нФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАДЯН
Норайр Грачяевич

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Елена Викторовна Балязина

Ессентуки
2023

Оглавление

		Стр.
Оглавление		2
Список сокращений		4
Введение		5
Глава 1.	Современное состояние проблемы диагностики, лечения и прогнозирования невралгии тройничного нерва (обзор литературы)	14
	1.1 Клинико-эпидемиологические особенности классической невралгии тройничного нерва	14
	1.2 Роль методов нейровизуализации в распознавании нейроваскулярного конфликта как патогенетической основы классической невралгии тройничного нерва	23
	1.3 Эффективность медикаментозных и хирургических методов лечения классической невралгии тройничного нерв	33
	1.4 Причины рецидивов после медикаментозных и хирургического методов лечения	44
	1.5 Пути оптимизации лечения классической невралгии тройничного нерва	54
Глава 2.	Материал и методы исследования	60
	2.1 Общая характеристика материала исследования. Дизайн исследования	60
	2.2 Общая характеристика методов диагностики и лечения пациентов с классической НТН	64
	2.2.1 Клинико-неврологический метод	64
	2.2.2 Магнитно-резонансная томография	65
	2.2.3 Спиральная компьютерная ангиография	65
	2.2.4 Ангиосканирование	66
	2.3 Методы лечения больных классической НТН	67

2.4 Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения у пациентов с классической НТН 71
2.5 Статистическая обработка данных 72
Глава 3. Результаты исследования 74
3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика классической НТН в Ростовской области 74
3.2 Роль методов нейровизуализации в диагностике классической невралгии тройничного нерва 87
3.3 Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН 95
3.3.1 Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН терапевтического профиля 95
3.3.2 Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН хирургического профиля 98
3.3.3 Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН с пролонгированным приемом ангиопртектора (клиническое исследование) 104
3.4 Оценка факторов риска развития рецидива классической НТН 106
3.5 Оптимизация подходов к лечению пациентов с классической НТН 117
Заключение 121
Выводы 132
Рекомендации 133
Список литературы 135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	базилярная артерия
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВББ	вертебробазилярный бассейн
ВКВ	верхняя каменистая вена
ВМА	верхняя мозжечковая артерия
КТН	корешок тройничного нерва
МВД	микроваскулярная декомпрессия
МКГБ-3	международная классификация головных болей 3-го пересмотра
НПМА	нижняя передняя мозжечковая артерия
НТН	невралгия тройничного нерва
РО	Ростовская область

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и прогнозирования рецидивов невралгии тройничного нерва остаются дискуссионными и до конца не решенными, хотя от времени описания первых случаев заболевания прошло уже более двух с половиной веков. Ни у больных, ни у врачей не вызывают полного удовлетворения результаты лечения этого тяжелого хронического болевого страдания. Вопросы же профилактики рецидивов классической невралгии в литературе вообще не рассматриваются. Заболеваемость НТН, по данным Всемирной организации здравоохранения колеблется от 3 до 5 случаев на 100000 населения в год. Отечественные авторы (Гречко В. Е. и соавт., 2001) сообщают о частоте вновь диагностированных случаев - 5 на 100000 населения в год.

Клиническая картина классической невралгии тройничного нерва описана в Международной классификации головных болей (3-е издание, МКГБ-3, 2018) и характеризуется кратковременными (от нескольких секунд до 2-3 минут) односторонними приступами нестерпимой боли, типа удара электрическим током, чаще в зоне второй и третьей ветвей тройничного нерва и очень редко первой. Боль истощает человека душевно и физически, лишая его радости жизни, а нередко инвалидизируя его.

За последние два десятилетия сформировалась концепция патогенеза классической НТН, рассматривающая пусковой механизм начала заболевания в виде формирования нейроваскулярного конфликта между корешком тройничного нерва и петлями долихоэктазированных артерий вертебробазилярного бассейна. В большинстве работ, посвященных проблеме классической НТН подчеркивается, что НТН наблюдается, в основном, у лиц пожилого и старческого возраста, однако объяснение этого факта пока в литературе отсутствует (Mizobuchi Y. et al., 2017; Hardaway F. A. et al., 2019) Преобладание среди больных классической НТН лиц женского пола отмечается в большинстве работ, посвященных классической НТН. Несколько разноречивым фактом, во всех этих работах, являются цифры соотношения мужчин и женщин, страдающих классической

НТН. Одни авторы приводят соотношение мужчин и женщин как 1:2 (Балязина Е. В., 2015; Cheol-Hyeong Lee, 2021), другие (Gagliardi F. et al., 2017) как процентное соотношение 0,86, третьи - (Araya E. I. et al., 2020) в цифрах – 107 мужчин и 200 женщин на 1 миллион населения: «107 men and 200 women per 1 million people».

