

ИСАХАНОВА  
ТАМАРА АРТУРОВНА

КЛАССИЧЕСКАЯ НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА:  
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону  
2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель доктор медицинских наук, доцент  
Балязина Елена Викторовна

Официальные оппоненты Орлова Ольга Ратмировна  
доктор медицинских наук, профессор, профессор  
кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый  
Московский государственный медицинский универ-  
ситет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Карпов Сергей Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицин-  
ской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И. Евдоки-  
мова» МЗ РФ

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ час на заседании  
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, дом 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора  
А.Л. Поленова

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

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

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Частота вновь выявляемых случаев невралгии тройничного нерва (НТН) по данным Всемирной организации здравоохранения находится в пределах от 3 до 5 случаев на 100000 в год, в среднем 4,5:100000 (Love S., Coakhman H.B., 2001).

Интенсивность и частота болевых пароксизмов НТН приводит к душевному и физическому истощению человека, лишает его нормальной трудовой деятельности и личной жизни, нередко инвалидизируя его (Zakrzewska J.M. et al., 2017).

До настоящего времени продолжается дискуссия о патогенезе классической НТН. Некоторые авторы (Ray B. et al., 2005; Tubbs R.S. et al., 2009; Щедренко В.В. и др., 2014; Konstantinos Natsis et al., 2015; Liu P. et al., 2016) полагают, что сужение выходных отверстий тройничного нерва (ТН) имеет патогенетическое значение.

В нейроваскулярном конфликте (НВК) при классической НТН участвуют две анатомические структуры: корешок тройничного нерва (КТН) и артерия (чаще верхняя мозжечковая артерия (ВМА), реже нижняя передняя мозжечковая артерия (НПМА) и базилярная артерия (БА). Возникновение НВК происходит при критическом сближении этих структур и усилении травмирующего воздействия артерии на КТН. Сила удара артерии о КТН подчиняется физическим законам гидродинамики.

В свою очередь, атеросклеротическому видоизменению сосудов с повышением ригидности сосудистой стенки способствует эндотелиальная дисфункция (Dzau V.J., Gibbon G.N., 1991).

Существующие методы лечения НТН отражают эволюцию представлений о ее этиологии и патогенезе. Отсутствие единого понимания патогенеза НТН лежит в основе продолжающегося широкого использования деструктивных хирургических вмешательств и недостаточно эффективных медикаментозных

методов лечения (Xu M. et al., 2016; Wang Y. et al., 2017; Gagliardi F. et al., 2017; Deng M. et al., 2018).

Среди консервативных методов лечения классической НТН препаратами первой линии являются противосудорожные средства и, прежде всего карбамазепин, подавляющий корковые и стволовые очаги сенситизации. Параллельно с нарастанием толерантности к препарату увеличивается и число нежелательных явлений (García J.B. et al., 2010; Techasatian L. et al., 2015; Nasir S.A., et al. 2017). При неэффективности лекарственной терапии используются хирургические методы лечения. «Золотым стандартом» среди них считается микроваскулярная декомпрессия (МВД) корешка тройничного нерва (da Silva O.T. et al., 2016; Arnone G.D. et al., 2017; Otani N. et al., 2017). МВД обеспечивает полное устранение болевого синдрома, однако, процент рецидивов заболевания колеблется в широких пределах. По данным F. Raymond, J.R. Sekula, M.M. Edward et al. (2011), частота рецидива после МВД составила 28%. Летальность – от 0,5 до 2% и в среднем составляет 1,4% (Nurmikko T.J., Eldridge P.R., 2001; Tronnier V.M., Rasche D. et al., 2002; Sandell T., Eide P.K., 2010 и др.). Основной причиной летальных исходов является нарушение кровообращения в стволе головного мозга (Spatz A.L. et al., 2007). Кроме этого, с различной частотой возникают повреждения смежных нервных структур: IV, VI, VII и VIII нервов.

В связи с этим актуальным является разработка новых эффективных методов фармакотерапии классической НТН, позволяющих купировать болевой синдром, предупредить развитие вышеописанных осложнений и увеличить продолжительность ремиссии (Donahue J.H. et al., 2017).

#### Степень разработанности темы исследования

В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению состояния эластических свойств артериальной стенки у больных классической НТН. Проведенный анализ не выявил статей и диссертаций по проблеме, затронутой в нашей научной работе. До настоящего времени не проведено ни одно исследование, отражающее состояние сосудов у больных с классической НТН и участие эндотелиальной дисфункции в патогенезе данного

заболевания. Из этого следует недостаточная изученность данной темы, несмотря на патогенетическую значимость сосудистого компонента в формировании нейроваскулярного конфликта.

Все вышеизложенное позволило нам определить цель и задачи диссертационной работы.

#### Цель исследования

Улучшить результаты лечения классической невралгии тройничного нерва путем оптимизации патогенетически обоснованной фармакотерапии.

#### Задачи исследования

1. Установить роль компрессии ветвей тройничного нерва на уровне выходных черепных отверстий в патогенезе классической невралгии тройничного нерва, а также критерии структурных вариантов нейроваскулярного конфликта.
2. Определить уровень маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, а также факторов, повреждающих эндотелий: гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, повышение уровня цитокинов (интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )) до и после лечения у больных классической НТН.
3. Разработать схемы патогенетической терапии классической НТН, обеспечивающие сокращение длительности курса стационарного лечения и увеличение продолжительности ремиссии.
4. С помощью ангиосканирования изучить состояние эндотелиальной функции (жесткость сосудов, типы пульсовых волн) у больных тригеминальной невралгией в стадию обострения и после проведенной терапии.

