредственный.

37. Рецидивы классической невралгии тройничного нерва после вазкулярной декомпрессии: анализ причин и особенности клинической картины / В.К. Пошатаев, В.Н. Шиманский, С.В. Тяншин, К.В. Шевченко // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – Т. 15. – № 12. – С. 951–958.

38. Орлова, О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Орлова Ольга Ратмировна. – Москва, 2000. – 43 с.

39. Пирадов, М.А. Неврологические орофациальные заболевания и синдромы. Руководство для врачей. / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова. – Москва: ГЕОТАР-медиа, 2022. – 216 с. – ISBN 978-5-9704-7157-9. – Текст: непосредственный.

40. Штанг, О.М. Комплексное дифференцированное лечение лицевых болей.: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Штанг Ольга Михайловна; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». – Москва, 2007. – 27 с.
41. Игонькина, С.И. Патогенетические механизмы и коррекция центральной невропатической боли: специальность 14.00.16 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Игонькина Светлана Ивановна; УРАМН Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН. – Москва, 2009. – 48 с.
42. Методология исследования мигательного рефлекса и его нормативные параметры / Л.А. Медведева, А.В. Сыровегин, Г.Н. Авакян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. – 2011. – № 1. – С. 62-67.
43. Заякин, Я.А. Влияние сагиттальной плоскостной остеотомии нижней челюсти на функцию нижнего альвеолярного нерва у пациентов с сочетанными деформациями челюстей: специальности 14.01.14 «Стоматология», 14.01.17 «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Заякин Ярослав Алексеевич; ФГБУ "ЦНИИС и ЧЛХ" Минздрава России. – Москва, 2014. – 27 с.
44. Саксонова, Е.В. Функциональная асимметрия нейрон-моторного аппарата лица при невропатии лицевого нерва и методы ее коррекции: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Саксонова Елена Владимировна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. - Москва, 2013. - 24 с.
45. Баринов, А.Н. Клинические проявления, патогенез и лечение болевого синдрома при дистальной симметричной сенсомоторной диабетической полинейропатии: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баринов Алексей Николаевич; Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2002. – 22 с.



46. Латышева, Н.В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью: специальность 14.00.11 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Латышева Нина Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2020. – 25 с.
47. Мингазова, Л.Р. Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мингазова Лениза Рифкатовна; Московская Медицинская Академия имен И.М. Сеченова. – Москва, 2005. – 23 с.
48. Страчунская, Е.Я. Головная боль напряжения (клинико-психофизиологический анализ и терапия): специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Страчунская Елена Яковлевна; ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Смоленск, 1996. – 24 с.
49. Международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия. – Альманах клинической медицины. – 2022. - № 50 (Приложение). – 82 с. – <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-005>.
50. Полиневропатия тонких волокон / С.В. Копишинская, Д. Лаурия, А.В. Густов, М.А. Радюк // Клиническая медицина. – 2015. – № 1. – С. 18-22.
51. Туровская, Е.Ф. Неврогенные механизмы в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом: специальности 14.01.11 «Нервные болезни», 14.01.22 «Ревматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Туровская Екатерина Федоровна; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. – Москва, 2015. – 22 с.
52. Сойхер, М.Г. Разработка и обоснование выбора методов диагностики и лечения при реабилитации пациентов дисфункциональными состояниями

челюстно-лицевой области: специальность 3.1.7 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сойхер Михаил Григорьевич; ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Саратов, 2022. – 48 с.

53. Jaaskelainen, S.K. The blink reflex with stimulation of the mental nerve. Methodology, reference values, and some clinical vignettes / S.K. Jaaskelainen // *Acta Neurol Stand.* – 1995. – Vol. 91. – P. 477-482.

54. Jaaskelainen, S. K. The mental nerve blink reflex in the diagnosis of lesions of the inferior alveolar nerve following orthognathic sureerv of the mandible / S.K. Jaaskelainen, J.K. Peltola, R. Lehtinen // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1996. – № 34. – P. 87-95.

55. Differences of blink-reflex abnormalities in patients suffering from idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia / I. Mikula, Z. Trkanjec, R. Negovetić, [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2005. – Vol. 117. – P. 11–12.

56. Diagnostic value of some less frequently considered blink reflex parameters in idiopathic trigeminal neuralgia / I. Mikula, S. Miřkov, V. Šerić, J. Bošnjak // *Wien Klin Wochenschr.* – 2011. – Vol. 123. – P. 646–649.

57. Aurora, S.K. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, rando- mized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S.K. Aurora, D.W. Dodick, C.C. Turkel // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – № 7. – P.793–803.

58. Diener, H.C. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, rando- mized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial / H.C. Diener, D.W. Dodick, S.K. Aurora // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – № 7. – P. 804–814.

59. Beneficial effects of Botulinum Toxin Type A in trigeminal neuralgia / C. Zuniga, S. Diaz, F. Piedimonte, F. Micheli // *Arq Neuropsiquiatr.* –2008. – Vol. 66. - № 3A. – P. 500–503.

60. Botulinum toxin as monotherapy in symptomatic trigeminal neuralgia / H.M. Lunde, O. Torkildsen, L. Bo, [et al.] // *Headache*. – 2016. – Vol. 56. – № 6. – P. 1035–1039.
61. Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect / S. Wu, Y.L.H. Zhang, Y.C.C. Wu, [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2019. – Vol. 12. – P. 2177–2186.
62. Mingazova, L. Facial Nerve Palsy. A Practitioners Guide / L. Mingazova, E. Karpova, O. Orlova, A. Artemenko; Edited by P. Sanchette, K. Sachdeva, R. Rajeshwari. – 2022. – P. 25-46. – ISBN 978-183969-159-1
63. Acute isolated trigeminal neuropathy following calcium hydroxylapatite-based soft tissue filler injection: A case report / L. Mingazova, E. Karpova, S. Murakov, [et al.] // *J. Cosmet Dermatol*. – 2021. – P. 1–7.
64. Facial Pain: A Comprehensive Review and Proposal for a Pragmatic Diagnostic Approach / L. Van Deun, M. de Witte, T. Goessens, [et al.] // *European Neurology*. – 2020. – № 83. – P. 5–16.
65. Macfarlane, T.V. Self-reported facial pain in UK biobank study: prevalence and associated factors / T.V. Macfarlane, M. Beasley, G.J. Macfarlane // *J Oral Maxillofac Res*. – 2014. – Vol. 5. – № 3. – e2.
66. Kohlmann, T. Epidemiology of orofacial pain / T. Kohlmann // *Schmerz*. – 2002. – Vol. 16. – № 5. – P. 339- 345.
67. Riley, JL. 3rd. Orofacial pain: racial and sex differences among older adults / JL. 3rd Riley, GH. Gilbert, MW. Heft // *Public Health Dent*. – 2002. – Vol. 62. – № 3. – P. 132-139.
68. Svensson, P. Assessment of risk factors for orofacial pain and recent developments in classification: implications for management / P. Svensson, A. Kumar // *Oral Rehabil*. – 2016. - Vol. 43. – № 12. – P. 977–989.
69. Svensson, P. Classification: the key to understanding facial pain / P. Svensson, A. May // *Cephalalgia*. – 2017. - Vol. 37. – № 7. – P. 609–612.

70. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. – Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 1–211.
71. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). – Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40. – № 2. – P. 129–221.
72. Hillerup, S. Iatrogenic injury to oral branches of the trigeminal nerve: records of 449 cases / S. Hillerup // *Clinical Oral Investigations*. – 2007. – Vol. 11. – № 2. – P. 133–142.
73. Hillerup, S. Nerve injury caused by mandibular block analgesia / S. Hillerup, R. Jensen // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2006. – 35(5). – P. 437-443.
74. De Leeuw, R. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. 5th ed. / R. De Leeuw, G.D. Klasser. – Chicago, IL: Quintessence Publishing, 2013. – 301p.
75. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and orofacial pain special interest group / E. Schiffman, R. Ohrbach, E. Truelove, [et al.] // *J Oral Facial Pain Headache*. – 2014. - № 1. – P. 1–27.
76. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain / R. Benoliel, P. Svensson, S. Evers, [et al.] // *Pain*. – 2019. – 160(1). – P. 60–68.
77. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the international RDC/ TMD Consortium Network and orofacial pain special interest group / E. Schulman, R. Ohrbach, E. Truelove, [et al.] // *J Oral Facial Pain Headache*. – 2014. - 28(1). – P. 6–27.
78. Sessle, B.J. Orofacial pain / B.J. Sessle. – Washington, DC: IASP Press, 2014.
79. Snider, W.D. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors / W.D. Snider, S.B. McMahon // *Neuron*. – 1998. – № 20. – P. 629-632.
80. Adams, R.D. Principles of Neurology / R.D. Adams, M. Victor. – NY: Mc Graw-Hill Inc, 1993.

81. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain / P.V. Rasmussen, S.H. Sindrup, T.S. Jensen, [et al.] // *Pain*. – 2004. - № 110. – P. 461 – 469.
82. Wolf, C.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management / C.J. Wolf, R.J. Mannion // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1959-1964.
83. Julius, D. Molecular mechanisms of nociception / D. Julius, A.I. Basbaum // *Nature*. – 2001. - № 413. – P. 203-210
84. Woolf, C.J. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity / C.J. Woolf // *Nature*. – 1983. - № 306. – P. 686-688.
85. Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain / S.G. Waxman, T.R. Cummins, S. Dib-Hajj, [et al.] // *Muscle Nerve*. – 1999. - № 22. – P. 1177- 1187.
86. Chiang, C.Y. Central sensitization in medullary dorsal horn involves gap junctions and hemichannels / C.Y. Chiang, Z. Li, J.O. Dostrovsky, B.J. Sessle // *Neuroreport*. – 2010. - № 21. – P. 233-237.
87. Hart, R.P. Chronic pain and neuropsychological functioning / R.P. Hart, M.F. Martelli, N.D. Zasler // *Neuropsychol Rev*. – 2000. – Vol. 10. – P. 131–149.
88. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory / R. Neblett, M. Hartzell, T. Mayer, [et al.] // *Pain Practice*. – 2017. – Vol. 17. – P. 166-175.
89. Woolf, C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain / C.J. Woolf // *Pain*. – 2011. - № 152. – P. 2-15.
90. Central sensitization in patients with non-cardiac chest pain: a clinical experimental study / A.M. Drewes, J. Pedersen, H. Reddy, [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2006. - Vol. 41. – P. 640-649.
91. Filatova, E. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multimethod study / E. Filatova, N. Latysheva, A. Kurenkov // *J Headache pain*. – 2008. - № 9. – P. 295-300.
92. Woolf, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management / C.J. Woolf // *Ann Intern Med*. – 2004. - № 104. – P. 441-451.

93. Yunus, M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes / M.B. Yunus // *Semin Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 36(6). – P. 339–356.
94. Yunus, M.B. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology / M.B. Yunus // *Current Rheumatology Reviews.* – 2015. – Vol. 11(2). – P. 70–85.
95. Ellrich, J. The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions / J. Ellrich, H.C. Hopf // *Electroencephogr Clin Neurophysiol.* – 1996. – Vol. 101. – P. 349–354.
96. Wolf, C.J. Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanisms, and management / C.J. Wolf, R.J. Mannion // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1959-1964.
97. Asbury, A.K. Pain due to peripheral nerve damage a hypotesis / A.K. Asbury, H.L. Fields // *Neurology.* – 1984. - Vol. 34. – P. 1587- 1590.
98. Maarbjerg, S. The changing face of trigeminal neuralgia - A narrative review / S. Maarbjerg, R. Benoliel // *Headache.* – 2021. - № 61. – P. 817–837.
99. Panchagnula, S. Familial trigeminal neuralgia cases implicate genetic factors in disease pathogenesis / S. Panchagnula, A.K. Sularz, K.T. Kahle // *JAMA Neurol.* – 2019. - № 76. – P. 9-10.
100. Familial trigeminal neuralgia - a systematic clinical study with a genomic screen of the neuronal electrogenisome / G. Di Stefano, J.H. Yuan, G. Cruccu, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2020. - № 40. – P. 767-777.
101. Familial classic trigeminal neuralgia / B. Fernandez Rodriguez, C. Simonet, D.M. Cerdan, [et al.] // *Neurologia (Barcelona, Spain).* – 2019. – № 34. – P. 229-233.
102. Smyth, P. Familial trigeminal neuralgia: case reports and review of the literature / P. Smyth, G. Greenough, E. Stommel // *Headache.* – 2003. – № 43. – P. 910-915.
103. Cui, W. The serotonin transporter gene polymorphism is associated with the susceptibility and the pain severity in idiopathic trigeminal neuralgia patients / W. Cui, X. Yu, H. Zhang // *J Headache Pain.* – 2014. – Vol. 15. – P. 42.

104. A novel gain-of-function Nav1.7 mutation in a carbamazepine- responsive patient with adult-onset painful peripheral neuropathy / T. Adi, M. Estacion, B.R. Schulman, [et al.] // *Mol Pain*. – 2018. – 14. – 1744806918815007.
105. Evaluation of circulating microRNA expression in patients with trigeminal neuralgia: an observational study / X. Li, D. Wang, J. Zhou, [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. - e22972.
106. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats / M. Liu, J. Zhong, L. Xia, [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2019. – № 129. – P. 955-962.
107. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia / S.R. Siqueira, B. Alves, H.M. Malpartida, [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – № 164. – P. 573-577.
108. A gain-of-function mutation in Nav1.6 in a case of trigeminal neuralgia / B.S. Tanaka, P. Zhao, F.B. Dib-Hajj, [et al.] // *Mol Med*. – 2016. – № 22. – P. 338-348.
109. Trigeminal neuralgia a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients / S. Maarbjerg, A. Gozalov, J. Olesen, L. Bendtsen // *Headache*. – 2014. - № 54. – P. 1574-1582.
110. Lewis, D.W. The “other” primary headaches in children and adolescents / D.W. Lewis, Y.F. Gozzo, M.T. Avner // *Pediatr Neurol*. – 2005. - № 33. – P. 303-313.
111. Ariai, M.S. Outcomes after microvascular decompression for patients with trigeminal neuralgia and suspected multiple sclerosis / M.S. Ariai, G.W. Mallory, B.E. Pollock // *World Neurosurg*. – 2014. - № 81. – P. 599-603.
112. Bullitt, E. Intracranial tumors in patients with facial pain / E. Bullitt, J.M. Tew, J. Boyd // *Neurosurg*. – 1986. - № 64. – P. 865-871.
113. Moazzam, A.A. Patients appearing to dental professionals with orofacial pain arising from intracranial tumors: a literature review / A.A. Moazzam, M. Habibian // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. – 2012. – № 114. – P. 749-755.
114. Evaluation of fifth nerve dysfunction in 136 patients with middle and posterior cranial fossae tumors / A. Puca, M. Meglio, R. Vari, [et al.] // *Eur Neurol*. – 1995. – № 35. – P. 33-37.

115. Clinical features and long-term surgical outcomes in 39 patients with tumor-related trigeminal neuralgia compared with 360 patients with idiopathic trigeminal neuralgia / Y. Wei, W. Zhao, C. Pu, [et al.] // *Br J Neurosurg.* – 2017. – № 31. – P. 101-106.
116. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies / G. Gronseth, G. Cruccu, J. Alksne, [et al.] // *Neurology.* – 2008. – № 71. – P. 1183-1190.
117. Association between neurovascular contact and clinical characteristics in classical trigeminal neuralgia: a prospective clinical study using 3.0 Tesla MRI / S. Maarbjerg, F. Wolfram, A. Gozalov, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2015. – № 35. – P. 1077-1084.
118. Magown, P. In reply: the spectrum of trigeminal neuralgia without neurovascular compression / P. Magown, A.L. Ko, K.J. Burchiel // *Neurosurgery.* – 2019. – № 85. – P. 800-801.
119. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment / M. Haanpää, N. Attal, M. Backonja, [et al.] // *Pain.* – 2011. – № 152. – P. 14-27.
120. Microstructural alterations in trigeminal neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict / J. Lutz, N. Thon, R. Stahl, [et al.] // *J Neurosurg.* – 2016. - № 124. – P. 823-830.
121. Fromm, G.H. Pretrigeminal neuralgia / G.H. Fromm, S.B. Graff-Radford, C.F. Terrence, W.H. Sweet // *Neurology.* – 1990. - № 40. – P. 1493-1495.
122. Katusic, S. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945– 1984 / S. Katusic, C.M. Beard, E. Bergstralh, L.T. Kurland // *Ann Neurol.* – 1990. - № 27. – P. 89-95.
123. Rasmussen, P. Facial pain I. A prospective survey of 1052 patients with a view of: definition, delimitation, classification, general data, genetic factors, and previous diseases / P. Rasmussen // *Acta Neurochir (Wien).* – 1990. - № 107. – P. 112-120.