Лишь в единичных работах делаются попытки объяснения такой существенной гендерной разницы. В частоте встречаемости классической НТН. Так, F. A. Hardaway et al. (2019) предполагают, что меньший объем задней ямки у женщин может быть фактором в патофизиологии TN, что требует дальнейшего изучения, поскольку женщины рождаются с меньшим по сравнению с мужчинами объемом задней черепной ямкой, а заболевание начинается в основной в пожилом и старческом возрасте.

Подавляющим большинством нейрохирургов и неврологов нейроваскулярный конфликт между КТН и артериями мозжечка признан к как патогенетический фактор возникновения НТН. Однако его диагностика с помощью МРТ многими исследователями ставится под сомнение. Одни авторы считают, что даже высокопольная МРТ не в состоянии обеспечить отличие нейроваскулярного контакта, как варианта нормы, от нейроваскулярного конфликта, как патогенетической основы возникновения НТН. Другие - в это время ведут поиск новых программ для трактовки результатов МРТ в попытке найти отличительные признаки конфликта от контакта. И лишь третьи, основываясь на анатомических вариантах нейроваскулярного контакта в сочетании с клинической стороной заболевания, обеспечивают диагностику конфликта свыше 65% наблюдений (Балязина Е. В. и соавт., 2017). В нейроваскулярном конфликте (НВК) при классической НТН участвуют две анатомические структуры: корешок тройничного нерва (КТН) и артерия (чаше 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 пожилом возрасте, в потерявшем эластичность сосуде,

сила пульсовой волны расходуется не на увеличение диаметра сосуда, в результате его демпфирования, а на разгибание артериальной петли, дистальное плечо которой с каждой систолой наносит удары по КТН, запуская механизм демиелинизации (Балязина Е. В., 2015, 2017). В свою очередь, атеросклеротическому видоизменению сосудов с повышением ригидности сосудистой стенки, способствует эндотелиальная дисфункция (Dzau V. J., Gibbon G. N., 1991). Кроме того, вследствие нейроваскулярного конфликта отмечается отек и набухание КТН, а также стенки конфликтующей артерии, что способствует прогрессированию травматизации нерва компремирующим сосудом, увеличению числа демиелинизированных нервных волокон, возникновению и поддержанию выраженного болевого синдрома.

Препаратами первой линии для лечения классической НТН являются противосудорожные средства и прежде всего карбамазепин оказывающий тормозное влияние на корковые и стволовые очаги сенситизации. Длительный прием препарата снижает его эффективность, а наращивание дозы сопровождается нарастанием числа нежелательных явлений. (Techasatian L. et al., 2015; Nasir S. A. et al., 2017). При достижении критического состояния, когда медикаментозная терапия становиться не эффективной больному предлагается хирургическое лечение. Прием большого количества карбамазепина жителями Северной Америки и Европы, вызывает тревогу у экологов за здоровье населения, в связи с превышенем концентрации карбамазепина в поверхностных водах Северной Америки и Европы (Cunningham V. L. et al., 2010). Самой эффективной и функциональной операцией лечения тригеминальной невралгии, в настоящее время, является микроваскулярная декомпрессия КТН (da Silva O. T. et al., 2016; Arnone G. D. et al., 2017; Otani N. et al., 2017). Действительно, МВД обеспечивает избавление пациента от болевого синдрома, однако процент рецидивов заболевания, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах. Так, F. Raymond, J. R. Sekula, M. M. Edward et al. (2011) сообщают о 28% рецидивов после МВД. Нарастание частоты рецидивов с годами после МВД отмечают Y. Wei et al. (2016). О после операционной летальности от 0,5 до 2% сообщает T. J.

Nurmikko (2001). Во многих публикациях сообщается о значительном числе интраоперационных повреждений близко расположенных черепно-мозговых нервов: IV, VI, VII и VIII нервов. Так, Y. Wei et al. (2016) сообщают о 8,47% постоянных повреждений черепно-мозговых нервов после МВД.

Эти данные в совокупности повышают актуальность разработки новых патогенетически детерминированных методов медикаментозного лечения классической НТН, которые не только исключали бы вышеописанные нежелательные явления, но и способствовали бы сокращению числа рецидивов заболевания (Donahue J. H. et al., 2017). С этой целью в клинике РостГМУ были разработаны и запатентованы новые методы патогенетической терапии классической НТН, изучение катамнеза которых, легло в основу нашего исследования (Патент №2438767, Патент №2612936).

Эффективные методы профилактики рецидивов не только способствовали бы избавлению от болевого страдания, но и с учетом старческого возраста большинства больных, обеспечивали бы им дожитие до естественного исхода без болевых страданий и без хирургического вмешательства. Сокращение количества таких высокотехнологичных операций, каковой является микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, имеет еще и социально-экономическое значение.