#### Научная новизна исследования

Впервые было проведено комплексное изучение маркера эндотелиальной дисфункции, факторов, повреждающих эндотелий, а также состояния эндотелиальной функции путем выполнения ангиосканирования у больных с классической НТН до и после консервативного и хирургического лечения, а полученные результаты позволили расширить представления о патогенезе НТН и разработать более эффективные методы лечения заболевания (Патенты РФ

№ 2612936 и № 2651767). Впервые описаны два варианта нейроваскулярного конфликта и представлены критерии их диагностики с помощью спиральной компьютерной томографии в режиме 3 D.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты лабораторных и инструментальных методов исследований у больных с классической НТН до и после консервативного лечения и микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва способствуют более углубленному пониманию патогенеза заболевания и совершенствованию схемы патогенетического лечения.

Выявленные изменения маркера эндотелиальной дисфункции, факторов, повреждающих эндотелий, и результаты ангиосканирования у больных с классической НТН, обеспечивают объективную оценку эффективности фармако-терапии и открывают возможности для дальнейшей разработки и применения новых фармакологических средств, способствующих увеличению эластических свойств артериальной стенки, прерывающих функционирование нейроваскулярного конфликта.

#### Методология и методы исследования

Объектом исследования были больные с классической невралгией тройничного нерва.

Обследование пациентов включало: клинико-неврологический осмотр, лабораторное исследование крови, ангиосканирование, исследование головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии с целью исключения вторичной природы НТН, визуализация варианта нейроваскулярного конфликта с помощью спиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Определено два варианта нейроваскулярного конфликта в зависимости от структурных взаимоотношений между вершиной петли ВМА и КТН: 1 вариант (74%), когда вершина петли ВМА располагается ниже нижнего края КТН и травмирует КТН латеральный понтомезенцефальный сегмент ВМА; 2 вариант (26%), когда вершина петли ВМА находится у верхнего края КТН и не

пересекает его в вертикальной плоскости, при этом травму наносит вершина артерии смещающейся вниз под воздействие реактивной силы.

2. У больных с классической невралгией тройничного нерва в сыворотке крови выявлено увеличение уровня маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 и фактора, повреждающего эндотелий – общего холестерина, что свидетельствует о важной роли данной дисфункции в патогенезе заболевания.
3. Выявление эндотелиальной дисфункции по данным ангиосканирования у больных с классической невралгией тройничного нерва имеет практическое значение и служит основанием для назначения новых эффективных методов лечения, направленных на восстановление эластичности артериальной стенки.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXII Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль-болезнь. От теории к практике» (г. Волгоград 16 сентября 2016), Научно-практической конференции «Междисциплинарные подходы к терапии и медицинской реабилитации неврологических больных» (г. Краснодар 10 ноября 2016), Научно-практической конференции «Медицинская реабилитация неврологических больных в условиях поликлиники» (г. Ростов-на-Дону 25 апреля 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Медицинская реабилитация неврологических больных как мультидисциплинарная проблема» (г. Ростов-на-Дону 27 апреля 2017), XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (г. Ростов-на-Дону 18 мая 2018).

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 патента РФ на изобретение.

### Личный вклад автора в получении результатов

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Отобраны больные, проведены сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам, выполнено ангиосканирование. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, содержащего 202 источника, из них 51 отечественных и 151 зарубежных. Работа иллюстрирована 26 рисунками и содержит 39 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика клинического материала

Проведено комплексное обследование 110 больных с диагнозом классическая НТН, поступивших в клинику РостГМУ. Среди них женщин – 83, мужчин – 27. Средний возраст составлял  $59,2 \pm 1,75$  лет. Все больные были распределены на две группы: первую группу составили 89 пациентов, получивших консервативную терапию, во второй группе – 21 больной, получивший хирургическое лечение.

Больные, которым проводилось консервативное лечение, в свою очередь, были разделены на три подгруппы:

- первую подгруппу составили 29 (32,6%) больных (контрольная группа), получивших с первого дня стационарного лечения терапию, включающую



назначение антиоксидантов, витаминов группы «В», антиконвульсантов, выполнение блокад в область выходов ветвей ТН (схема 1);

- вторую подгруппу составили 33 (37,1%) больных, получивших с первого дня стационарного лечения терапию, включающую назначение антиоксидантов, витаминов группы «В», антиконвульсантов, выполнение блокад в область выходов ветвей ТН, а также внутривенное введение L-лизинаэсцината(схема 2 – «Способ лечения невралгии тройничного нерва»,защищенный патентом РФ № 2612936);

- третью подгруппу составили 27 (30,3%) пациентов, получивших с первого дня стационарного лечения, терапию, включающую антиоксиданты, витамины группы «В», антиконвульсанты, выполнение блокад в область выходных отверстий ветвей ТН, внутривенноL-лизинаэсцината, а также L-аргинин (схема 3 - «Способ лечения невралгии тройничного нерва», защищенный патентом РФ № 2651767).