124. Rushton, J.G. Trigeminal neuralgia; special considerations of nonsurgical treatment / J.G. Rushton, H.N. Macdonald // *J Am Med Assoc.* – 1957. - № 165. – P. 437-440.
125. Trigeminal neuralgia (part I): revisiting the clinical phenotype / Y. Haviv, J. Khan, A. Zini, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2016. - № 36. – P. 730-746.
126. Maarbjerg, S. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes / S. Maarbjerg, A. Gozalov, J. Olesen, L. Bendtsen // *Headache.* – 2014. - № 54. – P. 1173-1183.
127. Comparison of clinical symptoms and magnetic resonance angiographic (MRA) results in patients with trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain. Medium-term outcome after microvascular decompression of cases with positive MRA findings / A. Kuncz, E. Vörös, P. Barzó, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2006. - № 26. – P. 266-276.
128. Tacconi, L. Bilateral trigeminal neuralgia: a therapeutic dilemma / L. Tacconi, JB. Miles // *Br J Neurosurg.* – 2000. - № 14. – P. 33-39.
129. Tan, C.Y. Clinical characteristics, pain, and quality of life experiences of trigeminal neuralgia in a multiethnic Asian cohort / C.Y. Tan, N. Shahrizaila, K.J. Goh // *J Oral Facial Pain Headache.* – 2017. – Vol. 31. – P. 15-20.
130. Benoliel, R. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria / R. Benoliel, Y. Zadik, E. Eliav, Y. Sharav // *J Orofac Pain.* – 2012. – Vol. 26. – P. 49-58.
131. Siqueira, S.R. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery / S.R. Siqueira, M.J. Teixeira, J.T. Siqueira // *Eur J Dent.* – 2009. – Vol. 3. – P. 207-212.
132. Rasmussen, P. Facial pain II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: character of the attacks, onset, course, and character of pain / P. Rasmussen // *Acta Neurochir (Wien).* – 1990. – Vol. 107. – P. 121-128.
133. Diagnosis and neurosurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: clinical findings and 3-D visualization of neurovascular compression in 19 consecutive patients

/ C. Gaul, P. Hastreiter, A. Duncker, R. Naraghi // *J Headache Pain.* – 2011. – Vol. 12. – P. 527-534.

134. Psychological evaluation and cope with trigeminal neuralgia and temporomandibular disorder / A.R. Castro, S.R. Siqueira, D.M. Perissinotti, J.T. Siqueira // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2008. – Vol. 66. – P. 716-719.

135. A research on quality of life score (QOLS) of patients with trigeminal neuralgia (TN) / Y. Luo, M. He, C. Li, H. Yang // *J Infect Public Health.* – 2019. – Vol. 12. – P. 690-694.

136. Electromyographical differentiation between the acoustic blink and startle reflex – implications for studies investigating startle behavior / U. Meincke, D. Mörth, T. Voß, E. Gouzoulis-Mayfrank // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 252. – P. 141–145.

137. Nurmikko, T.J. Trigeminal neuralgia–pathophysiology, diagnosis and current treatment / T.J. Nurmikko, P.R. Eldridge // *Br J Anaesth.* – 2001. – Vol. 87. – P. 117-132.

138. Trigeminal neuralgia (part II): factors affecting early pharmacotherapeutic outcome / R. Benoliel, A. Zini, J. Khan, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36. – P. 747-759.

139. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia / M. Obermann, M.S. Yoon, K. Sensen, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 174-181.

140. Prognostic nomogram for microvascular decompression-treated trigeminal neuralgia / W.B. Zhang, Y.Y. Zeng, B.W. Chang, [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2021. – Vol. 44. – P. 571-577.

141. Metastatic renal cell carcinoma mimicking trigeminal schwannoma in a patient presenting with trigeminal neuralgia / A. Wang, G. Kleinman, R. Murali, [et al.] // *J Neurol Surg Rep.* – 2015. – Vol. 76. – P. 282-286.

142. Benoliel, R. Trigeminal neuralgia with lacrimation or SUNCT syndrome? / R. Benoliel, Y. Sharav // *Cephalalgia.* – 1998. – Vol. 18. – P. 85-90.

143. Simms, H.N. The importance of autonomic symptoms in trigeminal neuralgia. Clinical article / H.N. Simms, C.R. Honey // *J Neurosurg.* – 2011. – Vol. 115. – P. 210-

216.

144. Trigeminal neuralgia. Clinical manifestations of first division involvement / O. Sjaastad, J.A. Pareja, E. Zukerman, [et al.] // *Headache*. – 1997. – Vol. 37. – P. 346-357.

145. Nurmikko, T.J. Neurogenic vasodilation in trigeminal neuralgia / T.J. Nurmikko, C.E. Haggett, J. Miles // *Proceedings of the 9th World Congress of Pain*. Seattle, WA: IASP Press, 2000. – P. 747-755.

146. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials / G. Cruccu, M. Leandri, G.D. Iannetti, [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56. – P. 1722-1726.

147. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes / C. Maier, R. Baron, T.R. Tölle, [et al.] // *Pain*. – 2010. – Vol. 150. – P. 439-450.

148. Facial sensibility of patients with trigeminal neuralgias / M. Siviero, F.K. Alvarez, M. Okada [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2011. – Vol. 113. – P. 268-271.

149. Sinay, V.J. Subclinical sensory abnormalities in trigeminal neuralgia / V.J. Sinay, L.H. Bonamico, A. Dubrovsky // *Cephalalgia*. – 2003. – Vol. 23. – P. 541-544.

150. Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia: a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain / S. Younis, S. Maarbjerg, M. Reimer, [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157. – P. 1407-1414.

151. Bendtsen, L. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia / L. Bendtsen, J.M. Zakrzewska, J. Abbott // *Eur J Neural*. – 2019. – Vol. 26. – № 6. – P. 831-849.

152. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression / S. Fujiwara, M. Sasaki, T. Wada [et al.] // *J Neuroimaging*. – 2011. – Vol. 21. – P. 102-108.

153. Loss of anisotropy in trigeminal neuralgia revealed by diffusion tensor imaging / C. Herweh, B. Kress, D. Rasche, [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68. – P. 776-778.

154. Structural abnormalities of the trigeminal root revealed by diffusion tensor imaging in patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression: a prospective, double-blind, controlled study / P.R. Leal, J.A. Roch, M. Hermier, [et al.] // *Pain*. – 2011. – Vol. 152. – P. 2357-2364.
156. Trigeminal neuralgia due to neurovascular compression: high-spatial-resolution diffusion- tensor imaging reveals microstructural neural changes / J. Lutz, J. Linn, J.H. Mehrkens, [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258. – P. 524-530.
157. Love, S. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression / S. Love, D.A. Hilton, H.B. Coakham // *Brain Pathol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 1-12.
158. Rappaport, Z.H. An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery / Z.H. Rappaport, R. Govrin-Lippmann, M. Devor // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1997. – Vol. 68. – P. 182-186.
159. Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program - a two-year prospective real-life study / T.B. Heinskou, S. Maarbjerg, F. Wolfram, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2019. – Vol. 20. – P. 23.
160. Zakrzewska, J.M. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia / J.M. Zakrzewska, P.N. Patsalos // *Pain*. – 2002. – Vol. 95. – P. 259-266.
161. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain / G. Di Stefano, S. La Cesa, A. Truini, G. Cruccu // *J Headache Pain.* – 2014. – Vol. 15. – P. 34.
162. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia / L. Bendtsen, J.M. Zakrzewska, T.B. Heinskou, [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 784-796.
163. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches

- using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP) / E. Besi, D.R. Boniface, R. Cregg, J.M. Zakrzewska // *J Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 563.
164. Zakrzewska, J.M. Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia / J.M. Zakrzewska, P.N. Patsalos // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1989. – Vol. 52. – P. 472-476.
165. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research / G. Cruccu, N.B. Finnerup, T.S. Jensen, [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87. – P. 220-228.
166. Efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis / M. Yuan, H-Y. Zhou, Z-L. Xiao, [et al.] // *Pain Pract.* – 2016. – Vol. 16. – P. 1083-1091.
167. Sindrup, S.H. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia / S.H. Sindrup, T.S. Jensen // *Clin J Pain.* – 2002. – Vol. 18. – P. 22-27.
168. Saarto, T. Antidepressants for neuropathic pain / T. Saarto, P.J. Wiffen // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – CD 005454.
169. Cognitive and sensorimotor function in participants being treated for trigeminal neuralgia pain / R.O. Coats, K.L. Crossley, N. Conlin, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21. – P. 91.
170. Turton, K. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility / K. Turton, J.A. Chaddock, K.R. Acharya // *Trends Biochem Sci.* – 2002. – Vol. 27. – P. 552-558.
171. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review / Y. Hu, X. Guan, L. Fan, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 72.
172. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? / H.S. Shehata, M.S. El-Tamawy, N.M. Shalaby, G. Ramzy // *J Headache Pain.* – 2013. – Vol. 14. – P. 92.
173. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia / E.J. Piovesan, H.G. Teive, P.A. Kowacs, [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1306-1308.

174. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C-J. Wu, Y-J. Lian, Y-K. Zheng, [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – P. 443-450.
175. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A / C. Zúñiga, F. Piedimonte, S. Díaz, F. Micheli // *Clinical Neuropharmacology*. – 2013. - Vol. 36, № 5. – P. 146-150.
176. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M.E. Morra, A. Elgebaly, A. Elmaraezy, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2016. – Vol. 17. – P. 63.
177. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis / G. Broggi, P. Ferroli, A. Franzini, [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2000. – Vol. 68. – P. 59-64.
178. Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008 / D.D. Wang, D. Ouyang, D.J. Englot, [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2013. – Vol. 20. – P. 1538-1545.
179. Assessment of pain control, quality of life, and predictors of success after gamma knife surgery for the treatment of trigeminal neuralgia / A. Jawahar, R. Wadhwa, C. Berk, [et al.] // *Neurosurg Focus*. – 2005. – Vol. 18. – P. 8.
180. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: outcomes and complications / A.R. Loescher, M. Radatz, A. Kemeny, J. Rowe // *Br J Neurosurg*. – 2012. – Vol. 26. – P. 45-52.
181. Patterns of pain-free response in 497 cases of classic trigeminal neuralgia treated with Gamma Knife surgery and followed up for least 1 year / C. Tuleasca, R. Carron, N. Resseguier, [et al.] // *J Neurosurg*. – 2012. – Vol. 117. - № 1. – P. 181-188.
182. Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution / C.F. Henson, H.W. Goldman, R.H. Rosenwasser, [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Vol. 63. – P. 82-90.

183. Lim, J.N.W. The Clinical Efficacy and Safety of Stereotactic Radiosurgery (Gamma Knife) in the Treatment of Trigeminal Neuralgia / J.N.W. Lim, L. Ayiku // National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.
184. Pollock, B.E. Comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery in patients with previously nonsurgically treated idiopathic trigeminal neuralgia / B.E. Pollock // *Neurosurg Focus.* – 2005. – Vol.18. – P. 6.
185. Recurrent or refractory trigeminal neuralgia after microvascular decompression, radiofrequency ablation, or radiosurgery / R.O. Sanchez-Mejia, M. Limbo, J.S. Cheng, [et al.] // *Neurosurg Focus.* – 2005. – Vol. 18. – P. 12.
186. Long-term outcome of high-dose gamma knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia / B. Young, A. Shivazad, R.J. Kryscio, [et al.] // *Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1166-1175.
187. Ilfeld, B.M. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence / B.M. Ilfeld // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 113. – P. 904-925.
188. Treatment outcomes in trigeminal neuralgia - a systematic review of domains, dimensions and measures / C.V. Nova, J.M. Zakrzewska, S.R. Baker, R.N. Riordain // *World Neurosurg X.* – 2020. – Vol. 6. - 100070.
189. Andersen, O.K. Facilitation of the human nociceptive reflex by stimulation of  $\alpha\beta$ -fibres in a secondary hyperalgesic area sustained by nociceptive input from the primary hyperalgesic area / O.K. Andersen, R.H. Gracely, L. Arendt-Nielsen // *Acta Physiol Scand.* – 1995. – Vol. 155. – P. 87–97.
190. Kraut, R. Management of patients with trigeminal nerve injuries after mandibular implant placement / R. Kraut, O. Chahal // *The Journal of the American Dental Association.* – 2002. – Vol. 133. – № 10. – P. 1351-1354.
191. Patients' perception of sensory disturbances of the mental nerve before and after implant surgery: a prospective study of 110 patients / D. Wismeijer, M. van Waas, J. Vermeeren, W. Kalk // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1997. – Vol. 35. - № 4. – P. 254-259.

192. Renton, T. Profiling of patients presenting with posttraumatic neuropathy of the trigeminal nerve / T. Renton, Z. Yilmaz // *Journal of Orofacial Pain.* - 2011. – Vol. 25. - № 4. – P. 333-344.
193. Treatment of injuries to the inferior alveolar nerve after endodontic procedures / K. Grotz, B. Al-Nawas, E. de Aguiar, [et al.] // *Clinical Oral Investigations.* – 1998. – Vol. 2. – № 2. – P. 73–76.
194. Bataineh, A. Sensory nerve impairment following mandibular third molar surgery / A. Bataineh // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2001. – Vol. 59. – № 9. – P. 1012-1017.
195. Carmichael, F. Incidence of nerve damage following third molar removal: A West of Scotland Oral Surgery Research Group Study / F. Carmichael, D. McGowan // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1992. – Vol. 30. – № 2. – P. 78-82.
196. Fielding, A. Lingual nerve paresthesia following third molar surgery / A. Fielding, D. Rachiele, G. Frazier // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* - 1997. – Vol. 84. – №4. – P. 345-348.
197. Renton, T. Managing iatrogenic trigeminal nerve injury: a case series and review of the literature / T. Renton, Z. Yilmaz // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2012. – Vol. 41. – № 5. – P. 629-637.
198. Haas, D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anaesthetic administration / D. Haas, D. Lennon // *Journal of the Canadian Dental Association.* – 1995. – Vol. 61. – № 4. – P. 319–330.
199. Krafft, T. Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia / T. Krafft, R. Hickel // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* – 1994. – Vol. 22. – № 5. – P. 294–296.
200. Harn, S. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anaesthesia / S. Harn, T. Durham // *Journal of the American Dental Association.* – 1990. – Vol. 121. – № 4. – P. 519–523.
201. Dao, T. Sensory disturbances associated with implant surgery / T. Dao, A. Mellor // *The International Journal of Prosthodontics.* – 1998. – Vol. 11. - № 5. – P. 462-469.



202. Mandibular canal-related parameters interpreted in panoramic images and CBCT of mandibular third molars as risk factors to predict sensory disturbances of the inferior alveolar nerve / L. Matzen, L. Petersen, L. Schropp, A. Wenzel // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2019. – Vol. 48. – № 8. – P. 1094-1101.
203. Rafael, B. Painful traumatic trigeminal neuropathy / B. Rafael, T. Sorin, E. Eli // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. – 2016. – Vol. 28. – P. 371–380.
204. Hillerup, S. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: Needle lesion or neurotoxicity? / S. Hillerup, R.H. Jensen, B.K. Ersboll // *J Am Dent Assoc*. – 2011. – Vol. 142. – P. 531–539.
205. Katagiri, A. Multi-dimensional role of the parabrachial nucleus in regulating painrelated affective disturbances in trigeminal neuropathic pain / A. Katagiri, T. Kato // *Journal of Oral Science*. – 2020. – Vol. 62. – №. 2. – P. 160-164.
206. Baad-Hansen, L. Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction / L. Baad-Hansen, R. Benoliel // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – №. 7. – P. 670–679.
207. Baad-Hansen, L. Atypical odontalgia – pathophysiology and clinical management / L. Baad-Hansen // *J Oral Rehabil*. – 2008. – Vol. 35. – P. 1–11.
208. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria / R. Benoliel, Y. Zadik, E. Eliav, Y. Sharav // *J Orofac Pain*. – 2012. – Vol. 26. – P. 49-58.
209. Quantitative sensory testing in trigeminal traumatic neuropathic pain and persistent idiopathic facial pain / S.R. Siqueira, M. Siviero, F.K. Alvarez, [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2013. – Vol. 71. – P. 174–179.
210. Seven-year follow-up of patients diagnosed with atypical odontalgia: A prospective study / M. Pigg, P. Svensson, M. Drangsholt, [et al.] // *J Orofac. Pain*. – 2013. – Vol. 27. – P. 151–164.
211. Posttraumatic trigeminal neuropathy. A study of 63 cases / M.A. Penarrocha, D. Penarrocha, J.V. Bagan, [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2012. – Vol. 17. – P. 297–300.