Степень разработанности темы исследования:

В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных прогнозированию и методам профилактики возникновения рецидивов классической невралгии тройничного нерва, как после хирургического, так и после медикаментозного лечения. Проведенный анализ литературы, посвященной изучаемой теме, не выявил статей и диссертаций по проблеме, затронутой в нашей научной работе. До настоящего времени не проведено ни одно исследование, направленного на совершенствование схем прогнозирования и профилактики рецидивов классической НТН. Лишь единичные работы отражают эпидемиологические особенности классической НТН в различных регионах мира.

Работ же посвященных клинико-эпидемиологическим особенностям НТН в нашей стране мы не встретили.

Все вышеизложенное позволило нам определить цель и задачи диссертационной работы и разработать дизайн исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения классической невралгии тройничного нерва путем использования патогенетически обоснованных методов профилактики рецидивов заболевания с учетом влияния окружающей среды.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности классической невралгии тройничного нерва в Ростовской области.
2. Изучить результаты медикаментозного и хирургического лечения классической невралгии тройничного нерва.
3. Изучить причины рецидивов классической невралгии тройничного нерва и установить критерии их наступления как после медикаментозного, так и после хирургического лечения.
4. Разработать способ профилактики рецидивов классической невралгии тройничного нерва, основанный на результатах изучения клинико-эпидемиологических особенностей заболевания и его патогенезе.

Научная новизна

Впервые было проведено комплексное клинико-эпидемиологические изучение особенности классической невралгии тройничного нерва у жителей Ростовской области. Детально изучен и статистически обработан длительный катамнез больных, получавших как медикаментозное, так и хирургическое лечение в условиях клиники РостГМУ. Изучены причины рецидивов невралгии тройничного нерва после проведенного как медикаментозного, так и после хирургического лечения. Разработаны критерии прогнозирования рецидива заболевания. Разработан и внедрен в повседневную практику способ профилактики рецидивов невралгии тройничного нерва и защищен патентом (Патент № 2738831 от 17.12. 2020).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследований у больных с классической невралгией тройничного нерва до и после медикаментозного и хирургического лечения способствуют более эффективному лечению классической невралгии тройничного нерва. Установленные критерии угрозы рецидива заболевания способствуют своевременному назначению профилактической терапии. Связь частоты возникновения заболевания с неблагоприятными условия окружающей среди обитания ставит ряд серьезных экологических проблем, требующих усилий, выходящих за рамки медицинской компетенции. Все вместе взятое открывает возможности для дальнейших исследорваний не только в рамках медицинских наук.

Методология и методы исследования

Представленная работа является результатом ретроспективного когортного исследования данных историй болезни 514 пациентов, как оперированных по поводу невралгии тройничного нерва, так и проходивших консервативное лечение данной патологии за период с 1994 по 2020 годы. Открытое контролируемое исследование проведено у 27 пациентов с классичесчкой НТН за которыми наблюдение проолжалось по 2021 год. Согласно данным историй болезни, обследование пациентов включало: клинико-неврологический осмотр, исследование головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии с целью исключения вторичной природы НТН, визуализация варианта нейроваскулярного конфликта с помощью мультиспиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D.

На первом этапе исследования для проведения эпидемиологического анализа были отобраны данные 368 историй болезни пациентов с установленным диагнозом классическая НТН, соответствующих условиям включения-исключения, а также проживающих на территории РО. Вторым этапом исследования проведен анализ результатов лечения пациентов в клинике РостГМУ за изучаемый период. Для оценки факторов, влияющих на развитие рецидива (III этап исследования) у

больных с классической НТН, а также с целью обеспечения наибольшего объема выборок, выделены данные историй болезни пациентов, которым проводилось сравнительно одинаковое лечение, как консервативное, так и хирургическое. Выполнено сопоставление результатов, полученных на каждом этапе исследования, определены пути оптимизации лечения пациентов с классической НТН. На третьем этапе проведены также наблюдения 27 больных классической НТН, которые получали продленный прием L-аргинина. Результаты этого исследования были сопоставлены с результатами лечения 27 больных (контрольная группа), получавших лечение с использованием «схемы-3».

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи методов медицинской статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007, «Statistica 10» (StatSoft, Inc.) и «SPSS 23» (IBM SPSS Statistics).

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность и заболеваемость классической невралгией тройничного нерва у населения Ростовской области зависит от антропогенной нагрузки и высокого уровня загрязнения окружающей среды.