Во всех группах больных преобладали лица женского пола.

Среди больных обеих групп превалировали лица старших возрастных групп (средний возраст консервативных пациентов составил  $57,6 \pm 1,4$  лет, хирургических -  $60,8 \pm 2,1$  лет).

По частоте поражения ветвей ТН у консервативных больных чаще всего страдали II и III ветви как вместе, так и в отдельности и с вовлечением I ветви (89,85%), I и II ветви (5,8%), и I ветвь (1,45%). У хирургических больных также преобладала локализация болей в зонах II и III ветви как вместе, так и в отдельности и с вовлечением I ветви (95,24%), I и II ветви (4,76%). Правосторонняя локализация болевых пароксизмов в обеих группах превалировала над левосторонней: у консервативных 65,3% и 34,7% соответственно, у хирургических 57,1% и 42,9% соответственно.

У большинства больных –62,4%, получавших консервативное лечение и 61,9%, получавших хирургическое лечение, длительность приступа составляла несколько секунд. Максимальная частота болевых приступов у 39,8% больных, получавших консервативное лечение, варьировала в пределах от 11 до 50 раз в

сутки и у 52,4% хирургических больных составила свыше 50 приступов. Анализ суточных колебаний болевых пароксизмов в обеих группах показал превалирование дневного времени.

Преобладающая часть больных, получавших как консервативное (51,2%), так и хирургическое лечение (66,7%), не связывала начало заболевания с предшествующими факторами.

Группу больных классической НТН в сочетании с сопутствующей патологией составили 43,4%, получавших консервативное лечение, и 61,9% – хирургическое. В обеих группах из сопутствующих заболеваний преобладали артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Увеличение частоты болевых приступов при подъеме артериального давления наблюдалось у 15,5% пациентов, получавших консервативное лечение и у 42,9% – хирургических больных, что свидетельствует о длительном интенсивном травмирующем воздействии артерии на КТН.

#### Методы исследования

Неврологическое обследование проводилось по стандартной методике исследования неврологического статуса. При оценке неврологического статуса уточнялись интенсивность, частота, продолжительность и характер болевых пароксизмов, время суток с болью, наличие триггерных зон. Также всем больным до и после лечения проводилось тестирование по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по шкале выраженности тригеминального болевого синдрома BNI (BarrowNeurologicalInstitute), заполнялись анкеты оценки ночного сна, оценивалась шкала депрессии Гамильтона, регистрировалась доза принимаемого Финлепсина (Карбамазепина). Также проводилось общесоматическое обследование больных.

Лабораторные методы исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории «ДиаЛаб» до и через два месяца после лечения. Уровень эндотелина-1 определялся количественным иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью наборов фирмы Biomedica, кат. № BI-20052. Уровень гомоцистеина определялся количественным иммуноферментным методом в

сыворотке крови на анализаторе IMMULITE 2000; общего холестерина – ферментативным колориметрическим методом в сыворотке крови на анализаторах Beckman Coulter серии AU; цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, ФНО- $\alpha$ ) – твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом в сыворотке крови на анализаторе IMMULITE 2000 Xpi.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на аппаратах «Philips-Intera» (Голландия, США, 2010; Нидерланды, 2016), спиральная рентген-компьютерная томография (СРКТ) – ангиография в формате 3D – на аппарате «PhilipsIngenuityCore 128»(США, 2011).

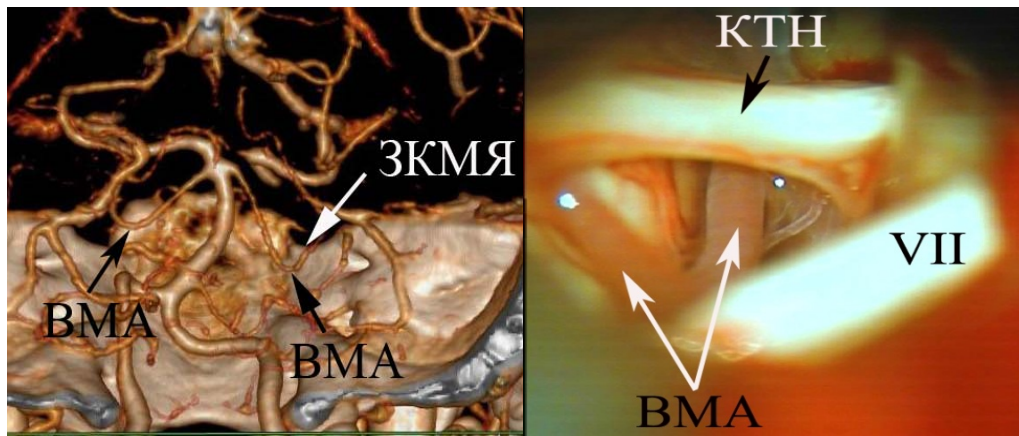
Ангиосканирование выполнялось на портативном автономном приборе АнгиоСкан-01П(Россия, 2008) до и через два месяца после лечения.

Статистический анализ материала выполнялся с применением пакета модулей программы STATISTICA 10.0 «forWindows» (StatSoft, USA) и программы статистического анализа MicrosoftOfficeExcel 2007.