212. Frequency of nonodontogenic pain after endodontic therapy: A systematic review and meta-analysis / D.R. Nixdorf, E.J. Moana-Filho, A.S. Law, [et al.] // *J Endod.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1494–1498.
213. Marbach, J.J. Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part I: Evidence derived from pathophysiology and treatment / J.J. Marbach // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* – 1993. – Vol. 75. – P. 95–105.
214. Neurosensory changes in the infraorbital nerve following zygomatic fractures / R. Benoliel, R. Barenboim, E. Regev, [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005. – Vol. 99. – P. 657–665.
215. Salter, M.W. Deepening understanding of the neural substrates of chronic pain / M.W. Salter // *Brain.* – 2014. – Vol. 137. – P. 651–653.
216. Woolf, C.J. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain / C.J. Woolf, M.W. Salter // *Science.* – 2000. – Vol. 288. – P. 1765–1769.
217. Salter, M.W. Sublime microglia: Expanding roles for the guardians of the CNS / M.W. Salter, S. Beggs // *Cell.* – 2014. – Vol. 158. – P. 15–24.
218. Mogil, J.S. Pain genetics: Past, present and future / J.S. Mogil // *Trends Genet.* – 2012. – Vol. 28. – P. 258–266.
219. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation / S.K. Jaäskelaäinen, P. Lindholm, T. Valmunen, [et al.] // *Pain.* – 2014. – Vol. 155. – P. 2180–2187.
220. Nitzan-Luques, A. Genotype-selective phenotypic switch in primary afferent neurons contributes to neuropathic pain / A. Nitzan-Luques, M. Devor, M. Tal // *Pain.* – 2011. – Vol. 152. – P. 2413–2426.
221. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic orofacial pain conditions with implications for management / H. Forssell, S. Jaäskelaäinen, T. List, [et al.] // *Oral Rehabil.* – 2014. – Vol. 42. – P. 300–322.
222. Somatosensory sensitivity in patients with persistent idiopathic orofacial pain is associated with pain relief from hypnosis and relaxation / L. Baad-Hansen, R. Abrahamsen, R. Zachariae, [et al.] // *Clin J Pain.* – 2013. – Vol. 29. – P. 518–526.

223. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia – a controlled multi center quantitative sensory testing study / L. Baad-Hansen, M. Pigg, S.E. Ivanovic, [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – P. 1287–1294.
224. Prolonged gingival cold allodynia: A novel finding in patients with atypical odontalgia / J.G. Zagury, E. Eliav, G.M. Heir, [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2011. – Vol. 111. – P. 312–319.
225. List, T. Somatosensory abnormalities in atypical odontalgia: A case-control study / T. List, G. Leijon, P. Svensson // *Pain*. – 2008. – Vol. 139. – P. 333–341.
226. Diagnosis and treatment of persistent pain after trauma to the head and neck / R. Benoliel, E. Eliav, H. Elishoov, [et al.] // *J Oral Maxillofac Surg*. – 1994. – Vol. 52. – P. 1138–1147.
227. Benoliel, R. No sympathetic nerve sprouting in rat trigeminal ganglion following painful and non-painful infraorbital nerve neuropathy / R. Benoliel, E. Eliav, M. Tal // *Neurosci Lett*. – 2001. – Vol. 297. – P. 151–154.
228. Sympathetic nerve sprouting fails to occur in the trigeminal ganglion after peripheral nerve injury in the rat / U. Bongenhielm, F.M. Boissonade, A. Westermark, [et al.] // *Pain*. – 1999. – Vol. 82. – P. 283–288.
229. Sympathectomy does not affect the early ectopic discharge from myelinated fibers in ferret inferior alveolar nerve neuromas / U. Bongenhielm, J.M. Yates, K. Fried, [et al.] // *Neurosci Lett*. – 1998. – Vol. 245. – P. 89–92.
230. Tal, M. Ectopic discharge in injured nerves: Comparison of trigeminal and somatic afferents / M. Tal, M. Devor // *Brain Res*. – 1992. – Vol. 579. – P. 148–151.
231. Chairside intraoral qualitative somatosensory testing: Reliability and comparison between patients with atypical odontalgia and healthy controls / L. Baad-Hansen, M. Pigg, S.E. Ivanovic, [et al.] // *J Orofac Pain*. – 2013. – Vol. 27. – P. 165–170.
232. Towards a new taxonomy of idiopathic orofacial pain / A. Woda, S. Tubert-Jeannin, D. Bouhassira, [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 116. – P. 396–406.
233. Renton, T. Evaluation of trigeminal nerve injuries in relation to third molar surgery in a prospective patient cohort. Recommendations for prevention / T. Renton, Z. Yilmaz, K. Gaballah // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2012. – Vol. 41. – P. 1509–1518.

234. Comparison of clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia and temporomandibular disorders / L. Baad-Hansen, G. Leijon, P. Svensson, [et al.] // *J Orofac Pain.* – 2008. – Vol. 22. – P. 7–14.
235. A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias / I. Gilron, S.L. Booher, J.S. Rowan, [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 55. – P. 964–971.
236. Reports of perceptual distortion of the face are common in patients with different types of chronic orofacial pain / L.K. Dagsdottir, I. Skyt, L. Vase, [et al.] // *J Oral Rehabil.* – 2016. – Vol. 43. – P. 409–416.
237. Turp, J.C. Atypical odontalgia – a little known phantom pain / J.C. Turp // *Schmerz.* – 2001. – Vol. 15. – P. 59–64.
238. Matwychuk, M.J. Diagnostic challenges of neuropathic tooth pain / M.J. Matwychuk // *J Can Dent Assoc.* – 2004. – Vol. 70. – P. 542–546.
239. Painful traumatic trigeminal neuropathy: An open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment / Y. Haviv, Y. Zadik, Y. Sharav, [et al.] // *J Oral Facial Pain Headache.* – 2014. – Vol. 28. – P. 52–60.
240. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in orofacial pain conditions – a taskforce report / P. Svensson, L. Baad-Hansen, M. Pigg, [et al.] // *J Oral Rehabil.* – 2011. – Vol. 38. – P. 366–394.
241. Quantitative sensory testing in trigeminal nerve damage assessment / E. Eliav, R.H. Gracely, O. Nahlieli, [et al.] // *J Orofac Pain.* – 2004. – Vol. 18. – P. 339–344.
242. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury / S.K. Jaäskelaäinen, T. Teerijoki-Oksa, A. Virtanen, [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 1951–1957.
243. Aramideh, M. Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications / M. Aramideh, D.V. Ongerboer // *Muscle Nerve.* – 2002. – Vol. 26. – P. 14–30.
244. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia and matched healthy controls / L. Baad-Hansen, T. List, H. Kaube, [et al.] // *Exp Brain Res.* – 2006. – Vol. 172. – P. 498–506.

245. Brainstem reflex circuits revisited / G. Cruccu, G.D. Iannetti, J.J. Marx, [et al.] // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P. 386–394.
246. Ellrich, J. Brain stem reflexes: Probing human trigeminal nociception / J. Ellrich // *News Physiol Sci*. – 2000. – Vol. 15. – P. 94–97.
247. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex / H. Kaube, Z. Katsarava, T. Kaufer, [et al.] // *Clin Neurophysiol*. – 2000. – Vol. 111. – P. 413–416.
248. Thygesen, T.H. Sensory action potentials of the maxillary nerve: A methodologic study with clinical implications / T.H. Thygesen, L. Baad-Hansen, P. Svensson // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2009. – Vol. 67. – P. 537–542.
249. Intraoperative monitoring of the inferior alveolar nerve during mandibular sagittalsplit osteotomy / S.K. Jaäskelaäinen, T. Teerijoki-Oksa, K. Forssell, [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2000. – Vol. 23. – P. 368–375.
250. Early dexamethasone relieves trigeminal neuropathic pain / S.R. Han, S.P. Yeo, M.K. Lee, [et al.] // *J Dent Res*. – 2010. – Vol. 89. – P. 915–920.
251. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal / N.B. Finnerup, M. Otto, H.J. McQuay, [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 118. – P. 289–305.
252. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis / N.B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian, [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 162–173.
253. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo- controlled phenotype-stratified study / D.T. Demant, K. Lund, J. Vollert, [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – P. 2263–2273.
254. Eliav, E. Neuropathic orofacial pain mechanisms: Insights from human experimental studies. In: Sessle BJ (ed.) *Orofacial pain: Recent advances in assessment, management, and understanding of mechanisms* / E. Eliav, R. Benoliel. – Washington, DC: IASP Press, 2014. – P. 415–434.
255. Cruz-Almeida, Y. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanismbased pain management? / Y. Cruz-Almeida, R.B. Fillingim // *Pain Med*. – 2014. – Vol. 15. – P. 61–72.