2. В основе патогенеза классической невралгии тройничного нерва лежит долихоэктазия артерий вертебро-базилярного бассейна, чаще всего верхней мозжечковой артерии, формирующая по мере утраты сосудистой стенкой демпфирующих свойств непйроваскулярный конфликт двух типов.

3. Включение в стандартную схему лечения ангиопротекторов L-аргинина и L-лизина эсцината статистически значимо ($p<0,05$) улучшает результаты лечения больных классической невралгией тройничного нерва и обеспечивает наименьшую частоту рецидивов

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), на XXVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли. От понимания к действию» (СанктПетербург, май 2022 года. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, Министерства образования и науки РФ, 3 - в журнале входящем в научную базу Scopus, получен патент РФ на изобретение.

Внедрение результатов

Основные положения и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета и кафедре нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Центра неврологии клиники РостГМУ и их можно рекомендовать в клиническую практику неврологических центров, занимающихся лечением больных с классической НТН.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Выбраны из архива и обработаны Истории болезни больных НТН. В группе больных с рецидивом заболевания проведены сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам, проведено лечение заболевания. Проведено дальнейшее динамическое наблюдение и проведено профилактическое лечение с целью предупреждения возникновения рецидива НТН по разработанному автором патенту. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 24 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц, материалов и методов исследования, собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 32 отечественных и 193 зарубежных источников и публикаций.

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Клинико-эпидемиологические особенности классической невралгии тройничного нерва

Лицевые боли относятся к редкому, но одному из тяжелых страданий, оказывающих значительное влияние на качество жизни. Одним из наиболее болезненных и изнуряющих состояний среди расстройств орофациальной области по праву можно считать невралгию тройничного нерва, которой приписывают низкое качество жизни и самоубийства в тяжелых случаях (Barker 2nd F. G., 2007; Hilgenberg-Sydney, P. B. et al., 2015; Zakrzewska J. M. et al., 2017; Luo Y. et al., 2019; Freeman R. et al., 2019).

Ввиду отсутствия достоверных нейровизуализационных критериев характеризующих различные виды лицевых болей, диагностика прозопалгий осуществляется на основании клинической оценки с использованием критериев Международной ассоциации по изучению боли (IASP) или критериев Международного общества головной боли (IHS). Классификация невралгии тройничного нерва была принята несколькими профессиональными обществами и легла в основу ее описания в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) (Scholz J et all., 2019). Классическая невралгия тройничного нерва (КНТН) описана в Международной классификации болезней 11-го пересмотра в разделе 8B82 «Заболевания тройничного нерва»; Международной классификации головных болей третьего пересмотра от 2018 года (МКГБ-3) в разделе 13 «Болезненные поражения черепно-мозговых нервов и другие лицевые боли» под рубрикой 13.1.1.1, а также Международной классификации орофациальных болей от 2020 года (МКОБ) в разделе 4 «Орофациальная боль, связанная с поражением или заболеванием черепно-мозговых нервов». Согласно актуальным, на сегодняшний день, диагностическим критериям, КНТН может

быть описана как расстройство, характеризующееся повторяющимися односторонними интенсивным кратковременными болями стреляющего, колющего или острого характера, похожими на удары электрического тока, длительностью от менее секунды до 2 минут, свнезапным началом и окончанием, в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва и вызываемыми безобидными раздражителями в области триггерной зоны, Приступы провоцируются разговором, чисткой зубов, приемом пищи, бритьем, причесыванием, дуновением ветра, проходящего через чувствительную область лица. Локализация боли не всегда совпадает с местом сенсорного триггера. Спровоцированная приступообразная боль регистрируется от 91 до 99% пациентов с НТН, что указывает на то, что эта особенность может быть патогномоничной. Помимо феномена триггера, у большинства пациентов с невралгией тройничного нерва не обнаруживаются сенсорные нарушения в области тройничного нерва, если не используются передовые методы (например, количественное сенсорное тестирование). У 15-25% пациентов с НТН (Bendtsena L. et al., 2019) при использовании количественного сенсорного тестирования (QST) выявлены сенсорные нарушения: повышенные тактильные пороги для прикосновения и температуры были описаны в пораженном отделе тройничного нерва, в то время как в не затронутых соседних отделах был изменен только тактильный порог (Nurmikko T. J. et al., 1991; Bowsher D. et al., 1997). В различных исследованиях чаще наблюдались повышенные пороги холодовой и тепловой чувствительности (Sinay V. et al., 1991; Maier C. et al., 2010; Ichida M. C. et al., 2015). Несмотря на односторонний характер болевых приступов при НТН, отмечаются случаи двусторонней термической и механической гипералгезии (Maier C. et al., 2010). Younis и его коллеги описали двустороннюю лицевую термическую и механическую гипералгезию, а также повышенный порог механического обнаружения лица, что указывает на субклиническую гипоэстезию у пациентов с ТН (Younis S. et al., 2016).