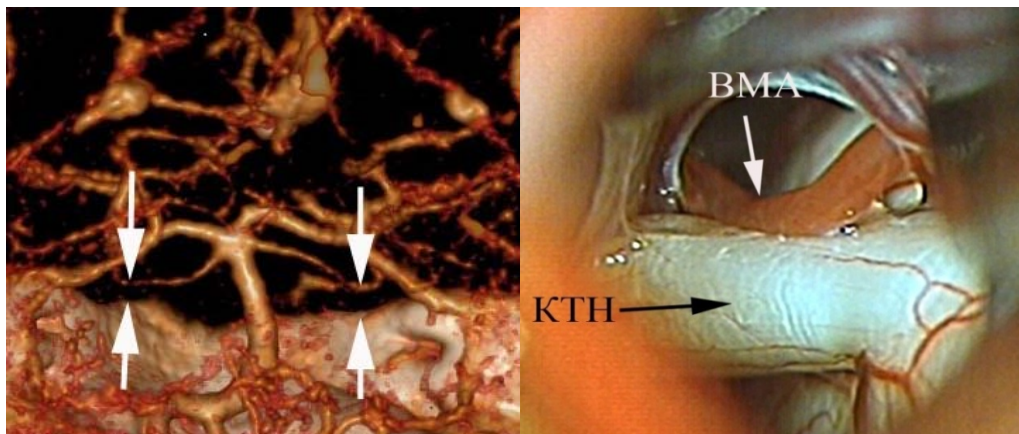
#### Результаты проведенных исследований

У обследованных нами больных с классической НТН на основании данных СРКТ ангиографии в формате 3D, подтвержден НВК между корешком ТН и артериальным стволом – чаще всего верхней мозжечковой артерией. Первый тип конфликта, когда вершина петли ВМА пересекает КТН в вертикальной плоскости, обнаружен у 74% больных, второй тип – у 26%. У пациентов, подвергшихся МВД тип конфликта верифицирован интраоперационно (рисунок 1).

По данным клинического исследования в группе больных, получавших консервативную терапию до лечения, средняя частота приступов боли в течение суток в первой (контрольной) подгруппе больных составила  $42,55 \pm 8,53$ , во второй –  $42,70 \pm 5,69$ , в третьей подгруппе –  $45,91 \pm 7,11$ ; в группе хирургических больных до МВД средняя частота болевого приступа составила  $48,35 \pm 8,63$ . Среднее значение интенсивности боли по ВАШ в первой (контрольной) подгруппе больных составило  $8,66 \pm 0,34$ , во второй –  $8,97 \pm 0,26$ , в третьей подгруппе –  $8,31 \pm 0,39$ ; у хирургических больных данный показатель составил  $9,48 \pm 0,25$ .



а



б

Рисунок 1. – Нейроваскулярный конфликт корешка ТН с верхней мозжечковой артерией: а) первый тип - вершина петли правой ВМА расположена ниже заднего края мекелевой ямки; б) второй тип конфликта – вершина левой ВМА травмирует верхнюю поверхность КТН, не пересекая нерв в вертикальном направлении

Среднее значение интенсивности боли по шкале BNI в первой подгруппе больных, получавших медикаментозное лечение, составило  $4,24 \pm 0,19$ , во второй подгруппе –  $4,47 \pm 0,13$ , в третьей подгруппе –  $4,31 \pm 0,18$ ; в группе хирургических больных –  $4,81 \pm 0,09$ . Полученные результаты по ВАШ и шкале BNI свидетельствуют о наличии у всех больных выраженного болевого синдрома. По результатам оценки анкет ночного сна как у больных, получавших консервативное лечение, так и у хирургических больных, отмечалось нарушение сна: в первой подгруппе среднее его значение составило  $20,48 \pm 0,44$ , во второй –  $20,90 \pm 0,39$ , в третьей подгруппе –  $20,77 \pm 0,45$ ; в группе хирургических больных

–  $19,71 \pm 0,71$ . При оценке состояния больных по шкале депрессии Гамильтона у всех изучаемых больных была выявлена депрессия: средний показатель в первой (контрольной) подгруппе больных составил  $7,55 \pm 0,69$ , во второй –  $7,71 \pm 0,90$ , в третьей подгруппе –  $6,26 \pm 0,79$ ; в хирургической группе –  $11,67 \pm 1,32$ .

Сравнивая полученные результаты частоты приступов боли, интенсивности боли, нарушений сна, выраженности депрессии и др. до лечения между подгруппами больных, получавших медикаментозное лечение, и группой хирургических были получены статистически незначимые различия между ними, что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп.

У всех обследованных больных до лечения выявлены отклонения от нормы в показателях маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 (таблица 1) и общего холестерина. При этом достоверных различий между изучаемыми группами не установлено. Наиболее высокие показатели эндотелина-1 в хирургической группе свидетельствуют о значительном уменьшении эластических свойств артериальной стенки, а вследствие этого – неэффективности проводившейся на этапах традиционной консервативной терапии.