256. Jaäskelaäinen, S.K. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain / S.K. Jaäskelaäinen, T. Teerijoki-Oksa, H. Forssell // *Pain*. – 2005. – Vol. 117. – P. 349–357.
257. Finnerup, N.B. Mechanisms of disease: Mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis / N.B. Finnerup, T.S. Jensen // *Nat Clin Pract Neurol*. – 2006. – Vol. 2. – P. 107–115.
258. Melis, M. Atypical odontalgia: A review of the literature / M. Melis, S.L. Lobo, C. Ceneviz, [et al.] // *Headache*. – 2003. – Vol. 43. – P. 1060–1074.
259. A classification of chronic pain for ICD-11 / R.D. Treede, W. Rief, A. Barke, [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156. – P. 1003–1007.
260. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes / R.D. Treede, T.S. Jensen, J.N. Campbell, [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – P. 1630–1635.
261. Persistent orofacial muscle pain / R. Benoliel, P. Svensson, G. Heir, [et al.] // *Oral Dis*. – 2011. – Vol. 17. – P. 23–41.
262. Comorbidity negatively influences the outcomes of diagnostic tests for musculoskeletal pain in the orofacial region / M. Koutris, C.M. Visscher, F. Lobbezoo, [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – P. 927–932.
263. Referred pain and sensations evoked by standardized palpation of the masseter muscle in healthy participants / M. Masuda, T. Iida, F.G. Exposto, [et al.] // *Oral Facial Pain Headache*. – 2018. – Vol. 32. – P. 159–166.
264. Comparison of the outcomes of dynamic/static tests and palpation tests in TMD-pain patients / M.A. Osiewicz, D. Manfredini, B.W. Loster, [et al.] // *Oral Rehabil*. – 2018. – Vol. 45. – P. 185–190.
265. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders / C.C. Peck, J.P. Goulet, F. Lobbezoo, [et al.] // *Oral Rehabil*. – 2014. – Vol. 41. – P. 2–23.
266. Macfarlane, T.V. Systematic review of population-based epidemiological studies of orofacial pain / T.V. Macfarlane, A.M. Glenny, H.V. Worthington // *J Dent*. – 2001. – Vol. 29. – P. 451–467.

267. Magnusson, T. A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age / T. Magnusson, I. Egermark, G.E. Carlsson // *J Orofac Pain.* – 2000. – Vol. 14. – P. 310–319.
268. Painful temporomandibular disorder: decade of discovery from OPPERA studies / G.D. Slade, R. Ohrbach, J.D. Greenspan, [et al.] // *J Dent Res.* – 2016. – Vol. 95. – P. 1084–1092.
269. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings / D. Manfredini, L. Guarda-Nardini, E. Winocur, [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2011. – Vol. 112. – P. 453–462.
270. Orofacial pain in the community: prevalence and associated impact / T.V. Macfarlane, A.S. Blinkhorn, R.M. Davies, [et al.] // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 2002. – Vol. 30. – № 1. – P. 52-60.
271. Bereiter, D. A. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain / D. A. Bereiter, K. Okamoto // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 97. – P. 251–284.
272. Estradiol replacement modifies c-fos expression at the spinomedullary junction evoked by temporomandibular joint stimulation in ovariectomized female rats / K. Okamoto, D. F. Bereiter, R. Thompson, [et al.] // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 156. – P. 729–736.
273. Quality of life and general health in patients with temporo-mandibular disorders / C.M.B.M. de Resende, A.C. de M. Alves, L.T. Coelho, [et al.] // *Braz Oral Res.* – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 116–121.
274. Factors related to oral health related quality of life in TMD patients / K. Rener-Sitar, A. Celebi, K. Mehuli, [et al.] // *Coll Antropol.* – 2013. – Vol. 37. – № 2. – P. 407–413.
275. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review / A.M. Chisnoiu, A.M. Picos, S. Popa, [et al.] // *Clujul Med.* – 2015. – Vol. 88. - № 4. – P. 473–478.

276. Pain, allodynia and serum serotonin level in orofacial pain of muscular origin / M. Ernberg, B. Hedenberg-Magnusson, P. Alstergren, [et al.] // *Journal of Orofacial Pain.* – 1999. – Vol.13. - № 1. – P. 19-23.
277. Somatosensory profiles of patients with chronic myogenic temporomandibular disorders in relation to their painDETECT score / C. Welte-Jzyk, D.B. Pfau, A. Hartmann, [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2018. - Vol.18. – P.138.
278. Guo, W. Long lasting pain hypersensitivity following ligation of the tendon of the masseter muscle in rats: A model of myogenic orofacial pain / W. Guo, H. Wang, S. Zou // *Molecular Pain.* – 2010. – Vol.6. – P. 40-44.
279. Greene, E.C. *The Anatomy of the Rat Philadelphia* / E.C. Greene. - The American Philosophical Society, 1935. – P. 2-64.
280. Rinchuse, D.J. Scoping review of systematic review Abstracts about temporomandibular disorders: comparison of search years 2004 and 2017 / D.J. Rinchuse, C.S. Greene // *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* – 2018. – Vol. 154. – P. 35–46.
281. Effectiveness of physical therapy in addition to occlusal splint in myogenic temporomandibular disorders: protocol of a randomised controlled trial / C. Incurvati, A. Romeo, A. Fabrizi, [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10. – P. 38-43.
282. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders / M. Wieckiewicz, K. Boening, P. Wiland, [et al.] // *Headache Pain.* – 2015. – Vol.16. – P. 106-110.
283. de Leeuw, R. *Temporomandibular Disorders* / de Leeuw R. - Orofacial Pain Guidelines for Assesment, Diagnosis and Management. The American Academy of Orofacial Pain. 4th ed. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing Co, Inc. – 2008. – 176 p.
284. Gangarosa, L. Pharmacologic management of TMD-MPDS / L. Gangarosa, P.E. Mahan // *Ear Nose Throat.* – 1982. – Vol.61 – P. 670–678.
285. Pharmacological therapy / J.M. Gregg, N.D.Z. Mohl, A. George, [et al.]. – *A Textbook of Occlusion.* Chicago, IL: Quintessence. – 1983. – P. 351–375.



286. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders / P.C. Song, J. Schwartz, A. Blitzer, [et al.] // *J. Oral Dis.* – 2007. – Vol. 13(3). – P. 253–260.
287. Simons, D.G. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Upper Half of Body / D.G. Simons, J.G. Travel, L.S. Simons. – Atlanta, GA: Lippincott Williams & Wilkins. – 1998.
288. Wenneberg, B. Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8-year follow-up / B. Wenneberg, S. Kopp, H.G. Gröndahl // *J. Craniomandibular Disorders.* – 1991. – Vol. 5(1). – P. 11–18.
289. El-Hakim, I.E. Temporomandibular joint (TMJ) response to intraarticular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats / I.E. El-Hakim, I.S. Abdel-Hamid, A. Bader // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2005. – Vol. 34. – № 3. – P. 305–310.
290. Li, X.D. An outcome analysis of two methods of intra-capsular injection of sodium hyaluronate for temporomandibular disorders / X.D. Li, Z.D. Shi, W.D. Tian // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2004. – Vol. 22. – № 2. – P. 135–137.
291. Manfredini, D. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature / D. Manfredini, F. Piccotti, L. Guarda-Nardini // *Cranio.* – 2010. – Vol. 28. – № 3. – P.166–176.
292. Graff-Radford, S.B. Regional myofascial pain syndrome and headache: principles of diagnosis and management / S.B. Graff-Radford // *Curr Pain Headache Rep.* – 2001. – Vol. 5. – № 4. – P. 376–381.
293. Silberstein, S.D. Preventive migraine treatment / S.D. Silberstein // *Neurol Clin.* – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 429–443.
294. Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles / A. Michelotti, G. Iodice, S. Vollaro, [et al.] // *J Am Dent Assoc.* – 2012. – Vol. 143. – P. 47–53.
295. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study / M. Ernberg, B.