Могут присутствовать легкие вегетативные симптомы, такие как слезотечение и/или покраснение ипсилатерального глаза. В разных

исследованиях их частота варьирует в пределах 31-67% (Rasmussen P., 1991; Simms H. N. et al., 2011; Maarbjerg S. et al., 2014).

После болезненного пароксизма обычно наступает рефрактерный период, в течение которого боль не может быть вызвана (Di Stefano G. et al., 2018; Scholz J. et al., 2019; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition, 2020; The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Приступы боли могут возникать несколько раз в день, и их частота, продолжительность и тяжесть могут ухудшаться с течением времени. В зоне поражения может присутствовать непрерывная боль умеренной интенсивности. (Bennetto L. et al., 2007; van Kleef M. et al., 2009; Zakrzewska, J. M. et al., 2015).

При спонтанном пароксизме невралгии тройничного нерва возможно моргание или небольшое движение рта, о котором пациент не подозревает ("tic douloureux"). Реже во время пароксизмального приступа может происходить сильное сокращение лицевых мышц, называемое "судорожным тиком" («tic convulsif») (Di Stefano G. et al., 2018; Araya E. I. et al., 2020).

Согласно существующим клиническим исследованиям, большинство пациентов с ТН испытывают до 10-50 болевых приступов в день, большинство из обследованных не имели никаких симптомов между приступами. В настоящее время считается, что эта группа пациентов страдает классической ТН, которая носит чисто пароксизмальный характер (Obermann M., 2007; Mačianskytė D. et al., 2011; Maarbjerg S. et al., 2014). С другой стороны, болевые приступы могут сопровождаться постоянной фоновой тупой болью средней или сильной интенсивности, которая в настоящее время обозначается как классической ТН с сопутствующей постоянной лицевой болью (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Поскольку три формы невралгии тройничного нерва могут быть клинически неразличимы, хотя пациенты со вторичной невралгией тройничного нерва обычно моложе, чаще страдают потерей чувствительности на части лица и чаще испытывают двустороннюю боль, для подтверждения диагноза КНТН требуется верификация нейроваскулярного конфликта при помощи магнитно-резонансной

томографии (МРТ) или во время операции микроваскулярной декомпрессии (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018; Cruccu G. et al., 2020; International Classification of Orofacial Pain, 1st edition, 2020).

Болевой синдром при классической невралгии тройничного нерва чаще всего наблюдается в зоне иннервации второй (V2, верхнечелюстного нерва) и/или третьей (V3, нижнечелюстного нерва) ветвей тройничного нерва, крайне редко вовлекается первая ветвь (V1, глазной нерв), встречаясь у 1-5% пациентов (Katusic S. et al., 1990; Балязина Е. В., 2015). Частота вовлечения второй и третьей ветвей варьируется в разных исследованиях, причем некоторые сообщают о более высокой частоте для второй ветви, а другие - третьей (Bennetto L. et al., 2007; Bohluli B. et al., 2011; Maarbjerg S. et al., 2014; De Toledo I. P. et al., 2016). На долю подразделений V1+V2 и V2+V3 также приходится примерно 10 и 20% случаев КНТН соответственно (Bennetto L. et al., 2007), также возможно вовлечение всех трех нервных ветвей (Maarbjerg S. et al., 2014; Tanrikulu L. et al., 2016). Sindou M. и его коллеги (2020) высказали предположение, что высокая частота вовлечения V2 и V3 может быть обусловлена соматотопическим распределением сенсорных волокон в корешке тройничного нерва, поскольку компрессия сосудов чаще обнаруживалась в верхне-латеральном или нижнем положении по отношению к окружности нервного корешка. В свою очередь короткие волокна, формирующие вторую и третью ветви, более чувствительны к механическому повреждению, нежели длинные волокна, образующие первую ветвь тройничного нерва (Балязина Е. В., 2015).

Большим количеством клиницистов неоднократно демонстрировалось, что у пациентов с КНТН чаще страдает правая сторона лица. Кроме того, недавно сообщалось, что правосторонняя ТН чаще встречается у пациентов с чисто пароксимальной КНТН по сравнению с пациентами с сопутствующей постоянной лицевой болью (Katusic S. et al., 1990; Rozen T. D., 2004; Siqueira S. R. et al., 2009; Mueller D. et al., 2013; De Toledo I. P. et al., 2016; Tanrikulu L. et al., 2016; Younis, S. et al., 2016). Neto H. S. и его коллегами была выдвинута гипотеза, согласно которой латерализация боли при КНТН обусловлена более узкими круглым и