Таблица 1. – Средние показатели эндотелина 1 до лечения в группе консервативных и хирургических больных

Группы больных	Показатель		
	Эндотелин-1 (норма $0,26 \pm 0,066$ фмоль/мл)		
	НТН ( $M \pm m$ )	НТН +сопут. патология ( $M \pm m$ )	p
1 подгруппа с консервативным лечением (контрольная)	$0,52 \pm 0,10$	$0,52 \pm 0,03$	0,983966
2 подгруппа с консервативным лечением	$0,70 \pm 0,18$	$0,69 \pm 0,11$	0,095029
3 подгруппа с консервативным лечением	$0,81 \pm 0,31$	$0,92 \pm 0,35$	0,833029
с хирургическим лечением	$1,21 \pm 0,51$	$1,15 \pm 0,67$	0,676104

Примечание: P- уровень значимости различий

Различия средних величин общего холестерина до лечения между группами изучаемых больных оказались статистически незначимыми, что подчеркивает их сопоставимость и по этим показателям (таблица 2).

Таблица 2. – Средние показатели общего холестерина до лечения в группе консервативных и хирургических больных

Группы больных	Показатель		
	Общий холестерин (норма 3,2 - 5,6 ммоль/л)		
	НТН (M±m)	НТН + сопут. патология (M±m)	p
1 подгруппа с консервативным лечением (контрольная)	6,66±0,42	6,77±0,29	0,368066
2 подгруппа с консервативным лечением	6,55±0,17	6,48±0,21	0,789383
3 подгруппа с консервативным лечением	6,30±0,26	6,42±0,34	0,771417
с хирургическим лечением	6,47±0,55	7,71±1,20	0,204845

Повышение среднего значения общего холестерина, как одного из факторов, повреждающих эндотелий, у больных классической НТН также свидетельствует об уменьшении эластических свойств артериальной стенки.

Средние показатели гомоцистеина, а также цитокинов до лечения у больных, получавших консервативную терапию, и хирургических больных оказались в пределах нормальных значений, и различия средних значений между изучаемыми группами оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Средние значения гомоцистеина и цитокинов до лечения оказались в пределах нормы как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН, так и в группе больных с классической НТН и сопутствующей патологией. Отсутствие отклонений в показателях гомоцистеина и цитокинов свидетельствует об отсутствии влияния данных лабораторных показателей в развитии эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих классической НТН.

До лечения у больных, получавших медикаментозную терапию, и хирургических больных были получены отклонения от нормы в показателях ангиосканирования в виде повышения значения жесткости сосудов (о нормальном состоянии эластических свойств сосуда свидетельствует отрицательное значение цифр), что свидетельствует об утрате эластических свойств артериальной стенки, а также преобладания А типа пульсовой волны, указывающего на неудовлетворительное состояние сосудов. Среднее значение жесткости сосудов до лечения у больных, получавших фармакотерапию, составило: в первой подгруппе  $3,32\% \pm 1,22\%$ , во второй –  $7,10\% \pm 1,43\%$ , в третьей подгруппе –  $4,51\% \pm 2,31\%$ ; у хирургических больных средний показатель жесткости сосудов до лечения составил  $7,66\% \pm 3,74\%$ . Различия средних величин в изучаемых группах до лечения оказались статистически незначимыми, что также подтверждает сопоставимость изменения эластичности сосудистой стенки у данных больных (таблица 3).

Таблица 3. - Средние показатели жесткости сосудов до лечения в группе консервативных и хирургических больных

Группы больных	Показатель		
	Жесткость сосудов (%)		
	НТН (M±m)	НТН + сопут. патология (M±m)	p
1 подгруппа с консервативным лечением (контрольная)	3,83±1,77	2,81±1,81	0,798298
2 подгруппа с консервативным лечением	7,06 ± 2,10	7,14 ± 2,10	0,97525
3 подгруппа с консервативным лечением	4,78 ± 3,36	4,16 ± 3,80	0,957729
с хирургическим лечением	7,88±6,73	7,52±4,89	0,96705

Что касается типов пульсовых волн как у больных, получавших консервативную терапию, так и у хирургических больных до лечения преобладал

А тип пульсовой волны, указывающий на неудовлетворительное состояние сосудов. У больных, получавших медикаментозное лечение, в пульсовой волне до лечения в первой подгруппе тип А в среднем составил 46,9%, тип В 24,2%, тип С 28,9%, во второй подгруппе тип А в среднем составил 45,3%, тип В 31,1%, тип С 23,6%, в третьей подгруппе тип А в среднем составил 53,1%, тип В 23,9%, тип С 22,9%. В группе хирургических больных в пульсовой волне до лечения тип А в среднем составил 57,8%, тип В 17,6%, тип С 24,3%. Отклонения в показателях типов пульсовых волн наблюдались как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН, так и в группе с классической НТН и с сопутствующей патологией, и различия средних значений в данных группах до лечения оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

После проведения медикаментозного лечения сократилась частота приступов боли, различия в распределении частоты до и после консервативной терапии оказались статистически значимыми с уровнем достоверности  $p < 0,001$ . Что касается хирургической группы, то после МВД болевой синдром был купирован у всех больных. Также после проведенного лечения были получены положительные результаты по всем показателям шкал и анкет как в группе больных, получавших фармакотерапию, так и в группе хирургических. Полученные данные до и после лечения различались статистически значимо ( $p < 0,0001$ ).