- Hedenberg-Magnusson, T. List, P. Svensson // *Pain*. – 2011. – Vol. 152. – № 9. – P. 1988–1996.
296. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique / L. Guarda-Nardini, A. Stecco, C. Stecco, [et al.] // *Cranio*. – 2012. – Vol. 30. – № 2. – P. 95–102.
297. Song, P.C. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders / P.C. Song, J. Schwartz, A. Blitzler // *Oral Dis.* – 2007. – Vol. 13. – № 3. – P. 253–260
298. Tocaciu, S. Surgical management of recurrent TMJ dislocationa systematic review / S. Tocaciu, M.J. McCullough, G. Dimitroulis // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2019. – Vol. 23. – P. 35–45.
299. The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial / B.M. De Carli, A.K. Magro, B.N. Souza-Silva, [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology*. – 2016. – Vol. 159. – P. 120–123.
300. Tocaciu, S. Surgical management of recurrent TMJ dislocationa systematic review / S. Tocaciu, M.J. McCullough, G. Dimitroulis // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2019. – Vol. 23. – P. 35–45.
301. Danzig, W.N. Physical therapy as an adjunct to temporomandibular joint therapy / W.N. Danzig, A.R. Van Dyke // *Journal of Prosthetic Dentistry*. – 1983. – Vol. 49. – № 1. – P. 96–99.
302. Rodrigues, D. Effect of conventional TENS on pain and electromyographic activity of masticatory muscles in TMD patients / D. Rodrigues, A.O. Siriani, F. Bérzin // *Brazilian Oral Research*. – 2004. – Vol. 18. – № 4. – P. 290–295.
303. Graff-Radford, S.B. Myofascial pain: diagnosis and management / S.B. Graff-Radford // *Current Pain and Headache Reports*. – 2004. – Vol. 8. – № 6. – P. 463–467.
304. Reeves, J.L. EMG-biofeedback reduction of tension headache: a cognitive skills-training approach / J.L. Reeves // *Biofeedback Self Regul.* – 1976. – Vol. 1. – № 2. – P. 217–225.

305. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis / S. Bashardoust Tajali, J.C. MacDermid, P. Houghton, R. Grewal // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2010. – Vol. 5. – № 1. – <https://doi.org/10.1186/1749-799X-5-1>.
306. Dimitroulis, G. Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: a follow-up study / G. Dimitroulis, M.F. Dolwick, A. Martinez // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1995. – Vol. 33. – № 1. – P. 23–27.
307. Buckley, M.J. Surgical management of internal derangement of the temporomandibular joint / M.J. Buckley, R.G. Merrill, T.W. Braun // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1993. – Vol. 51. – № 1. – P. 20–27.
308. Nitzan, D.W. Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening / D.W. Nitzan, M.F. Dolwick, G.A. Martinez // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1991. – Vol. 49. – № 11. – P. 1163–1167.
309. Dimitroulis, G. Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: a follow-up study / G. Dimitroulis, M.F. Dolwick, A. Martinez // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1995. – Vol. 33. – № 1. – P. 23–27.
310. Mancall, E.L. Gray's Clinical Neuroanatomy: The Anatomic basis for Clinical Neuroscience / E.L. Mancall, D.G. Brock // Elsevier Inc. – 2011. – P. 445.
311. Arterial supply of the trigeminal ganglion, a micromorphological study / M. Četković, B.V. Štimec, D. Mucić, [et al.] // *Folia Morphol.* – 2020. – Vol. 79. – P. 58–64.
312. Davis, S. N. Evidence for involvement of N-methyl-d-aspartic acid receptors in 'wind up' of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat / S. N. Davis, D. Lodge // *Brain Res.* – 1987. – Vol. 424. – P. 402–406.
313. Dickenson, A. H. Evidence for a role of the NMDA receptor in frequency dependent potentiation of deep dorsal horn neurons following c-fiber stimulation / A. H. Dickenson, A. F. Sullivan // *Neuropharmacology*. – 1987. – Vol. 26. – P. 1235–1238.

314. Dubner, R. Activity dependent neural plasticity following tissue injury and inflammation / R. Dubner, M. A. Ruda // *Trends Neurosci.* – 1992. – Vol. 14. – P. 96–103.
315. Eisenberg, E. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? / E. Eisenberg, D. Pud // *Pain.* – 1998. – Vol. 74. – P. 337–339.
316. Bendtsen, L. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia / L. Bendtsen, J.M. Zakrzewska, J. Abbott // *European Journal of Neurology.* – 2019. – Vol. 26. – № 6. – P. 831-849.
317. Mancall, E.L. *Gray's Clinical Neuroanatomy: The Anatomic basis for Clinical Neuroscience* / E.L. Mancall, D.G. Brock // Elsevier Inc. – 2011. – P. 445.
318. Yang, H.M. *Plast Reconstr Surg* / H.M. Yang, S. Yang, K. Chvan. – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 1643–16462.
319. *Anatomy for Plastic Surgery of the Face, Head, and Neck* / K. Watanabe, M.M. Shoja, M. Loukas, R. Shane Tubbs. - Thieme Medical Publishers, Inc., 2016. – 241 p.
320. Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences / B.R. Goodin, L. McGuire, M. Allhouse, [et al.] // *J Pain.* – 2009. – Vol. 10. – № 2. – P. 180–190.
321. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist Amantadine / J. Korenhuber, G. Quack, W. Danysz, [et al.] // *Neuropharmacology.* – 1995. – Vol. 34. – P. 713–721.
322. Galbraith, A.W. Prevention of postherpetic neuralgia by amantadine hydrochloride (Symmetrel) / A.W. Galbraith // *International Journal of Clinical Practice.* – 1983. – P. 304–306.
323. Devor, M. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: The ignition hypothesis / M. Devor, R. Amir, Z.H. Rappaport // *The Clinical Journal of Pain.* – 2002. – Vol. 18. – P. 4–13.
324. Bartley, E.J. The influence of pain catastrophizing on experimentally induced emotion and emotional modulation of nociception / E.J. Bartley, J.L. Rhudy // *J. of Pain.* – 2008. – Vol. 9. – № 5. – P. 388-396.

325. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar, [et al.] // Pain. – 2005. – Vol. 114. – № 1-2. – P. 29-36.

326. Pain DETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T. Tolle // Curr Med Res Opin. – 2006. – Vol. 22. – P. 1911-1920.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Комплексный клинический опросник оценки соматосенсорного дефицита орофациальной области

Исследование поверхностной чувствительности	0 - отсутствие восприятия	1-восприятие на уровне осязания, но без детальной характеристики - острый/тупой, теплый/холодный, чувство локализации прикосновения, чувство направления движения	2 - восприятие со способностью различать детали, но менее ясно, чем обычно	3 - нормальное восприятие	Суммарный балл
Болевая чувствительность на укол иглой			✓		
Тактильная чувствительность		✓			
Температурная чувствительность			✓		
Итого					<b>1,6</b>

Таблица А.2 – Комплексный клинический опросник оценки соматосенсорного дефицита орофациальной области (исследование глубокой чувствительности).  
Образец заполнения

Исследование глубокой чувствительности	0 - полная потеря чувствительности	1 - умеренно снижение (пациент ошибается более 50%)	2 - легкое снижение (пациент ошибается менее 50%)	3 - нормальное восприятие	Суммарный балл
Батиестезия (распознавание направления перемещения кожной складки, слизистой щеки)		✓			
Топестезия (чувство локализации)			✓		
Графестезия (распознавание геометрических фигур)		✓			
Тест с ватным валиком за щекой		✓			
Итого					<b>1,2</b>