овальным отверстиями с правой стороны, однако эта гипотеза не была им подтверждена (Neto H. S. et al., 2005). Более того, в исследовании, проведенном Балязиной Е.В. и др., было показано, что статистически значимые отличия в размерах круглого и овального отверстий у пациентов с КНТН и контрольной группы людей, не страдавших НТН, не выявлено (Балязина Е. В. и др., 2015). Еще одна гипотеза возникла в процессе изучения аномалий развития черепа и была выдвинута Л.Я. Лившиц (Лившиц Л. Я., 1968), где высокое стояние пирамиды височной кости на стороне болевого синдрома выступало в качестве фактора, раздражающего КТН и провоцирующего болевые пароксизмы. Проведенными нами исследованиями (Балязина Е. В. и соавт., 2015) было показано, что нейроваскулярный контакт формируется чаще на стороне более высокого стояния вершины пирамиды височной кости, который с более высокой вероятностью трансформируется в пожилом возрасте в нейроваскулярный конфликт, связи с более ранним пересечением вершиной петли верхней мозжечковой артерии плоскости КТН (Сперанский В. С., Зайченко А. И., 1980; Балязина Е. В., 2015; Jinzhi Lin et al., 2021).

На сегодняшний день сделать точные выводы о частоте встречаемости прозопалгий среди населения в целом не представляется возможным, в том числе неизвестна и истинная распространенность КНТН в популяции, что обусловленно как редкостью самой нозологии, так и малым количеством популяционных исследований (Mueller D. et al., 2011). В литературе еще нет единого мнения относительно распространенности НТН, и лишь в нескольких исследованиях эта тема изучалась (Rothman K. J. et al., 1973; Sjaastad O. et al., 2007; Mueller D. et al., 2011; El-Tallawy H. N. et al., 2013), и в большинстве из них использовались удобные выборки (Katusic S. et al., 1990; Hall G. C. et al., 2006; Hall G. C. et al., 2008; Bangash T. H., 2011; Badel T. et al., 2013; MacDonald B. K. et al., 2000). Удобные выборки могут переоценивать распространенность этого заболевания. В свою очередь точная оценка распространенности ТН может помочь в понимании структуры пациентов и, следовательно, в диагностике большего количества случаев ТН и оптимизации способов лечения заболевания.

Первый отчет о заболеваемости тригеминальной невралгией был опубликован в США Пенманом в 1968 году: она составила примерно 107 мужчин и 200 женщин на 1 миллион человек (Penman J., 1968). Позже Katusic и его коллеги подсчитали, что заболеваемость НТН в Рочестере, Миннесота, с 1945 по 1984 год составляла 4,3 на 100 000 человек для мужчин и женщин (Katusic S. et al., 1990). Аналогичные результаты были получены другими исследователями (Yoshimasu F. et al., 1972; Rozen T. D. et al., 2004; Michael Silva, Aviv Ouanounou, 2020), что позволяет предположить, что распространенность НТН в США может составлять 15 000 новых случаев каждый год. Гораздо более высокие показатели заболеваемости (27 на 100 000 в год) были зарегистрированы в первичной медико-санитарной помощи Великобритании (Hall G. C. et al., 2006). Анализ баз данных врачей общей практики показал тенденцию к значительному повышению уровня заболеваемости НТН по сравнению с оценками по данным больниц в начале 90-х годов (26,8–28,9 на 100 000 человеко-лет против 4,7 на 100 000 человеко-лет) (Katusic S. et al., 1991; Dieleman J. P. et al., 2008; Hall G. C. et al., 2008; Hall G. C. et al., 2006; Koopman J. S. H. A. et al., 2009).

Нет сообщений о расовых или географических различиях, объясняющих заболеваемость ТН, но есть некоторые предположения о том, что некоторые группы пациентов подвергаются более высокому риску развития ТН. В общей популяции анализ исследований распространенности показывает, что диапазон заболеваемости НТН составляет от 0,03% до 0,3% (De Toledo I. P. et al., 2016).

I. P. De Toledo и его коллеги выполнили один из наиболее информативных и масштабных систематических обзоров распространенности НТН в основной популяции (De Toledo I. P. et al., 2016), имевший наиболее четкие критерии отбора материалов. Во внимание принимались обсервационные исследования, в которых сообщалось о популяционной и пожизненной распространенности ТН, размеры выборки варьировались от 183811 до 13541, а соотношение женщин и мужчин составило 3 к 1. Включенные исследования были поперечными и проводились в Египте (El-Tallawy H. N. et al., 2013), Германии (Mueller D. et al., 2011) и Норвегии (Sjaastad O. et al., 2007).