После проведенной медикаментозной терапии изменение значения эндотелина-1 до и через два месяца после лечения в сторону уменьшения его среднего показателя оказалось статистически значимым только в третьей подгруппе больных, получавших консервативное лечение ( $p = 0,000132$ ). В данной подгруппе больных после проведенной терапии статистически значимым оказалось уменьшение средних значений эндотелина-1 как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН ( $p = 0,001609$ ), так и в группе больных НТН с сопутствующей патологией ( $p = 0,036659$ ). Различия средних показателей эндотелина-1 до и через два месяца после проведенной медикаментозной терапии согласно схемам 1 и 2 оказались статистически



незначимыми ( $p=0,096567$  и  $p=0,076619$  соответственно), поскольку фармакотерапия не была направлена на изменение эластических свойств артерии.

С применением схемы 3 через два месяца после лечения было достигнуто статистически значимое снижение среднего значения общего холестерина ( $p=0,000060$ ). Надо отметить, что в третьей подгруппе больных после проведенного лечения статистически значимым оказалось снижение среднего значения общего холестерина как у больных, страдающих изолированно классической НТН ( $p=0,001696$ ), так и у больных с классической НТН и с сопутствующими заболеваниями ( $p=0,010863$ ). В первой и во второй подгруппах больных, получавших консервативное лечение, различия средних величин данного лабораторного показателя до лечения и спустя два месяца после терапии оказались статистически незначимыми ( $p=0,853641$  и  $p=0,082570$  соответственно).

Положительная динамика в средних показателях эндотелина-1 и общего холестерина через два месяца после лечения согласно схеме 3 свидетельствует об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции и улучшении эластических свойств артериальной стенки у больных с классической НТН.

В хирургической группе больных различия средних значений эндотелина-1 и общего холестерина до и через два месяца после МВД оказались статистически незначимыми ( $p=0,850107$  и  $p=0,176297$  соответственно).

Средние показатели гомоцистеина, а также цитокинов спустя два месяца после лечения во всех группах больных оказались в пределах нормальных значений. Различия средних значений между группами оказались статистически незначимыми ( $p>0,05$ ).

По результатам ангиосканирования различия средних значений жесткости сосудов до и через два месяца после лечения с применением схемы 3, включавшей прием L-аргинина, в сторону улучшения ее показателя оказались статистически значимыми ( $p=0,001474$ ). При этом статистически значимое улучшение в показателях жесткости с применением схемы 3 наблюдалось как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН ( $p=0,007661$ ), так и в группе больных с НТН и сопутствующей патологией ( $p=0,027709$ ). В

показателях жесткости сосудов через два месяца после проведения терапии согласно схемам 1 и 2 выявлены статистически незначимые изменения средних величин ( $p=0,850619$  и  $p=0,818295$  соответственно), так как данные способы медикаментозного лечения не влияют на эластические свойства артерий.

Положительная динамика в показателях типов пульсовых волн также наблюдалась в третьей подгруппе больных, получивших комплексное лечение, включающее назначение L-аргинина (схема 3). В данной подгруппе больных отмечалась тенденция к уменьшению значения типа пульсовой кривой А, увеличению значения типа кривой В и типа кривой С, что, в свою очередь, свидетельствует об улучшении эластичности артериальных сосудов.

С использованием медикаментозной терапии согласно схеме 3 через два месяца после проведенного лечения наблюдалось статистически значимое ( $p=0,003305$ ) изменение структуры пульсовой волны: содержание типа А уменьшилось от 53,1% до 33,7%, а присутствие типа С увеличилось с 22,9% до 44,6%. Статистически значимые различия среднего состава пульсовой волны до и через два месяца после лечения согласно схеме 3 отмечались как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН ( $p=0,003872$ ), так и в группе больных с НТН и сопутствующими заболеваниями ( $p=0,00009$ ). В контрольной подгруппе больных после лечения тип А в пульсовой волне в среднем составил 46,3%, тип В 25,6%, тип С 26,9%. Различия среднего состава пульсовой волны у этой группы больных до и через два месяца после лечения статистически незначимы ( $p=0,95090$ ). Во второй подгруппе больных (не получавших L-аргинин) в пульсовой волне после лечения тип А в среднем составил 38,5%, тип В 29,2%, тип С 32,3%. Различия среднего состава пульсовой волны до лечения и спустя два месяца после терапии в данной подгруппе оказалось статистически незначимым ( $p=0,37331$ ). Отсутствие положительной тенденции в графике пульсовых волн с применением схем 1 и 2 также свидетельствуют об отсутствии влияния данных способов лечения на эластические свойства артерий.

Уменьшение среднего показателя жесткости сосудов, а также изменение структуры пульсовой волны в сторону увеличения процентного содержания типа С с применением схемы 3 свидетельствует об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с классической НТН и повышении эластичности артериальных сосудов.

У больных хирургической группы различия результатов ангиосканирования до и через два месяца после МВД оказались статистически незначимыми. Средний показатель жесткости сосудов у хирургических больных до и после МВД составил  $7,66\% \pm 3,74\%$  и  $9,06\% \pm 3,80\%$  ( $p=0,343253$ ).

