

На правах рукописи



Мингазова Лениза Рифкатовна

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

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Орлова Ольга Ратмировна

Официальные оппоненты:

Екушева Евгения Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, кафедра нервных болезней и нейрореабилитации, заведующая кафедрой

Карпов Сергей Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, заведующий кафедрой

Курушина Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» апреля 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д.37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности

Лицевая или орофациальная боль (ОФБ) — это боль, локализуемая в области, ограниченной орбитой и нижней челюстью, включая ротовую полость (Van Deun L. et. al., 2020). Точные данные о распространенности отсутствуют. По данным разных авторов лицевая боль с сопутствующими симптомами или без них, встречается в популяции от 1,9% (Macfarlane T.V. et. al., 2014) до 10% (Kohlmann T., 2002; Riley J.L., 2002). По одним данным чаще страдают женщины (соотношение женщины: мужчины 2:1) (Svensson P., Kumar A., 2016). По другим, мужчины страдают вдвое чаще женщин, что отличается от общих гендерных тенденций распространенности болевых синдромов (Kohlmann T., Riley J.L., 2002). Эпидемиологический анализ особенностей лицевых болей (ЛБ) у 7124 респондентов показал, что у 7% 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 болей является снижение их распространенности с возрастом, в то время как распространенность болевых синдромов другой локализации у пожилых нарастает (Kohlmann T., 2002; Riley J.L., 2002).

ОФБ встречается в практике врачей различных 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 ОФБ очень сложен, а сама проблема лицевой боли является междисциплинарной. Отсутствие единой классификации и, как следствие, использование различных терминов в разных дисциплинах затрудняло исследование ОФБ и формирование единых клинических рекомендаций по диагностике и лечению (Svensson P., May A., 2017). И только в 2020 году под эгидой International Headache Society (IHS) была разработана и опубликована Международная классификация ОФБ - ICOP-1, 2020 (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP), 2020). 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 с развитием посттравматических поражений дистальных ветвей тройничного нерва, что изменило структуру причин ОФБ (Мингазова Л.Р., Орлова О.Р. 2016, 2020). Трудности диагностики, отсутствие протоколов лечения приводят к врачебным ошибкам и неудовлетворенности результатами лечения. Болевой синдром при нейрогенных ОФБ, чаще всего, обсуждается как проявление тригеминальной невралгии (ТН) (Van Deun L. et al., 2020). Имеются лишь единичные публикации, авторами которых чаще являются стоматологи, посвященные описанию клинических феноменов при поражении дистальных ветвей тройничного нерва (Hillerup S., 2007, 2011). Отсутствует полная ясность в отношении клинических проявлений и патогенеза болевого синдрома при нейрогенных ОФБ. Не исследован вопрос феноменологии тригеминального болевого синдрома, его связи с чувствительными, двигательными и вегетативными расстройствами в области лица. Проведенные ранее отдельные нейрофизиологические исследования состояния центральных и периферических компонентов афферентной соматосенсорной системы при ОФБ показали малую диагностическую ценность (Торопина Г.Г., 2019; De Leeuw R., Klasser G.D., 2013), что требует экспериментальной проверки.

При изучении миофасциальной ОФБ описано наличие невропатического компонента в клинической картине заболевания (Schiffman E., Ohrbach R., 2014; Мингазова Л.Р., 2005). Это вызывает необходимость изучения роли нейрогенных механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома при миофасциальных ОФБ.

Лечение ОФБ вызывает большие сложности. Детальный анализ клинических особенностей и патогенетических механизмов нейрогенной и миогенной ОФБ будет способствовать повышению эффективности терапии пациентов с применением лекарственных и нелекарственных методов, направленных на различные механизмы хронической боли.

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 миофациальных 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

Результаты проведенных исследований позволят использовать комплексную клиническую оценку с учетом структуры болевого синдрома, сенсорных нарушений и других проявлений в диагностике пациентов с ОФБ. Применение разработанного комплексного клинического опросника диагностики соматосенсорных нарушений орофациальной области (нейросенсорная экспертиза) будет способствовать идентификации ОФБ.

Проведенное исследование показало, что стандартные нейрофизиологические методы диагностики с воздействием электрических стимулов (мигательный рефлекс, МР и тригеминальные вызванные потенциалы, ТВП) у большинства пациентов с орофациальными болями являются мало информативными за исключением исследования мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва у пациентов с посттравматической нейропатией нижнего альвеолярного нерва.

Результаты исследования показали эффективность патогенетического лечения ОФБ с использованием локальных инъекций ботулотоксина типа А при тригеминальной невралгии, применением антагониста NMDA рецепторов амантадина при посттравматической нейропатии тройничного нерва, комплексного стоматоневрологического лечения при миофасциальных орофациальных болях.

Внедрение результатов исследования в общую медицинскую практику будет способствовать ранней диагностике и назначению терапии пациентам с ОФБ. Результаты исследования могут использоваться в амбулаторной и стационарной неврологической практике, а также в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, врачей-неврологов в системе послевузовского профессионального образования.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использовались клинические, психологические и нейрофизиологические методы исследования. Проведено экспериментальное, проспективное, выборочное, когортное, контролируемое, нерандомизированное исследование в параллельных группах. 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 клиничко-неврологическое исследование, в том числе нейросенсорная экспертиза орофациальной области, инструментальное исследование, анкетирование.

Данная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выписка из протокола № 16-20 заседания от 10.06.2020 г. Каждый пациент подписывал Информированное согласие на участия в исследованиях до сбора данных.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в постановке цели, задач, дизайна исследования, аналитическом обзоре научной литературы, составлении плана научной работы, отборе выборки пациентов, непосредственного 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, автор принимала непосредственное участие в научно-исследовательской работе на всех этапах от

планирования, дизайна, проведения обследования до статистического анализа, обобщения и публикации результатов исследования.

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 нейросенсорная экспертиза орофациальной области.

2. Клиническая картина болевого синдрома при нейропатии в тригеминальной системе зависит от особенностей анатомического уровня поражения. При поражении основной части дистальных ветвей на лице и в полости рта определяются признаки симпатически зависимой дизестезической боли, характерной для клинической картины нейропатии тонких немиелинизированных С-волокон - жгучая боль, нейросенсорный дефицит, вызванная боль. Исключение составляет нейропатия нижнего альвеолярного нерва, при поражении которого выявляются признаки, характерные для туннельной боли, поражения толстых миелинизированных А-волокон - снижение глубокой и сложных видов чувствительности, туннельная боль (ноющая, мозжащая). При поражении тройничного нерва на уровне ствола головного мозга определяются признаки симпатически независимой дизестезической боли в виде пароксизмальной боли высокой интенсивности по типу «удара током», отсутствия признаков нейросенсорного дефицита; наличие вызванной боли, которая наблюдается только 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 персонифицированной 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 проведение клинической 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 терапии 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 работы

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 использовании 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).

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты используются при обследовании и лечении пациентов с ОФБ в ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», 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» (все – г. Москва).

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс 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 ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Личный вклад автора

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

Соискатель разработала и заполнила базу данных исследования, провела статистический анализ и описание результатов клинических и инструментальных исследований, сформулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, соискатель принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

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 рисунками. Список литературы содержит 326 источников: 52 источника отечественной литературы и 274 – зарубежной.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

В исследовании приняло участие 545 человек, 512 – завершили все этапы исследования. Отбор пациентов проводился на базе Центра междисциплинарной стоматологии и неврологии, г. Москва, неврологического отделения ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова, г. Москва.

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 был 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 орорфациальной болью наличие установленного аутоиммунного заболевания (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка 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.

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.

Клинико-неврологическое исследование

Проводилось углубленное исследование чувствительности с применением разработанного нами комплексного клинического опросника оценки соматосенсорной функции орофациальной области. Определялась оценка состояния жевательных мышц путем пальпации.

Шкалы и опросники

При оценке болевого синдрома применялись: визуальная аналоговая шкала / (Visual Analogue Scale/ VAS (Huskisson E.C., 1974), диагностический опросник нейропатической боли DN4 - Douleur Neuropathique en 4 questions (Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et.al, 2005), опросник PainDETECT (Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T., 2006), анкета Ван Корффа для оценки степени выраженности хронического болевого синдрома (Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin S, 1992) определялась у пациентов с миофасциальной ОФБ. Оценка эмоционально-аффективных нарушений проводилась по следующим опросникам: шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, 1961), тест Спилбергера-Ханина (Ханин Ю.П., 1974), оценка уровня катастрофизации боли (Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J., 1995).