Sjaastad и Bakketeig провели эпидемиологическое исследование распространенности редких односторонних головных болей в Ваге, Норвегия, с участием 1838 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. ТН был выявлен в 2 случаях (1 женщина и 1 мужчина), обоим было 42 года. Распространенность TN оценивалась в 0,11% (2 из 1838 или 10,9 из 10 000) (Sjaastad O. et al., 2007). Мюллер и коллегии (Mueller D. et al., 2011) проанализировали распространенность НТН и постоянной идиопатической лицевой боли в немецкой популяции города Эссен. Распространенность НТН составила 0,3% (10 из 3 336 случаев или 29,9 из 10 000), возраст – от 42 до 67 лет, средняя продолжительность заболевания – 8,3 года.

Эль-Таллави и его коллегии оценили распространенность ТН среди населения города Эль-Кусейр в Египете (El-Tallawy H. N. et al., 2013). В выборке из 13 541 человек у четырех женщин от 37 до 52 лет была выявлена ТН. Возраст пациентов варьировался. Предполагаемая распространенность TN составила 0,03% (4 из 13 541 или 2,95 из 10 000).

Несмотря на большие объемы выборок, ограничение исследования пределами одного города или небольшим географическим районом не позволяло сложить общего представления о распространнености тригеминальной невралгии. Долгое время в ретроспективных исследованиях сообщалось об эпидемиологии, частоте и распространенности ТН, но большинство из них были сосредоточены на ограниченной территории (El-Tallawy H. N. et al., 2013) или западных странах (Katusic S et al., 1990; Hall GC et al., 2006; De Toledo, I. P. et al., 2016). Эти исследования были в основном основаны на ограниченных группах населения, сосредоточенных в местных больницах. Тем не менее, наше исследование было первым общенациональным исследованием с использованием электронных демографических данных с более крупной исследовательской группой, что отличает его от других исследований.

Вышеупомянутое подтолкнуло к проведению масштабного электронного популяционного исследования распространенности НТН в Южной Корее, что стало осуществимым благодаря документированию всей медицинской

информации в компьютерной базе данных: были проанализированы популяционные медицинские данные для 51 276 314 пациентов с акцентом на эпидемиологические особенности НТН в Южной Корее в период с 2014 по 2018 годы. За период наблюдения авторам отмечался рост числа пациентов с 42096 до 51403 в 2018 году. На старте исследования распространенность составила 82,11 на 100 000 человеко-лет, а в 2018 году она увеличилась до 100,26, при этом темпы роста составили 22,1%. Соотношение женщин и мужчин составляло 2,14:1. Самая высокая распространенность была обнаружена в возрастной группе 51-59 лет у обоих полов, соотношение мужчин и женщин составило 1:2,14 .

Помимо половых и возрастных особенностей, исследование впервые учитывало также и распространенность НТН в зависимости от региона проживания. Заболеваемость ТН в провинциях в 2018 году сильно варьировалась и была более распространена в столичных районах Сеула и Кенгидо, чем в других провинциях (Lee C., 2021).

Ранние исследования уже указывали на небольшое преобладание женщин в заболеваемости ТН, которое считается почти в два раза более распространенным среди женщин (Katusic S. et al., 1990; Rozen T. D., 2004; Siqueira S. R. et al., 2009), и этот вывод был подтвержден недавними исследованиями (Bangash T. H. et al., 2011; Mueller D. et al., 2011; Maarbjerg S. et al., 2014; Sonia Sharma et al., 2021).

НТН редко встречается в возрасте до 40 лет, однако сообщалось о случаях даже у пациентов в возрасте всего 1 года (Mason W. E. et al., 1991; Steczkowska, M. et al., 2007; Bender M. T. et al., 2011; Dubey A. et al., 2018). В 90% случаев симптомы начинаются после 40 лет, и заболеваемость постепенно увеличивается с возрастом, начиная с 17.5/100 000/ год между 60 и 69 лет до 25.6/100 000/ год после 70 лет (Cheng Katusic S. et al., 1990; Rozen, T. D., 2004; De Toledo, I. P. et al., 2016).

Исследование, проведенное K. von Eckardstein et al. (2015), показало, что более 80% пациентов с ТН первоначально обращались к стоматологу по поводу возникающих симптомов; две трети пациентов получали различные инвазивные, возможно, неоправданные стоматологические процедуры. Временные интервалы

без болевых пароксизмов у пациентов с КНТН могут варьировать от нескольких дней до нескольких лет (Rasmussen P., 1991). Спонтанная ремиссия болевых приступов КНТН может наступить неожиданно, что способствует неопределенному естественному анамнезу заболевания (Балязина Е. В., 2015). Сообщаемый средний период обострения составляет около 50 дней, за которым следует ремиссия в течение месяцев (36%), недель (16%) или даже дней (16%). Только 6% могут рассчитывать на ремиссии продолжительностью более года и около 20% могут страдать от непрекращающихся приступов (Benoliel R. et al., 2016). Другое важное наблюдение показало, что аномальные результаты количественного сенсорного тестирования были обнаружены как в стадии ремиссии, так и вне ее (Bangash T. H., 2011).