В хирургической группе больных после МВД наблюдалось изменение структуры пульсовой волны: содержание типа А уменьшилось от 57,8% до 46,7%, содержание типа В увеличилось со значения 17,6% до 25,6%, а присутствие типа С увеличилось со значения 24,3% до 27,8%. Однако эти показатели оказались статистически незначимыми ( $p=0,23531$ ). Показатели среднего состава пульсовой волны до и после МВД как в группе больных, страдающих изолированно классической НТН ( $p=0,26034$ ), так и в группе больных с НТН и сопутствующей патологией, в том числе сопровождающейся поражением сосудов, оказались статистически незначимыми ( $p=0,20219$ ).

Наиболее эффективной оказалась фармакотерапия по схеме 3. Так, уровень значимости различий клинических показателей после лечения между подгруппой больных, получивших медикаментозную терапию согласно схеме 3, и подгруппой больных, получивших лечение согласно схеме 1 (контрольной), составил: по частоте приступов боли  $p=0,000007$ , по ВАШ  $p=0,000001$ , шкале BNI  $p=0,000002$ , анкете оценки ночного сна  $p=0,000413$ , шкале Гамильтона  $p=0,006653$ . Сравнивая результаты лечения согласно схеме 3 с результатами лечения по схеме 2, статистически значимые различия наблюдались по таким показателям, как: ВАШ ( $p=0,036135$ ), анкете оценки ночного сна ( $p=0,019746$ ), шкале Гамильтона ( $p=0,031163$ ).

Проведено также сравнение результатов медикаментозного лечения по схеме 3 больных с полной ремиссией болевого синдрома с группой

оперированных больных по тем же показателям. В обеих группах к моменту выписки был купирован болевой синдром. Кроме того, улучшились показатели оценки ночного сна и результаты шкалы депрессии Гамильтона. Уровень значимости различий результатов по данным показателям между сравниваемыми группами оказался статистически незначимыми составил  $p=0,247889$  и  $p=0,126028$  соответственно. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности схемы 3 фармакотерапии сравнимой с результатами МВД в ближайшем послеоперационном периоде.

Через два месяца после проведенной консервативной терапии согласно схеме 1 полная ремиссия была достигнута у 6,9% больных, медикаментозная ремиссия – у 93,1%; согласно схеме 2 полная ремиссия была достигнута у 68,8%, медикаментозная – у 31,2% пациентов; согласно схеме 3 полная ремиссия была достигнута у 88% больных, медикаментозная ремиссия – у 12%.

Разработав и применив в лечении больных классической НТН схемы 2, нами было достигнуто повышение эффективности лечения заболевания за счет сокращения длительности курса стационарного лечения (от 5 до 9 дней) и увеличения срока ремиссии (рецидива в течение первого года после лечения не наблюдалось у 57,4% больных). С применением схемы 3 повышение эффективности лечения классической НТН было достигнуто за счет увеличения продолжительности ремиссии (рецидива в течение первого года после лечения не наблюдалось у 92,3% больных).

## ВЫВОДЫ

1. В формировании нейроваскулярного конфликта и возникновении классической НТН значимым являются не размеры выходных черепных отверстий, а уменьшение или потеря эластичности стенки артерии, участвующей в конфликте, что подтверждено увеличением уровня эндотелина-1 (в среднем  $0,95 \pm 0,19$  фмоль/мл), общего холестерина (в среднем  $6,21 \pm 0,16$  ммоль/л) и результатами ангиосканирования (повышение жесткости артерий (в среднем  $5,44\% \pm 1,09\%$ ), преобладание А типа пульсовой волны (в среднем  $59,75\% \pm 4,53\%$ )) у больных классической НТН.

2. У больных классической НТН до лечения установлено отсутствие отклонений в показателях гомоцистеина (в среднем  $9,29 \pm 0,38$  мкмоль/л) и цитокинов (IL-1 $\beta$  (в среднем  $3,27 \pm 0,11$  пг/мл), IL-8 (в среднем  $13,91 \pm 0,47$  пг/мл), ФНО- $\alpha$  (в среднем  $5,30 \pm 0,18$  пг/мл)). Различия их средних значений до и после лечения оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).
3. Разработаны две схемы патогенетической терапии классической НТН: с использованием L-лизина эсцината (схема 2) и дополнительным использованием L-аргинина (схема 3). Применение схемы 2 позволило сократить длительность курса стационарного лечения в среднем на 7 дней и увеличить длительность достигнутой ремиссии в среднем до 9,8 месяцев. Лучшие результаты получены при использовании схемы 3, что позволило увеличить длительность достигнутой ремиссии в среднем до 11 месяцев.
4. Уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции и улучшение эластических свойств артериальной стенки было достигнуто у больных с классической НТН, получивших лечение согласно схеме 3, что подтверждено уменьшением уровня эндотелина-1 ( $p = 0,000132$ ), общего холестерина ( $p = 0,000060$ ) и результатами ангиосканирования (уменьшение жесткости артерий ( $p = 0,001474$ ), уменьшение преобладания А типа пульсовой волны и увеличение присутствия С типа пульсовой волны ( $p = 0,003305$ )).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления невровакулярного конфликта и его вариантов необходимо использовать спиральную компьютерную ангиографию в режиме 3 D.
2. Для оптимального выбора консервативного или хирургического методов лечения у больных классической невралгией тройничного нерва необходимо выявить наличие эндотелиальной дисфункции и жесткости артериальной стенки.
3. Медикаментозная терапия классической НТН должна быть направлена на три компонента патогенеза: уменьшение объема КТН, стимуляцию процесса ремиелинизации в месте невровакулярного конфликта и улучшение эластических свойств артериальной стенки.