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

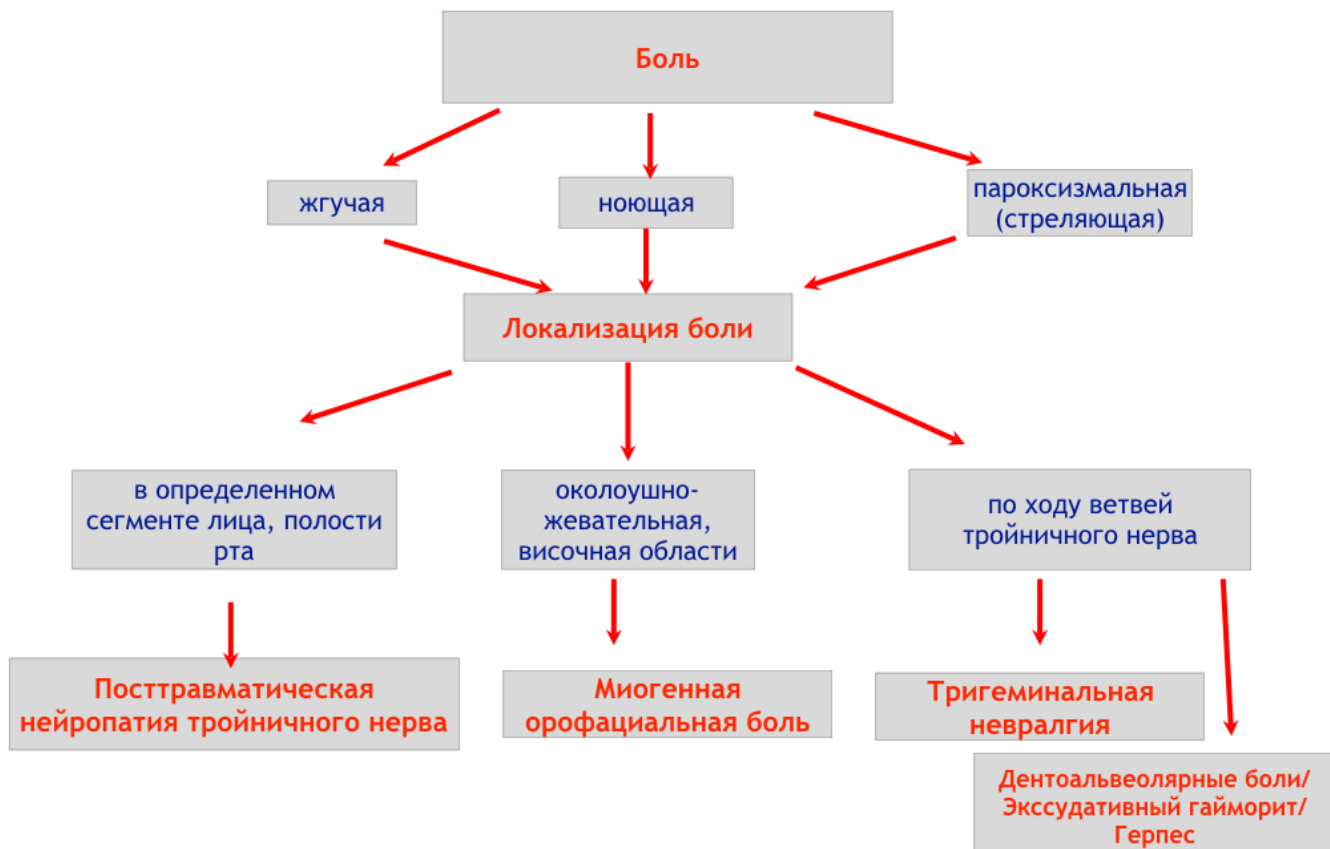
Алгоритм клинической неврологической диагностики  
ОФБ. Характер и локализация боли.

Рисунок Б.1 – Алгоритм клинической диагностики ОФБ по характеру и локализации боли



## Алгоритм клинической неврологической диагностики ОФБ. Нейросенсорная экспертиза



Рисунок Б.2 – Алгоритм проведения нейросенсорной экспертизы орофациальной области

## Алгоритм диагностики ОФБ. Исследование жевательных мышц.

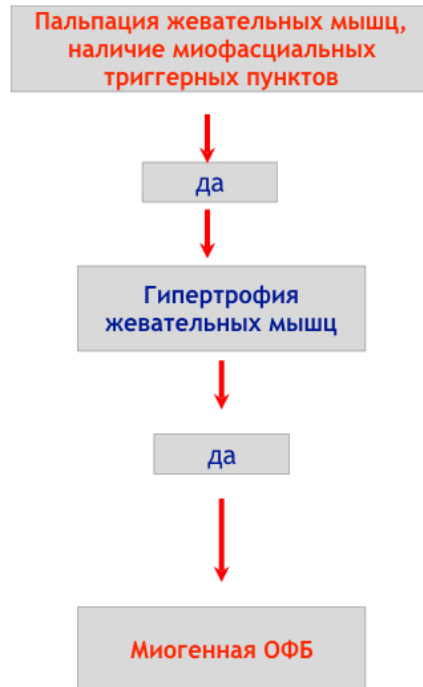


Рисунок Б.3 – Алгоритм клинической диагностики жевательных мышц



Рисунок Б.4 – Алгоритм диагностики ОФБ

## Маршрутизация пациента с орофациальной болью

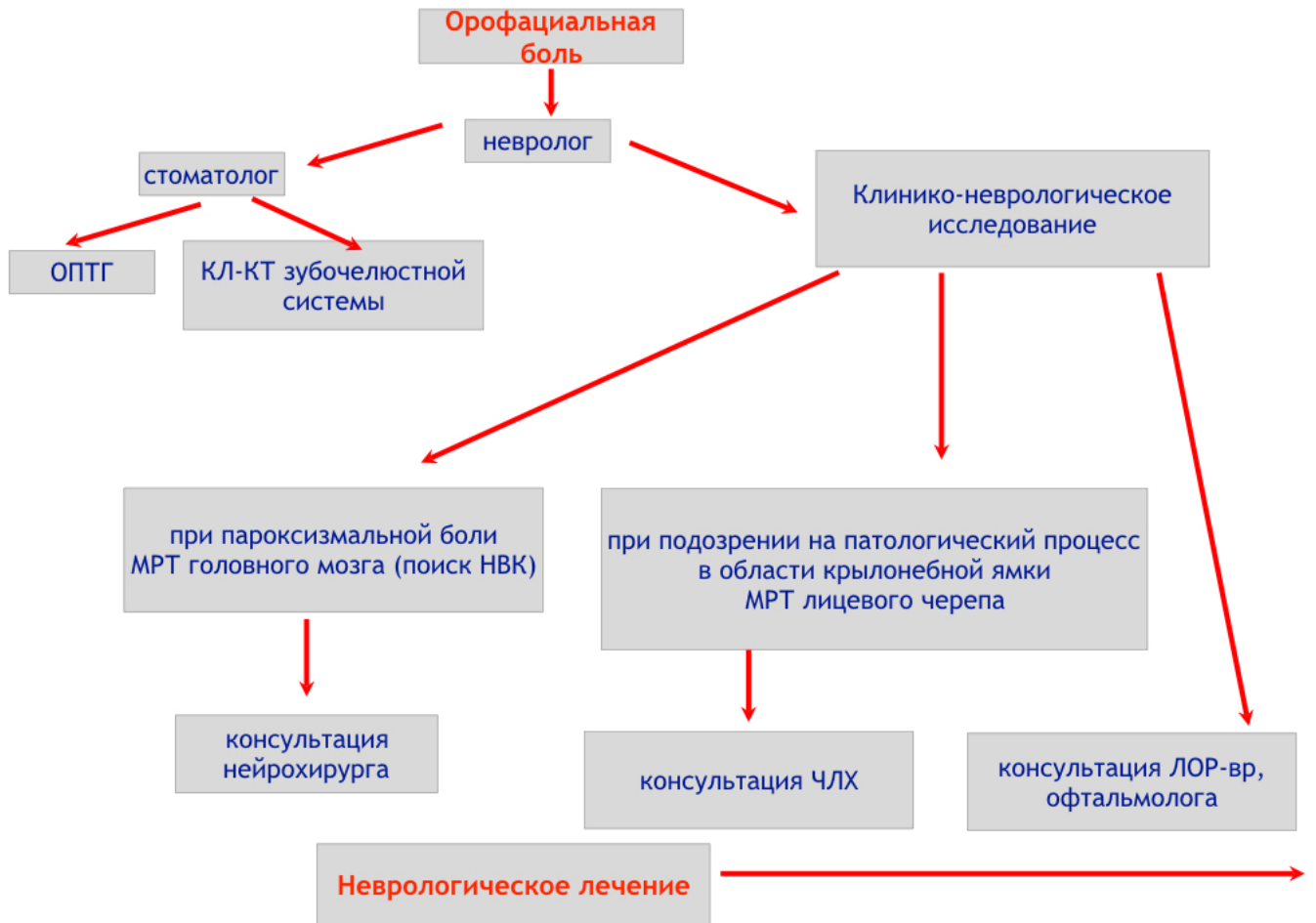


Рисунок Б.5 - Маршрутизация пациента с ОФБ