Нейрофизиологические исследования. Проводились исследования мигательного рефлекса при стимуляции надглазничного и подбородочного нервов на аппарате Синапсис (НПФ «Нейротех», Россия), тригеминальные вызванные потенциалы на приборе «Basis EPM» (компания OTE BIOMEDICA); для пациентов с миофасциальными ОФБ проводилось исследование метода экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц на аппарате Синапсис (НПФ «Нейротех», Россия).

Дизайн исследования. На первом этапе происходил 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 невключения. Проведены клинико-неврологические, анкетные и нейрофизиологические методы 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.

Статистический анализ. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая характеристика пациентов

Для изучения частоты представленности и структуры ОФБ был проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 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). Медиана возраста составила 49 лет [21;57] лет (минимум-18 лет, максимум-80 лет), 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 миофасциальной ОФБ-9%, (n=45) против 4% (n=20) пациентов с нейрогенной ОФБ. Жалобы на постоянные боли предъявляли 64% пациентов (n=315), на эпизодические, в том числе, пароксизмальные боли 37% пациентов (n=185). 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 1).

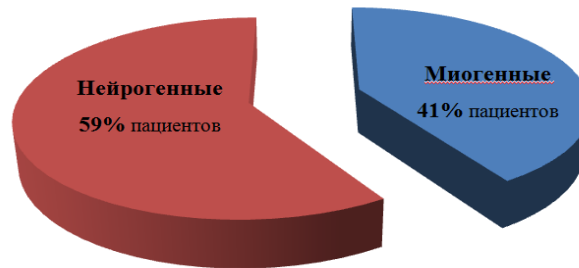


Рисунок 1 - Соотношение нейрогенных и миогенных ОФБ (по данным обращаемости)

Нозологический анализ ОФБ выявил наибольшую представленность первичной миофасциальной ОФБ – у 41% пациентов (n=205) (Рисунок 2). Далее следуют ТН – у 18% пациентов (n=90) и ПНТН, которая развилась вследствие ятрогенных повреждений периферических ветвей тройничного нерва в области лица/ полости рта – у 18% (n=90). В 10% случаев (n=50) отмечались дентоальвеолярные (одонтогенные) боли, обусловленные патологией зубов (хронические пульпиты, периодонтиты). Постгерпетическая невралгия установлена в 8% случаев ОФБ (n=40). Самыми редкими были боли, связанные с поражением языкоглоточного нерва – у 5% пациентов (n=25). Из них: 12 пациентов с классической невралгией языкоглоточного нерва (нейроваскулярный конфликт, подтвержденный МР-исследованием); 11 пациентов с травматической (ятрогенной) нейропатией языкоглоточного нерва (после тонзиллэктомии, каротидной эндартериоэктомии, 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 хемодектомы.

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

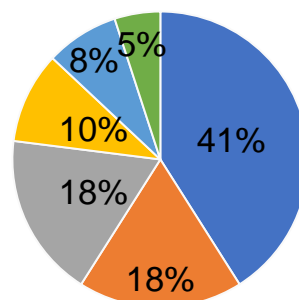


Рисунок 2 - Представленность нозологических форм в общей структуре ОФБ по данным обращаемости на специализированном неврологическом приеме, (n=500)

На втором этапе, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, основная группа пациентов была разделена на подгруппы нейрогенной ОФБ (n=455) и миогенной ОФБ (n=205) (Таблица 1). 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 (Таблица 1). 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 1).

Таблица 1 - 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%)

Исследование особенностей нейрогенной ОФБ проводилось на моделях тригеминальной невралгии и посттравматической нейропатии тройничного нерва. У всех пациентов с 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 посттравматической нейропатией тройничного нерва, 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 1). 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%]. 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. Согласно полученным нами данным, ятрогенной травме подвержены семь нервов из тригеминальной системы: надблоковый и надглазничный (V1), подглазничный, верхний альвеолярный (V2), язычный, ушно-височный, нижний альвеолярный, подбородочный (V3). 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 стало 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 типом 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 и имплантация нитей 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%), 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 определенном сегменте, соответствующем зоне иннервации пораженного нерва

Анализ болевого синдрома при ПНТН выявил два основных компонента: спонтанные и стимулзависимые боли. Спонтанные боли представлены поверхностной дизестезической болью, которая, в свою очередь подразделяется на симпатически поддерживаемую (жжение, зябкость)

боль и глубокую трункальную (ноющую или ломящую) боль. Большинство пациентов (66%) жаловались на жгучую боль. Известно, что эта боль возникает при преимущественном вовлечении тонких немиелинизированных С-волокон. При поражении нижнего альвеолярного нерва отмечался иной тип боли - ноющая, режущая, ломящая (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 (Vinik A.I., 2000). 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 и развивалась спустя несколько дней после травмы (медианное значение 13 дней в диапазоне 0 до 120 дней). У 58% пациентов отмечалось одновременное наличие спонтанной и стимулзависимой боли.

Анализ признаков гипералгезии выявил ряд особенностей. Практически у всех пациентов (кроме пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва) отмечались признаки гипералгезии, которые возникали с первого дня поражения. В данном случае, вероятно, речь идет о первичной гипералгезии, которая развивается в результате травмы нерва и мягких тканей лица. Вследствие развития нейрогенного воспаления запускается процесс сенситизации «спящих» ноцицепторов С-афферентов (Woolf C.J., 1999). 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 гипералгезии - 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.

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, которая наблюдалась у пациентов с поражением язычного нерва в 6% случаев (n=15). Наличие вкусовой аллодинии при поражении язычного нерва возможно в результате измененной активности барабанной хорды (Renton T., Yilmaz Z., 2001). По данным T. Renton, при нейропатии язычного нерва определяется уменьшение количества и качества грибовидных сосочков на пораженной стороне языка. Трофику грибовидных 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 (Renton T., Yilmaz Z., 2001).

Все имеющиеся виды гипералгезии отражают адаптивные изменения в дистальных отделах тригеминальной системы и ЦНС в ответ на повреждение периферического нерва. Предполагается, что каждый тип гипералгезии отражает вовлечение в патологический процесс различных структур ноцицептивной системы. Установленный нами временной период (30 дней от момента травмы), вероятно, необходим для вовлечения в патологический процесс (изменения возбудимости) центральных отделов ноцицептивной системы. Мы можем предположить, что в течение этого периода происходит интенсивная сенситизация каудального ядра тройничного нерва, что ведет к снижению болевого порога и развитию гипералгезии (Woolf C.J., 1999).

Следующий симптомокомплекс включает в себя тронкальную боль, снижение тактильной, болевой, температурной чувствительности, онемение, парестезии, дизестезии, аллоэстезии, полиэстезии, зуд, снижение глубокой и сложных видов чувствительности. Отмечается достоверная прямая корреляционная связь между наличием этих признаков и поражением нижнего альвеолярного нерва. Представленность признаков гипералгезии при поражении нижнего альвеолярного нерва была самой низкой среди всех пациентов в группе ПНТН (12%, n=10). Это коррелировало с низкой представленностью болевого феномена (n=29, 35%). Однако, в этой группе отмечалась высокая представленность парестезии (спонтанной и вызванной) (63%, n=54), а также дизестезии (47,6%, n=40). У 29% пациентов (n=24) наблюдался зуд в пораженной области, возникавший в течение месяца от момента травмы нижнего альвеолярного нерва.

Нейросенсорный дефицит при поражении периферических ветвей тройничного нерва был, в основном, представлен снижением болевой, температурной и тактильной чувствительности. Проведенная нейросенсорная экспертиза орофациальной области определила низкие рейтинговые оценки этих видов чувствительности, что указывает 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 выраженная тяжесть сенсорной потери оказалась у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва. Кроме сниженной поверхностной чувствительности, определялись признаки нарушения глубокой и сложных видов чувствительности. При оценке глубокой чувствительности в этой группе пациентов суммарный балл на поврежденной стороне составил

1,6 балла против 2,8 баллов ($p < 0,001$) на здоровой стороне. Мы впервые подробно описали нарушение глубокой и сложной видов 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 чувствительности в полости рта в виде топгипестезии (снижение чувства локализации) (77%, $n=65$), батигипестезии (снижение восприятия перемещения складки слизистой внутренней поверхности щеки) ($n=48$, 57%), графгипестезии (снижения двумерно-пространственного чувства) ($n=52$, 62%), теста с ватным валиком за щекой (снижение восприятия инородного тела в полости рта) ($n=40$, 48%). Полученные данные говорят о том, что пациенты с нейропатией нижнего альвеолярного нерва имеют самую высокую степень сенсорной потери и позволяют предположить, что нижний альвеолярный нерв играет ведущую роль в обеспечении глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта и области лица.