4. При отсутствии эффекта от консервативного метода лечения рекомендуется микроваскулярная декомпрессия.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении клинического исследования, позволяющего оценить динамику состояния больных, пролеченных нашими способами, разработка еще более эффективных методов консервативного лечения классической невралгии тройничного нерва.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исаханова, Т.А. Имеют ли значение размеры выходных черепных отверстий ветвей тройничного нерва в патогенезе классической невралгии тройничного нерва? / Е.В. Балязина, В.А.Балязин, Т.А. Исаханова и соавт. // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск).** - 2015. -№ 1. -С. 77-82.

2. Исаханова, Т.А. В чем причина поздней диагностики вторичной невралгии тройничного нерва? / Е.В. Балязина, В.А. Балязин, Т.А. Исаханова и соавт. // **Нейрохирургия.** - 2016. - № 1. - С. 35-40.

3. Исаханова, Т.А. Клинические особенности классической невралгии тройничного нерва первого типа в зависимости от топографо-анатомического варианта нейроваскулярного конфликта / Е.В. Балязина, О.И. Бондарева, Т.А. Исаханова и соавт. // **Российский журнал боли.** - 2016. - Т. 49, № 1. - С. 36-40.

4. Исаханова, Т.А. Дифференциальная диагностика миофасциального болевого синдрома лица с классической невралгией тройничного нерва (Клинический случай) / Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова // **Медицинский вестник Юга России.** - 2016. - № 3. - С. 108-112.

5. Исаханова, Т.А. Эндотелиальная дисфункция у больных невралгией тройничного нерва в стадии обострения / Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова// **Боль – болезнь от теории к практике: Материалы XXII Российской научно-практической конференции с международным участием.** – Волгоград,2016. – С. 78-80.

6. Исаханова, Т.А. Оценка эффективности применения реамберина в лечении больных в невралгическом статусе / Т.А. Исаханова// **3-я итоговая**

научная сессия: Сборник материалов Молодежного научного общества РостГМУ. – Ростов н/Д, 2016. – С. 113-115.

7. Исаханова, Т.А. Диагностика нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва с помощью мультиспиральной компьютерной ангиографии / Е.В. Балязина, О.И. Бондарева, Т.А. Исаханова и соавт. // *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: Материалы IX межд. науч.-практ. конф.* – NourthCharleston, USA, 2016. – С. 20-24.

8. Исаханова, Т.А. Комплексная терапия классической невралгии тройничного нерва / Е.В. Балязина, Н.А. Алексеева, Т.А. Исаханова// **Кубанский научный медицинский вестник.** - 2017. - Т. 163, № 2. - С. 21-24.

9. Исаханова, Т.А. Дифференциальная диагностика шилоподъязычного синдрома (синдрома Игла - Стерлинга) от невралгии тройничного нерва / Т.А. Исаханова//4-я итоговая научная сессия: Сборник материалов Молодежного научного общества РостГМУ. – Ростов н/Д, 2017. – С. 23-25.

10. Исаханова, Т.А. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва / Е.В. Балязина, В.А. Балязин, Т.А. Исаханова и соавт. // **Неврологический журнал.** - 2017. - Т. 22, № 4. - С. 190-197.

11. Исаханова, Т.А. Роль кальцификации груберовой связки в патогенезе классической невралгии тройничного нерва / Е.В. Балязина, В.А. Балязин, Н.А. Алексеева, Т.А. Исаханова// *Медицина боли: от понимания к действию: Материалы XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием.* – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 117-118.

12. Исаханова, Т.А. Предикторы двухсторонней классической невралгии тройничного нерва / Е.В. Балязина, В.А. Балязин, Т.А. Исаханова и соавт. // *Медицина боли: от понимания к действию: Материалы XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием.* – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 118-120.

13. Исаханова, Т.А. Способ лечения невралгии тройничного нерва: Пат. 2612936 Рос. Федерации / Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова; **опубл. 13.03.2017;**

заявл. 19.11.2015; № 2015149838; Бюл. Изобретения. Полезные модели № 8. - 2017. - 6 с.

14. Исаханова, Т.А. Способ лечения невралгии тройничного нерва: Пат. 2651767 Рос. Федерации / Т.А. Исаханова, Е.В. Балязина; опубл. 23.04.2018; заявл. 11.07.2017; № 2017124774; Бюл. Изобретения. Полезные модели № 12. - 2018. - 6 с.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА- базилярная артерия

ВАШ - визуальная аналоговая шкала

ВМА - верхняя мозжечковая артерия

КТН – корешок тройничного нерва

МВД – микроваскулярная декомпрессия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НВК – невровакулярный конфликт

НПМА – нижняя передняя мозжечковая артерия

НТН – невралгия тройничного нерва

РостГМУ – Ростовский государственный медицинский университет

СРКТ - спиральная рентген-компьютерная томография

США – Соединенные Штаты Америки

ТН – тройничный нерв

ФНО- $\alpha$ - фактор некроза опухоли альфа

VNI- Barrow Neurological Institute

IL-1 $\beta$  -интерлейкин-1 бета

IL-8-интерлейкин-8