Таким образом, в результате нейросенсорной экспертизы и анализа болевого феномена при ПНТН были выявлены изменения, которые позволяют предположить, что в структуре 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, отмечается преимущество слабомиелинизированных А-волокон. Об этом свидетельствует наличие трункальной боли, нарушение глубокой чувствительности.

Мы впервые описали дополнительные симптомы, которые наблюдали у пациентов с ПНТН: 1) стойкая пастозность мягких тканей в средней части лица (от нескольких недель до 3-5 лет), что является сопровождающим симптомом симпатически зависимой боли, наблюдается при поражении подглазничного нерва ($n=12$; 37%); 2) двигательные нарушения в виде слабости мимических мышц (легкой, умеренной тяжести), мимической асимметрии в средней части лица, наблюдаются при поражении подглазничного ($n=18$, 48,6%) и переднего верхнего альвеолярного нервов (V2) ($n=16$; 76%); 3) вегетативно-трофические нарушения (гемигипотрофия лица на стороне поражения), которые встречаются при поражении верхнего альвеолярного нерва ($n=7$; 33%); 4) интра-и экстраоральная ($n=8$; 38%) и вкусовая (пищевая) ($n=18$, 36%) аллодиния при поражении верхнего альвеолярного и язычного нервов; 5) аффективно-мотивационные расстройства среди всех пациентов с ПНТН - в 31% случаев ($n=78$) отмечалось снижение аппетита, отказ от приема пищи, потеря веса; в 40% случаев ($n=100$) мы отмечали нарушение сна в виде затруднения засыпания, частых пробуждений, утренней «разбитости».

При проведении исследования психологической сферы у пациентов с ПНТН нами было обнаружено значительное повышение уровня реактивной ($55,9 \pm 5,8$ баллов) и умеренное повышение личностной тревоги ($42,4 \pm 3,9$ баллов) по шкале Спилбергера. Оценка по шкале Бека

позволила установить легкий уровень депрессии ($15,3 \pm 5,2$ баллов) среди пациентов, находящихся в остром периоде. По мере хронизации болевого синдрома уровень депрессии увеличивался. Полученные данные позволяют утверждать, что ядром эмоционально-аффективных изменений у пациентов с ПНТН является тревога. Тот факт, что уровень реактивной тревоги превышает уровень личностной свидетельствует о тяжелой стрессовой нагрузке, которую переживают пациенты в результате полученной травмы. По мере прогрессирования процесса и осознания пациентами хронического характера боли на первый план выступает депрессия, уровень которой в исследуемой группе прямо коррелирует с длительностью заболевания ($r=0,3$, $p=0,002$). 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) ($r=0,3-0,5$; $p=0,002-0,04$).

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 корректировали со степенью тревоги ($r=0,3-0,5$; $p=0,002-0,04$). Известно, что высокий уровень катастрофизации повышает восприимчивость к боли и способствует развитию хронизации болевого синдрома (Goodin B.R.et al., 2009).

Нейрофизиологические методы исследования посттравматической нейропатии тройничного нерва

Создание нейрофизиологического протокола диагностики ОФБ было одной из задач на старте нашего исследования. Мы намеревались разработать 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. 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 в толще кости нижнего альвеолярного нерва), а также технических затруднений. Например, близкое расположение стимулирующего и заземляющего электродов на лице затрудняет проведение исследования и, вероятно, является основной причиной отсутствия изменений при исследовании ТВП. В любом случае, это требует проведения дальнейших исследований. Исключение составило исследование мигательного рефлекса.

Исследование мигательного рефлекса у пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва

Анатомическая особенность нижнего альвеолярного нерва (локализация в отдельно взятом костном канале) и клинические феномены при посттравматической нейропатии указанного нерва напоминают туннельный синдром. Подтверждением являются результаты мигательного рефлекса (MP) со стимуляцией подбородочного нерва. У всех 20 здоровых взрослых из группы контроля были зарегистрированы реакции MP 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 также 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 довольно крупный 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 (Таблица 2).

Таблица 2 - 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' (контралатерально), мс	57,9± 1,4	39,7± 3,9	0,05

Выявленные длинные латентные периоды раннего и позднего компонентов, по нашему мнению, отражают более длинный периферический путь MP при стимуляции подбородочного нерва по сравнению с MP при стимуляции надглазничного нерва. Кроме того, различие в привыкании MP при стимуляции подбородочного нерва и MP при стимуляции 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.

Лечение посттравматической нейропатии тройничного нерва

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. Известно, что антагонисты рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA) могут быть эффективными при лечении нейропатической боли (Davis S., Lodge S., Dickenson A. Et all). Результаты проведенного исследования показывают, что однократное введение амантадина оказывает обезболивающий эффект, преимущественно у пациентов в остром периоде ПНТН. 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 инфузии 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.

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 $4,2 \pm 1,6$, $P < 0,001$) (Рисунок 3).

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 в начале и $1,9 \pm 1,1$ балла по завершении, $P=0,006$).

Показатели 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, $p=0,004$).

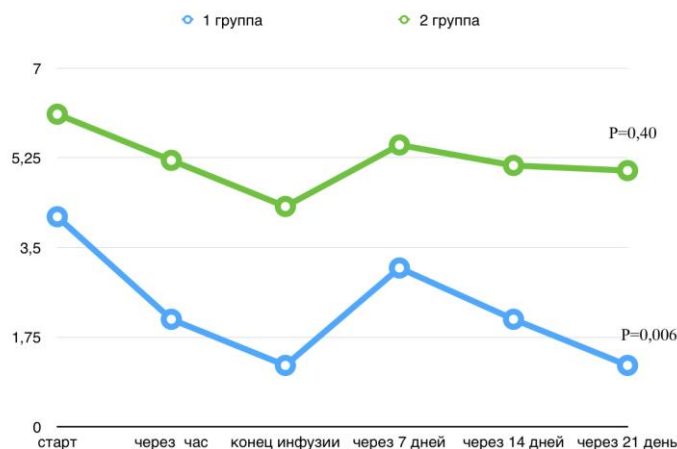


Рисунок 3 - Динамика интенсивности боли (оценка по ВАШ) до и после лечения амантадином в двух группах пациентов

Согласно показателям опросника нейропатической боли DN4, амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли - уменьшение выраженности зябкости, болезненного ощущения холода (74% пациентов против 35% в конце терапии, $P= 0,003$), парестезии (64% пациентов против 32% после терапии, $P=0,001$), аллодинии (65% пациентов до лечения и 32 % после, $P= 0,001$).

Таким образом, инфузии амантадина (ПК-мерц) обладают выраженным обезболивающим действием в остром периоде посттравматической тригеминальной нейропатии. Использование амантадина оказывает влияние на клинические проявления хронической ПНТН, патофизиологической основой которых является центральная сенситизация.

Общая клиническая характеристика пациентов с тригеминальной невралгией

Клинико-anamnestический анализ пациентов с ТН ($n=90$) выявил новые сведения о заболевании. Полученные клинические данные говорят о полиморфности клинических проявлений ТН. Возможно это требует выделения отдельных подтипов ТН. В частности, помимо пароксизмальной боли, почти в половине случаев ($n=43$, 47%) присутствует постоянная фоновая боль различного происхождения.

Анализ фоновой боли при ТН выявил три возможных источника:

1) Посттравматическая тригеминальная нейропатическая боль. 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 нейронатомической зоне 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). Эту группу пациентов мы обозначили как ТН+ПНТН.

2) Миофасциальная орофациальная боль. У 12 (13%) пациентов с классической (n=7) и идиопатической (n=5) ТН отмечались клинические признаки миофасциальной ОФБ 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. Вовлечение в патологический процесс жевательных мышц вызывает значительное усугубление основных клинических проявлений ТН. Мы считаем, что присоединение миогенных болей усугубляет роль сегментарных факторов в патогенезе ТН.

3) Ноципластическая боль. Имеется еще одна категория пациентов с классической ТН, у которых также выявлялась фоновая боль (n=10, 11%). Эти пациенты жаловались на постоянную, монотонную, тупую боль, которая присутствует 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 приступов. В этой группе пациентов не было деструктивных вмешательств в анамнезе, не выявлено клинических признаков бруксизма, миофасциальной орофациальной боли. Четкого органического субстрата этого вида фоновой боли при проведении объективного неврологического и инструментальных видов исследования выявить не удалось. Обращает на себя внимание наличие длительного анамнеза боли у этих пациентов - более трех лет (3,2 года). В этой группе отмечаются выраженные симптомы депрессии с суицидальными мыслями. В анамнезе именно у этих пациентов отмечается меньший эффект после операции микроваскулярной декомпрессии (МВД) корешка тройничного нерва, частые рецидивы. Мы считаем, что в данном случае речь идет о ноципластической боли, обусловленной механизмами центральной сенситизации.

Сравнительный анализ клинических симптомов среди пациентов с фоновой болью при ТН показал следующие результаты. При наличии нейропатической боли (ТН+ПНТН) отмечалась

самая высокая интенсивность фоновой боли по ВАШ (5,1 балла). Это не влияло на интенсивность пароксизмальной боли (6,9 баллов против 7,1 баллов в группе ТН без фоновой боли) и на дозу карбамазепина (869,8 мг/сут против 895,5 мг/сут в группе ТН без фоновой боли). Пациенты с фоновой миофасциальной болью были более молодыми по сравнению с пациентами, имеющими только пароксизмальную болью (63,4 года против 54,2 лет). У них также отмечались более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ во время приступа (8,17 против 7,1 баллов в группе ТН без фоновой боли). Доза карбамазепина была выше (965,4 мг/сут против 895,5 мг/сут. в группе ТН без фоновой боли). Пациенты с предполагаемой ноципластической фоновой болью принимали самую высокую дозу карбамазепина (1020,5 мг/сут против 895,5 мг/сут. в группе 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 лечение (консервативное и хирургическое).

Наличие выраженного вегетативного сопровождения приступов ТН напоминает 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 (n=12, 13%), ринорреи (n=8, 8%), покраснения лица (n=8, 8%). Данные литературы говорят об отсутствии коморбидности ТН и ТВЦ - среди пациентов с кластерной цефалгией и пароксизмальной гемикранией не описаны случаи ТН (S. Maarbjerg, R. Benoliel, 2021). Однако, наличие выраженного вегетативного сопровождения у пациентов с ТН требует тщательной дифференциальной диагностики с другими формами ТВЦ (SUNCT и SUNA).

Мы показали, что длительность болевых пароксизмов может превышать 2 минуты. У половины пациентов (51%, n=46) приступы 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.

Нейросенсорная экспертиза пациентов с ТН показала, что при классической ТН, а также идиопатической ТН не было выявлено признаков нейросенсорного дефицита. При вторичной ТН в 30% случаев регистрировались чувствительные нарушения. При этом наиболее частой жалобой наряду с пароксизмальными болями является чувство онемения половины лица. Этот феномен может служить важным дифференциально-диагностическим клиническим критерием. Наличие феномена триггерных точек при ТН напоминает вызванную боль (аллодинию). Неболевое раздражение некоторых 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. Патологический механизм этого явления неизвестен. Имеется предположение, что этот феномен вызван гиперполяризацией сенсорного нейрона (Devor M, Amir R and Rappaport Z, 2002).

Таким образом, при ТН наблюдаются как спонтанная, дизестезическая, симпатически независимая боль, так и вызванная боль - аллодиния (когда неболевое раздражение ТТ вызывает приступ пароксизмальной 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, $p < 0,005$ на здоровой стороне). У этих пациентов кроме активности триггерных точек определялись признаки динамической гипералгезии на укол иглой ($n=21$; 84%), механической ($n=16$; 64%) и термальной ($n=16$; 64%) гипералгезии, парестезии ($n=12$; 48%), дизестезии ($n=11$; 44%).

По нашим данным, разные виды стимуляции (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).

При психологическом тестировании у большинства пациентов с первичной (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 ($r=0,3$, $p=0,02$). Среди пациентов с ТН, в основном, отмечалась хроническая боль (средняя продолжительность болезни - 6,8 лет). Следует отметить, что в группе идиопатической ТН уровень депрессии был несколько ниже $23,9 \pm 6,1$ баллов. При интерпретации

результатов опросника Спилбергера по каждой из субшкал 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). Оценка болевого синдрома с помощью опросника катастрофизации боли проводилась с целью оценки болевых установок, отношения пациента к своему заболеванию. В исследовании выявлено негативное влияние когнитивной составляющей боли (катастрофизации) на течение хронического болевого синдрома. Уровень катастрофизации у пациентов с ТН в исследуемой группе оказался довольно высоким ($28,83 \pm 10,94$ баллов, мин – 10 баллов, макс – 46 баллов).

Результаты нейрофизиологических исследований при ТН

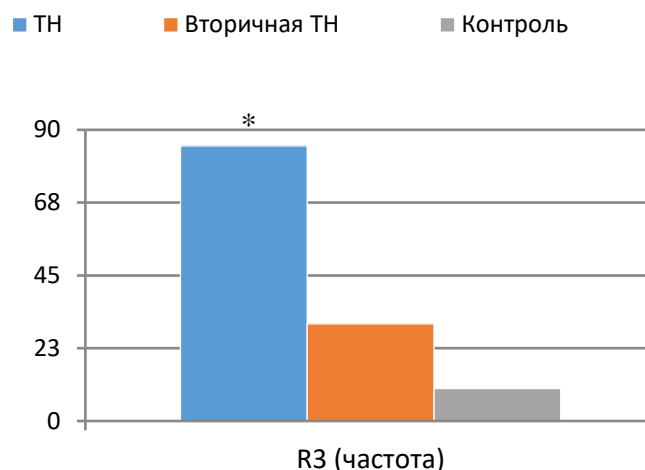
Мигательный рефлекс был исследован у 45 пациентов с ТН. Группу контроля составили 30 здоровых испытуемых -10 человек для группы ТН и 20 человек для группы ПНТН (χ^2 , $p < 0,05$). Непрерывные числовые переменные (латентности, мс, R1, R2, R2 'и R3) для трех групп пациентов были описаны с использованием средних значений, стандартных отклонений, стандартных ошибок, дисперсии и уровней достоверности.

Пациенты с ТН были разделены на три группы по этиологическому принципу: классическая ТН ($n=25$), идиопатическая ТН ($n=10$), вторичная ТН ($n=10$).

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.

Важным результатом нашего исследования была значительно ($p < 0,001$) более высокая частота встречаемости R3 на пораженной стороне в группе пациентов с ТН (85%) по сравнению с контрольной группой (10%). Анализ полученных результатов в группе ТН выявил, что пациенты с классической и идиопатической ТН также показали одинаково нормальные параметры мигательного рефлекса. В Таблице 4 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 '. Частота встречаемости компонента R3 у пациентов исследуемых групп описывались с использованием пропорций. На Рисунке 4 показан уровень

компонента R3 за десять последовательных циклов в процентах от общего количества циклов во всех трех группах.



* статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$)

Рисунок 4 - Сравнение частоты R3 в трех тестируемых группах участников

Таблица 4 - 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)
χ^2			57,965
P			$p < 0,001$

Наши результаты показывают, что проверка мигательного рефлекса при ТН можно использовать для дифференциальной диагностики симптоматических и идиопатических форм заболевания.

Исследование тригеминальных вызванных потенциалов при тригеминальной невралгии

В рамках составления нейрофизиологического протокола диагностики ТН был использован метод регистрации тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП). 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 60% случаев у пациентов с ТН показатели коротко-и длиннолатентных ТВП 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 у 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 (Таблицы 5 и 6). 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.

Таблица 5 - 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 6 – 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

Ботулинотерапия тригеминальной невралгии

В нашей работе были исследованы новые подходы к терапии ТН. Мы изучали влияние локальных инъекций ботулинического нейротропина типа А на периферическую сенситизацию при классической ТН. Показания к применению онаботулоксина типа А (Ботокс) при тригеминальной невралгии не зарегистрированы. Наше исследование было пилотным. Инъекции проводились подкожно и внутривожно по ходу сенсорных волокон тройничного нерва, а также внутримышечно в жевательные мышцы (Рисунок 5).

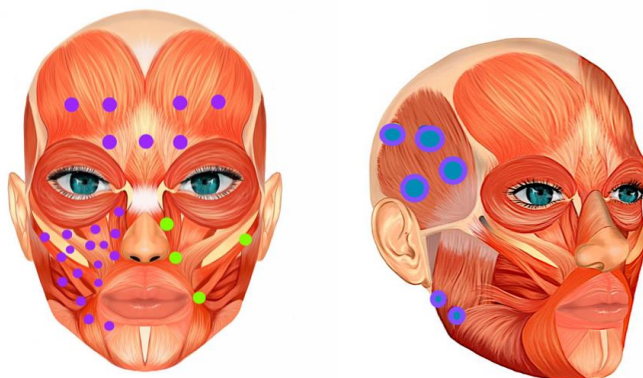


Рисунок 5 - Схема введения онаботулотоксина типа А (Ботокс) при правосторонней тригеминальной невралгии

На рисунке 5 представлена схема введения препарата при правосторонней ТН. Инъекции в точки на контрлатеральной (левой) стороне в проекции *m.levator labii superioris*, *m. zygomaticus minor et major*, *modiolus* были выполнены для профилактики мимической асимметрии.

Результаты нашего исследования показали, что через месяц после инъекций интенсивность пароксизмальной боли среди пациентов с классической ТН достоверно не изменилась (8,5 баллов по ВАШ на старте терапии, 7,2 баллов через 1 мес, $p=0,19$), но уменьшилось количество пароксизмов (31,2 на старте терапии, 22,5 приступов в день, через 1 мес). Через два месяца после применения Ботокса число приступов боли продолжало снижаться (31,2 на старте терапии, 17,7 приступов в день через 2 мес; U-критерий Манна-Уитни, $p=0,006$). При этом отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ (8,5 баллов на старте терапии против 6,1 баллов через 2 мес, t- тест =2,75 балла; $p=0,02$). Через три месяца наблюдались значительные различия - снизилось количество пароксизмов с 31,2 на старте терапии до 9,2 приступов в день через 3 мес (статистически значимая разница, парный критерий Стьюдента, $p<0,001$) и выраженность болевого синдрома (8,8 баллов по ВАШ на старте терапии, 4,0 балла через 3 мес, парный тест =3,95 баллов, $p<0,001$). Отмечались значимые различия в показателях средней дозы карбамазепина (867,5 мг\сут на старте терапии против 670,8 мг\сут через 3 месяца, t-тест - 196,7 мг, $p=0,02$).

Клинический анализ пациентов из группы сравнения

Полученные данные указывают на то, что у пациентов с патологическим (объемным) процессом в области крылонебной ямки ($n=10$), в которой расположены верхнечелюстной нерв, одноименная артерия, крылонебный ганглий, отмечается монотонная боль ноющего, давящего, распирающего характера. Локализация боли, как правило, в околоушно-жевательной области и вдоль скуловой дуги. Характер боли соответствует признакам миофасциальной боли. Вероятно, имеется воздействие (компрессия) на латеральную крыловидную мышцу. Отмечается снижение болевой и температурной чувствительности в средней части лица, вдоль скуловой дуги. В группе

пациентов с поражением на уровне Гассерова узла (n=10) наблюдается одностороннее тотальное выпадение всех видов чувствительности (поверхностной и глубокой) на лице и в полости рта, редко (в 10% случаев) отмечается боль жгучего характера. При поражении головного мозга на уровне центрального нейрона тройничного нерва (n=12) отмечается одностороннее, умеренное снижение поверхностной чувствительности на лице и половине тела. Чувствительные нарушения определяются на контрлатеральной стороне пораженного полушария головного мозга. Боли нет.

Общая характеристика пациентов с миофасциальной ОФБ

В исследовании приняли участие 205 пациентов с установленным диагнозом первичная миофасциальная орофациальная боль (ICOP-1, 2020). Группу контроля составили 35 человек, не имевших боли в лице, патологии челюстно-лицевой области (травмы, перенесенные операции), а также бруксизма. Представленность женщин оказалась выше, чем мужчин (ж-123, м- 82). 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) определялся 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 (МТП), которые чаще всего, являются источником боли. Определялись признаки дисфункции ВНЧС в виде щелканья и «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 S-образное движение нижней челюсти при закрывали рта. У 45 пациентов (21,9%) отмечались боль или заложенность в ухе на стороне боли, в связи с чем, они обращались к ЛОР-врачам. Поражение жевательных мышц и вовлечение ВНЧС вызывало нарушение функции жевания, которое определялось у половины пациентов (49,2%, n=101).

При клиническом исследовании, проведении нейросенсорной экспертизы нами были описаны сенсорные феномены двух видов. Спонтанные чувствительные нарушения в виде ощущения онемения, «ползания мурашек», 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 зоне, в области верхней части ушной раковины, волосистой части головы височной области на стороне локализации боли (n=60, 29,2%). Аллодиния определялась в нейроанатомической области, которая соответствует зоне иннервации ушно-височного нерва (V3). Пациенты отмечали, что прикосновение к коже на этих участках (при умывании, расчесывании) вызывали усиление боли. Мы описали 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.

Результаты исследования болевого синдрома с применением опросников невропатической боли DN4 и PainDETECT у пациентов с миофасциальной ОФБ

По данным опросника DN4 средний балл у пациентов с миофасциальной ОФБ составил $3 \pm 1,87$ баллов. При интерпретации опросника, сумма баллов 4 и более означает вероятное наличие невропатического болевого синдрома. В связи с этим, пациенты с миофасциальной ОФБ были разделены на 2 группы: 1 группа (с признаками невропатической боли, DN4 ≥ 4 баллов) 32,6% и 2 группа (без признаков невропатической боли, DN4 < 4 баллов), 67,3% пациентов. Последующий сравнительный анализ пациентов двух групп по данным опросника DN4 показал, что группу пациентов с признаками невропатической боли (DN4 ≥ 4) отличала более высокая интенсивность боли по шкале ВАШ ($6,9 \pm 0,98$), по сравнению с группой пациентов, не имевших признаков невропатической боли, где интенсивность боли составила $5,5 \pm 0,82$ баллов (p=0,002), представленность болезненности при пальпации ВНЧС 93%, n=62 против 8,6%, n=12 (p=0,002), наличие боли или заложенности в ухе 32%, n=22 против 16%, n=23 (p=0,08). 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 3,5-5,5 см). Нарушение функции жевания в 1 группе выявлено у 58 пациентов (85%), во второй группе - у 30 пациентов (21,7%) (p=0,003). МР-признаки артроза ВНЧС встречались как среди пациентов 1 группы 58% (n=39), так и пациентов 2 группы 38% (n=53), p=0,2 (Таблица 7).

По данным опросника PainDETECT выявлен высокий показатель в группе DN4 ≥ 4 ($18,3 \pm 4$ балла) при максимально возможном наборе 38 баллов.

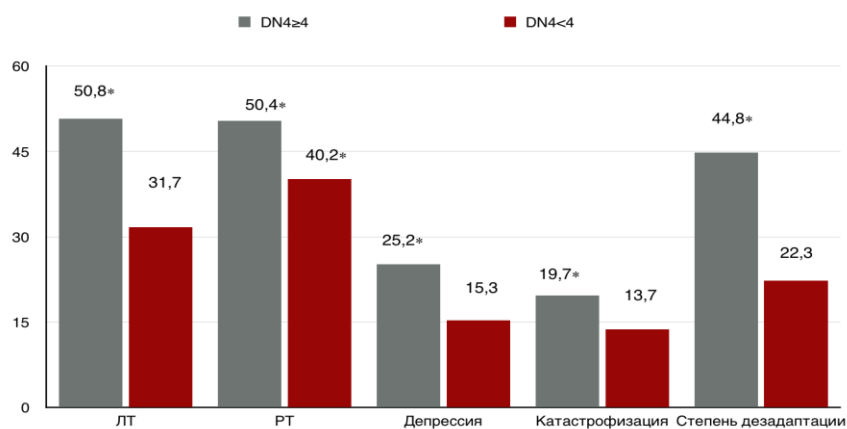
Таблица 7 - Сравнительный анализ пациентов с миофасциальной ОФБ в зависимости от наличия или отсутствия невропатического компонента боли

Параметры	DN4 ≥ 4 , 32,6% (n=67)	DN4<4, 67,3%(n=138)	P
Возраст	39,5	40,8	0,6
Длительность заболевания, (мес)	102 \pm 58,6	105 \pm 86	0,4
ВАШ	6,9 \pm 0,98	5,5 \pm 0,82	0,002
PainDETECT	18,3 \pm 4	10,8 \pm 5	0,003
Боль при пальпации ВНЧС (%)	93 (n=62)	8,6 (n=12)	0,002
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 7

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

Анализ психометрических данных также выявил различную степень выраженности тревоги и депрессии. При сравнении результатов оценки реактивной и личностной тревожности среди пациентов были выявлены более высокие значения в группе с высоким уровнем невропатических дескрипторов ($DN4 \geq 4$): реактивная тревожность (РТ) - $50,8 \pm 3,5$ против $31,7 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,05$; личностная тревожность (ЛТ) - $0,4 \pm 1,7$ против $40,2 \pm 2,5$, $p < 0,05$. Уровень депрессии у пациентов с наличием признаков невропатической боли был также достоверно выше: $25,2 \pm 1,8$ против $15,3 \pm 3,1$ баллов ($p < 0,05$). По данным шкалы катастрофизации боли уровень этого показателя был достоверно выше у пациентов в группе с высоким уровнем невропатических дескрипторов и составил $19,7 \pm 8,94$ баллов против $13,7 \pm 6,15$ ($p < 0,05$) (Рисунок 6).



* изменения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 6 - Сравнение выраженности эмоционально-аффективных расстройств и дезадаптации в двух группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия невропатического компонента боли ($DN4 \geq 4$ и $DN4 < 4$)

Исследование экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц при миофасциальной ОФБ

При исследовании экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц изменения обнаружались только среди пациентов с длительным течением болевого

синдрома (от 3 до 12 месяцев), $n=61$. Среди них были представители обеих групп - с невропатической болью и без. Наблюдалось достоверное уменьшение длительности II периода торможения произвольной активности жевательных мышц, ES-2 ($29,0 \pm 2,34$ ms при норме $38,7 \pm 6,1$ ms). 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. Недостаточность супрессии трактуется как результат нарушений ингибирующих, антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга. Поэтому, полученные данные (уменьшение длительности II периода) можно трактовать как проявление перманентной дисфункции тормозных стволовых интернейронов.

Лечение миофасциальной орофациальной 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 ($n=54$). Терапия была направлена на различные звенья патогенеза. Исследование проводилось в четырех группах пациентов с миофасциальной орофациальной болью: 1 группе ($n=16$) проведены локальные инъекции ботулинического токсина типа А в жевательные мышцы (воздействие на ноцицептивный фактор), 2 группа ($n=15$) получала шинотерапию (воздействия на окклюзионный ноцицептивный фактор), 3 группа ($n=18$) получала антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (воздействие на центральные факторы, в частности, центральную сенситизацию), пациенты 4 группы ($n=21$) получали все три вида терапии одновременно - ботулинотерапию, шинотерапию и антидепрессант. Контроль лечения проводился по клиническим критериям на старте терапии, далее через 1, 3 и 6 месяцев.

Сравнительный анализ эффективности терапии показал, что 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 в начале терапии, 5,1 баллов через 1 месяц ($p=0,005$) и в группе, где использовались сочетания всех методик (4 группа) - 6,9 баллов в начале терапии, 4,9 баллов ($p=0,003$). 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 ($p=0,001$). В остальных группах динамика боли после первого месяца лечения была не достоверной. Среди клинических симптомов следует отметить динамику такого

феномена как ширина открывания рта. Все методы терапии, направленные на коррекцию периферических факторов (ботулинотерапия, шинотерапия) имели наибольшее влияние именно на этот симптом (2,7 см в начале терапии, 3,1 см через 1 месяц в 1 группе; 2,6 см в начале терапии, 3,2 см во 2 группе). При этом, практически не отмечалось динамики в 3 группе (антидепрессант) - 2,9 см в начале терапии, 3,0 см через 1 месяц. Наилучший результат отмечался в 4 группе, в которой применялись сочетанные методы лечения (2,3 см в начале терапии, 3,3 см через 1 месяц, $p=0,004$). 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 $r=0,28$). Сенсорные феномены также претерпели положительные изменения. Во всех группах отмечалась достоверно положительная динамика. Наибольшая представленность спонтанных чувствительных нарушений отмечена в 1-й (33% пациентов), 3-й (27% пациентов) и 4-й (33% пациентов) группах. Вызванные сенсорные нарушения наиболее представлены в 3-й (22%) и 4-й (23%) группах. Достоверная динамика через 1 месяц была во всех группах. Однако, через 6 месяцев наиболее стойкие позитивные изменения были вновь в 4-й группе: спонтанные сенсорные нарушения - 33% в начале терапии, 9,5% через 6 мес ($P=0,002$); вызванные сенсорные нарушения - 23,8% в начале терапии, 4,7% через 6 мес ($P=0,005$). Это коррелирует с показателями опросника DN4 - $4,53 \pm 1,2$ баллов в начале терапии, $1,83 \pm 0,9$ баллов через 6 мес ($P=0,005$). Данные опросников тревоги и депрессии через 6 месяцев показали лучшие результаты в 3-й и 4-й группах. Применение антидепрессанта, в целом, положительно сказалось на эмоциональной сфере (РТ/ЛТ - $50,3 \pm 3,5 / 50,2 \pm 1,9$ баллов в начале терапии, $38,6 \pm 1,9 / 39,1 \pm 1,5$ баллов через 6 мес, $P=0,003$, депрессия - $25,1 \pm 1,1$ баллов в начале терапии, $19,4 \pm 2,3$ баллов через 6 мес, $P=0,004$), хотя и не приводило к улучшению функции ВНЧС на стороне боли. Данные психологических опросников в 4 группе коррелируют с хорошей динамикой по шкале катастрофизации боли ($19,5 \pm 2,4$ баллов в начале терапии, $12,2 \pm 2,9$ баллов через 6 мес, $P=0,002$). Тогда как в других группах отмечались недостоверные результаты по этим показателям. Полученные данные показали, что в терапии миофасциальной ОФБ наилучший эффект отмечался в 4 группе. Пациенты с миофасциальной ОФБ нуждаются в комплексном лечении с воздействием на периферические факторы (шинотерапия, адекватное протезирование зубов, ботулинотерапия жевательных мышц). При появлении признаков невропатической боли (по данным объективного исследования и опросников DN-4 и PainDetect) к лечению необходимо добавить препарат, воздействующий на центральные структуры боли (антидепрессант).

Таким образом, в ходе проведенного анализа представленности ОФБ на специализированном неврологическом приеме установлено 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. Группа миогенных болей была однородной и представлена первичной миофасциальной ОФБ.

В нашей работе впервые был проведен 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. Оценивались отрицательные и положительные сенсорные феномены.

Клинический анализ нейрогенных ОФБ позволил нам выделить три симптомокомплекса, которые встречаются при поражении нервов в тригеминальной системе на различных анатомических уровнях - на уровне дистальных ветвей тройничного нерва, на уровне нижнего альвеолярного нерва (подразделение III ветви ТН), на уровне корешка тройничного нерва в области задней черепной ямки.

Для основной части пациентов с поражением на уровне дистальных ветвей тройничного нерва (надблокового, надглазничного, подглазничного, верхнего альвеолярного, язычного, ушно-височного нервов) характерны симпатически зависимые дизестезические боли (жжение, зябкость), отрицательные сенсорные феномены - болевая, температурная, тактильная гипестезия, симптомы вызванной боли (аллодиния) и положительные сенсорные феномены (парестезии). Клиническая картина соответствует нейропатии тонких немиелинизированных С-волокон. Кроме того, мы впервые описали ряд клинических феноменов, включающих двигательные, вегетативно-трофические, сенсорные и мотивационно-аффективные расстройства, возникающие при травматическом поражении дистальных ветвей тройничного нерва. 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 гипералгезии - динамической гипералгезии на укол иглой, холодной и механической гипералгезии (аллодинии), а также положительные сенсорные феномены. Это позволило нам выделить два периода в течении ПНТН - острый (до 30 дней) и подострый (после 30 дней), который соответствует появлению признаков гипералгезии. Эти данные в последующем использовались в разработке этапной терапии.

Для пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва на первый план выходят сенсорные нарушения в виде выпадения не только поверхностной чувствительности на коже лица, а также глубокой и сложных видов чувствительности в полости рта, описанной нами впервые, парестезий и зуда. Лишь в 36% случаев присоединяются туннельные боли, которые характерны для туннельных невропатий. Отмечается низкая представленность симптомов вызванной боли. Таким образом, одновременное нарушение поверхностной, глубокой и сложных видов чувствительности показало, что пациенты с поражением нижнего альвеолярного нерва имеют самую высокую степень сенсорной потери. На основании этого можно предположить, что нижний альвеолярный нерв играет важную роль в обеспечении проприоцептивной чувствительности полости рта и лицевой области. Полученные данные коррелируют с результатами исследования мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва. У пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва при исследовании мигательного рефлекса со стимуляцией 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. Увеличение латентных периодов раннего и позднего компонентов, по нашему мнению, отражает более длинный периферический путь МР со стимуляцией подбородочного нерва по сравнению с МР со стимуляцией надглазничного нерва. Таким образом, отсутствие сокращения круговой мышцы глаза при электростимуляции подбородочного нерва, по нашему мнению, свидетельствует о нарушении проводимости по нижнему альвеолярному нерву, что может быть использовано в диагностике заболевания. Клиническая картина при травме нижнего альвеолярного нерва соответствует признакам поражения толстых миелинизированных А-волокон (выпадение глубокой чувствительности, наличие туннельной боли, слабая представленность вызванной боли).

Для пациентов с тригеминальной невралгией характерны спонтанные симпатически независимые дизестезические пароксизмальные боли, отсутствие признаков нейросенсорного дефицита (кроме пациентов с вторичной ТН), а также признаки центральной сенситизации в виде наличия аллодинии (в форме ТТ). Мы описали дополнительные данные, указывающие на то, что ТН - это заболевание с множественными клиническими проявлениями. Необходимо поднять вопрос об уточнении диагностических критериев различных подгрупп ТН. Выделение этих групп важно для разработки методов дифференцированной и персонифицированной терапии. Речь идет о наличии выраженных вегетативных симптомов и фоновой боли, длительности болевых пароксизмов более 2 минут. 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). Таким образом, ТН является заболеванием с многообразием клинических форм, в патогенезе которых участвуют разные механизмы. Целесообразным является выделение отдельных подтипов заболевания. 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 (миорелаксанты, ботулинотерапия, шинотерапия).

Предложенный нами протокол ботулинотерапии пациентов с классической ТН показал, что через месяц после инъекции интенсивность боли по ВАШ практически не изменилась, но количество пароксизмов значительно уменьшилось. 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. Наше исследование показало, что инъекции онаботулотоксина типа А (Ботокс) являются минимально инвазивной высокоэффективной процедурой, которую можно применять перед рассмотрением других методов лечения (в том числе нейрохирургических, радиохирurgicalических). Онаботулотоксин типа А (Ботокс) хорошо переносится, является безопасной и эффективной симптоматической терапией для пациентов с тригеминальной невралгией. Необходимо проводить дальнейшие долгосрочные исследования.

Пациентам с ПНТН был использован антагонист NMDA-рецепторов амантадин (ПК-мерц). В результате трех инфузий препарата с частотой один раз в неделю было показано, что влияние на спонтанную жгучую боль препарат оказывал только у пациентов, находящихся в остром периоде заболевания. Кроме того, в этой группе он предотвращал развитие аллодинии. У пациентов в подостром периоде и при хронической боли не выявлено влияния на спонтанную боль, но заметно облегчались проявления вызванной боли. Полученные данные позволяют предположить, что NMDA-рецепторы играют важную роль в формировании центральной

сенситизации.

При первичных миофасциальных ОФБ, обусловленных поражением жевательных мышц в 32,6% случаев определяются признаки невропатической боли. Эти пациенты отличаются достоверно более высоким уровнем интенсивности боли по ВАШ, высоким уровнем тревоги, депрессии, катастрофизации боли, уровнем дезадаптации. При детальном клиническом исследовании и проведении нейросенсорной экспертизы у большинства из них были выявлены чувствительные нарушения (кожная аллодиния в околоушно-жевательной области, в зоне иннервации ушно-височного нерва (V3), вторичная гипералгезия в экстратригеминальной, шейно-затылочной области на стороне локализации боли). Эти симптомы являются признаком развития центральной сенситизации. Полученные данные говорят о том, что хроническая мышечная боль в лице, в ряде случаев, может быть обусловлена изменениями в центральной нервной системе, а не только периферической сенситизацией. Мы предполагаем, что хроническая боль при миофасциальной ОФБ - это результат комплексного взаимодействия различных механизмов. Подтверждением этого являются результаты исследования экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательных мышц в группе миофасциальной ОФБ. Изменения обнаружались только в группе пациентов с длительным течением болевого синдрома. Наблюдалось достоверное уменьшение длительности II периода торможения произвольной активности жевательных мышц ($29,0 \pm 2,34$ мс при норме $38,7 \pm 6,1$ мс). 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.

Согласно полученным данным, в патогенезе хронического болевого синдрома при миофасциальных ОФБ принимают участие два механизма: ноцицептивный и центральная сенситизация. Причём у части пациентов она имеет ведущий характер, что придаёт боли невропатические черты. ЦС при миофасциальной ОФБ характеризуется отсутствием неврологического дефицита и корреляции интенсивности боли со структурными изменениями в ВНЧС.

Проведенное клинико-психологическое исследование пациентов с ОФБ (нейрогенные и миогенные) позволило выявить тревожный радикал, преимущественно, за счет реактивной тревоги. Это снижает способность пациента к формированию адекватного адаптационного поведения в условиях острого периода боли. Прогрессирование процесса вызывает формирование депрессии. Хронизация боли приводит к развитию тревожно-депрессивных

расстройств с формированием порочного круга: тревога - боль - депрессия - усугубление тревоги - катастрофизация - боль.

Сравнительный анализ лечения миофасциальной ОФБ показал, что методы, направленные на периферические источники ноцицептивной боли (ботулинотерапия, шинотерапия) и ЦС (антидепрессант) оказывают умеренное положительное влияние на течение болевого синдрома, функцию ВНЧС, сенсорные нарушения и эмоциональные расстройства. Стабильное улучшение отмечается в группе пациентов с сочетанием всех трех методов терапии. Пациенты с миофасциальной ОФБ нуждаются в комплексном лечении с воздействием на периферические факторы (шинотерапия, адекватное протезирование зубов, ботулинотерапия жевательных мышц). При появлении признаков невропатической боли (по данным объективного исследования и опросников DN-4 и PainDetect) необходимо назначение препаратов, воздействующих на центральные структуры боли (антидепрессант). Основные направления лечения, направленного на механизм ЦС, предполагают воздействие на нейропластические изменения в ЦНС, сопровождающиеся повышенной возбудимостью нейронов ядер тройничного нерва. Поэтому с точки зрения фармакотерапии обосновано применение препаратов, влияющих на эти звенья патогенеза, в частности, антидепрессантов. Однако, наши исследования показывают, что воздействие только на центральные механизмы боли с помощью этих препаратов не всегда дают достаточный терапевтический эффект. Необходимо восстановить 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 нейротропина типа А в жевательные мышцы.

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, холододовая гипералгезия, механическая гипералгезия (аллодиния), парестезии.

- Для пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва характерны трункальные боли, онемение, болевая, температурная, тактильная гипестезия, парестезии, дизестезии, полиэстезии, аллоэстезии, 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 невропатических 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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. - № 1 (38) - С. 54-55.
2. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание / под ред. С.Л. Тимербаевой, глава «Применение БТА в лечении болевых синдромов» / **Л.Р. Мингазова.** – М.: Практическая медицина, 2014. – 416 с. – Текст: непосредственный
3. Осложнения в виде невропатических расстройств в области лица после контурной инъекционной пластики / **Л.Р. Мингазова, Е.И. Карпова, О.Р. Орлова, Е.В. Котенко, Л.С. Круглова** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2014. - № 3. - С. 52-55.

4. Ураков, А.Л. Инфракрасная термография и электромиография в диагностике и лечения миогенного болевого феномена области лица / М.И. Сойхер, М.Г. Сойхер, А.П. Решетников, **Л.Р. Мингазова** // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология**. - 2014. - №1 - С. 6-11.
5. Орлова, О.Р. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций / М.А. Акулов, Д.Ю. Усачев, С.В. Тяншин, В.О. Захаров, Е.В. Саксонова, **Л.Р. Мингазова**, С.В. Суровых // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко**. – 2014. - Т. 78. - № 6. – С. 50-54. [**Scopus**]
6. Махинов, К.А. Лицевая боль / А.Н. Баринов, М.Г. Жестикова, **Л.Р. Мингазова**, Е.В. Пархоменко // **Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова**. – 2015. - № 7. - С.79-88. [**Scopus**]
7. **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.
8. Десневая улыбка - диагностическое значение и лечение препаратами ботулинического нейротропина / О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер, **Л.Р. Мингазова**, Е.М. Сойхер // **Российский вестник дентальной имплантологии**. – 2016. - № 2 (34). - С.62-68.
9. Клинико-экономическое исследование эффективности ботулинотерапии при купировании миогенных стоматологических синдромов / О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер, **Л.Р. Мингазова**, Е.М. Сойхер, Д.В. Шершнева // **Российский стоматологический журнал**. – 2017. – № 21 (6). – С. 308-312.
10. Тригеминальные боли: топическая диагностика, клинические проявления / **Л.Р. Мингазова**, О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер, М.И. Сойхер, Е.Ю. Федюшина // **Русский медицинский журнал**. – 2017. - № 24. - С. 1750-1756.
11. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / З.Н. Коновалова, А.Ю. Алексеева, **Л.Р. Мингазова**, М.И. Сойхер // **Русский медицинский журнал**. – 2017. - № 24. - С. 1760-1764.
12. Возможности противоболевого действия ботулинотерапии в клинической практике / А.Ю. Алексеева, З.Н. Коновалова, Е.В. Костенко, Д.А. Красавина, **Л.Р. Мингазова**, М.И. Сойхер // **Терапия**. - 2018. - № 7-8 (25-26). - С. 52-55.
13. Терапевтическая эффективность применения ботулинического токсина типа А (нейротропин) при симптоматическом лечении бруксизма / О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер, **Л.Р. Мингазова**, Е.М. Сойхер, И.К. Писаренко, И.В. Фомин, Д.В. Шершнева // **Медицинский алфавит**. – 2018. – Т.3. - №24. – С.61-68.

14. Стандарт проведения ботулинотерапии с целью купирования миогенного синдрома в комплексном плане стоматологического лечения / О.Р. Орлова, М.Г. Сойхер, М.А. Амхадова, **Л.Р. Мингазова**, Е.М. Сойхер // **Медицинский алфавит**. – 2018. – Т. 2. – №8. – С.33-37.
15. Орлова, О.Р. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы) / А.Ю. Алексеева, **Л.Р. Мингазова**, З.Н. Коновалова // **Нервно-мышечные болезни**. – 2018. - № 8 (1). - С. 20-27.
16. В помощь врачу общей практики. Неврология / под редакцией В.Л. Голубева, А.М. Вейна / О.Р. Орлова, **Л.Р. Мингазова**. - М.: «МЕДпресс-информ», 2018 – 432 с. – Текст: непосредственный
17. Артеменко, А.Р. Некоторые экстренные состояния в эстетической ботулинотерапии / **Л.Р. Мингазова**, А.Л. Куренков, Л.В. Некрасова-Штайн // **Метаморфозы**. – 2018. - № 22. - С.62-69.
18. 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 / О.Р. Орлова, **Л.Р. Мингазова**, М.Г. Сойхер, А.А. Мамедов // **Российский стоматологический журнал**. – 2019. – №23. – С.180-184.
19. Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс) / М.И. Сойхер, М.Г. Сойхер, **Л.Р. Мингазова**, Д.В. Медовникова, Е.М. Сойхер, З.Н. Коновалова, А.Ю. Алексеева // **Нервно-мышечные болезни**. – 2019. – Т. 9. - № 2. - С. 12-20. [Scopus]
20. Иванова, Е.А. Осложнения в практике врача эстетической медицины. Часть II. Нейропатии после контурной инъекционной пластики / **Л.Р. Мингазова**, Е.И. Карпова, М.И. Сойхер // **Метаморфозы**. – 2019. - № 28. - С. 48-57.
21. Междисциплинарная неврология / под редакцией Ал.Б.Данилова, Ан.Б.Данилова / О.Р. Орлова, **Л.Р. Мингазова**. – М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2020. – 384 с. – Текст: непосредственный
22. **Мингазова, Л.Р.** Орофациальная боль / **Л.Р. Мингазова**, Н.М. Воеводина, А.Н. Баринов // **Opinion Leader**. – 2020. - №12 (41). - С.58-66.
23. Ятрогенная нейропатия периферических ветвей тройничного нерва / **Л.Р. Мингазова**, О.Р. Орлова, Е.И. Карпова, М.И. Сойхер // **Метаморфозы**. – 2020. - № 29. - С. 2 -14.
24. Acute isolated trigeminal neuropathy following calcium hydroxylapatite-based soft tissue filler injection: A case report / **L. Mingazova**, E. Karpova, S. Murakov, O. Orlova, V. Golubev, S. Cotofana // **J. Cosmet Dermatol**. - 2021 – P. 1–7. [Scopus]
25. Эффективность ботулинотерапии при тригеминальной невралгии / **Л.Р. Мингазова**, О.Р. Орлова, М.И. Сойхер, В.Г. Быченко, Н.В. Комиссарова // **Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова**. – 2021. - Т. 121. - №6. - С.1-6. [Scopus]

26. **Мингазова, Л.Р.** Антагонист рецепторов NMDA амантадин (ПК-мерц) в терапии нейропатической орофациальной боли / **L. Mingazova**, О.Р. Орлова, М.И. Сойхер // **Медицинский алфавит.** – 2022. – Т 1.- № 1. - С.7-12.
27. Iatrogenic Glossopharyngeal Neuropathy in Aesthetic Practice: A Case Report / **L.R. Mingazova**, E.I. Karpova, S.V. Murakov, O.I. Danishuk, V.G. Bychenko, O.R. Orlova, M.I. Soykher, V.N. Nikolenko, M.Y. Sinelnikov // **Plast Reconstr Surg Glob Open.** – 2022. – 10. e4166. [Scopus]
28. Facial Nerve Palsy. A Practitioners Guide (Edited by P. Sanchettee, K.Sachdeva, R. Rajeshwari) / **L. Mingazova**, E. Karpova, O. Orlova, A. Artemenko. – India, 2022. – 84p. – Текст: непосредственный
29. Коновалова, З.Н. Миофасциальные болевые синдромы: ботулинотерапия как интеграция последних достижений науки и практики. Руководство для врачей (по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения) / З.Н. Коновалова, О.Р. Орлова, **Л.Р. Мингазова.** – М., 2017 - С. 267-270.
30. Soykher, M. Correction of Masticatory Muscles Hypertone Using Botulinum Toxin Type A RELATOX in Patients with Bruxism 4th International Congress on treatment of dystonia / M. Soykher, O. Orlova, **L. Mingazova.** – Hannover, Germany, 2019. – P. 1– 7.
31. Results of a three-year study of the use of botulinum toxin in patients with postherpetic neuralgia / O.R. Orlova, N.N. Potekaev, O.L. Vnukova, Z.N. Konovalova, **L.R. Mingazova** //Toxicon, - 2021 - Vol.190 - Supp.1. – P. 54.
32. A clinical case of botulinum toxine use in postherpetic neuralgia / O.R. Orlova, N.N. Potekaev, O.L. Vnukova, Z.N. Konovalova, **L.R. Mingazova** // Toxicon. - 2021 - Vol.190, Supp.1. - P. 54- 55.
33. **Mingazova, L.** The use of botulinum toxin type A in the treatment of asymmetry in facial expression / **L.Mingazova** // International Conference on Neurology and Brain disorders. - Dubai, 2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БТА - ботулинический токсина типа А
- ВАШ - визуальная аналоговая шкала
- ВНЧС - височно-нижнечелюстной сустав
- ES-2 - длительность позднего периода экстероцептивной супрессии
- ЛП - латентный период
- ЛТ - личностная тревожность
- МВД - микроваскулярная декомпрессия
- МР - мигательный рефлекс
- МТП - миофасциальные триггерные пункты
- ОФБ - орофациальная боль
- ПНТН - посттравматическая нейропатия тройничного нерва

РТ - реактивная тревожность

ТВП - тригеминальные вызванные потенциалы

ТВЦ - тригемино-вегетативная цефалгия

ТН - тригеминальная невралгия

ТТ - триггерные точки

SUNA (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with cranial autonomic symptoms) - кратковременная односторонняя, невралгического типа головная боль с вегетативной дисфункцией черепных нервов

SUNCT (Short -lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing) - кратковременная односторонняя невралгического типа головная боль с покраснением конъюнктивы глаза и слезотечением