Хотя некоторые исследования предполагают, что КНТН представляет собой прогрессирующее расстройство (Taylor R. S., 2002; Zakrzewska J. M., Patsalos P. N., 2002), появляется все больше свидетельств того, что усиление боли со временем и развитие поздней резистентности наблюдались только у очень небольшого числа пациентов (Di Stefano G. et al., 2016; Heinskou T. B. et al., 2019). В некоторых исследованиях сообщалось о значительном уменьшении боли с течением времени у пациентов, получающих фармакологическое лечение КНТН (Benoliel R. et al., 2016).

Сообщалось, что наличие некоторых признаков, включая длительную продолжительность приступа, вегетативные признаки, длительную продолжительность заболевания и атипичные болевые паттерны считаются показателями плохого терапевтического результата (Benoliel R. et al., 2016).

Если пациенты, принимающие лекарства, не испытывают боли в течение 4-6 недель, следует рассмотреть возможность уменьшения приема лекарств (Rozen T. D., 2004). Однако еще предстоит выяснить, находится ли в этой ситуации пациент в стадии ремиссии или пользуется преимуществами терапии. Эти особенности ТН в сочетании с тем фактом, что это относительно редкое заболевание с неопределенным естественным анамнезом, внесли свой вклад в

обширный список трудностей в клинических исследованиях этого болевого состояния (Bennetto L. et al., 2007).

1.2. Роль методов нейровизуализации в распознавании нейроваскулярного конфликта как патогенетической основы классической невралгии тройничного нерва

В настоящее время не существует единой концепции, позволяющей полностью описать все нюансы этиопатогенеза классической тригеминальной невралгии, в связи с чем, до сих пор, не утихают споры по поводу решающего механизма в патогенезе КНТН. В 1950-х годах была популярна теория, что тригеминальная невралгия может иметь центральную этиологию. Модель патогенеза, включившая в себя два компонента и формирующаяся посредством взаимодействия центрального и периферического компонентов, была предложена Н. А. Сапоном (2005). В качестве основного звена периферического компонента патогенеза рассматривается нейроваскулярный конфликт (Коновалов А. Н. и соавт., 2008; Григорян Ю. А., 2010; Балязина Е. В. и соавт., 2012; DeSouza D. D. et al., 2016).

Эти убеждения нашли подтверждение еще в 1967 году, когда Peter Jannetta, используя операционный микроскоп, высказал свои взгляды о том, что патогенетической основой КНТН является нейроваскулярный конфликт, и с тех пор операция микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва получила признание среди нейрохирургических клиник по всему миру (Балязин В. А., Балязина Е. В., 2003; Коновалов А. Н., 2008; Рзаев Д. А. и соавт., 2016; Колычева М. В. и соавт, 2017; Шиманский В.Н. с соавт., 2018; Jannetta P. J. 1967; Broggi G. 1999, 2004; Nurmikko T. J., 2001; Vulcan A. W., 2004; Gandolfi A., 2005; Ashkan K., 2006; Zakrzewska J. M., 2012). В связи с широким внедрением микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва, возникла необходимость точного предоперационного подтверждения нейроваскулярного конфликта.

Для подтверждения нейроваскулярного конфликта в большинстве нейрохирургических учреждений применяется МРТ головного мозга (Ishimori T., 2003; Yoshino N. et al., 2004; Kuncz A. et al., 2006; Kanoto M. et al., 2012; Alper J. et al. 2016; Chu-Qing X et al., 2018).

Исследования возможностей высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в визуализации нейроваскулярного конфликта и более чем 25-летний опыт использования его не обеспечил однозначную оценку его диагностических возможностей в распознавании нейроваскулярного конфликта. Одновременно с публикациями о пользе этого метода в нейровизуализации НВК, еще большее количество сообщений о том, что этот метод не дает возможности однозначно утверждать о выявлении характерных для нейроваскулярного конфликта признаков (Adams C. B. T., 1989; Truini A. et al., 2005; Kress B., 2006; Monstad P., 2007; Nurmikko T. J., 2017*;* Chai W., You C., Zhang W., Peng W., Tan L., Guan Y., 2019). Картина нейроваскулярного конфликта или контакта обнаруживается лучевыми диагностами не только на противоположной заболеванию стороне, но и у лиц, не страдающих НТН и, особенно, что трудно объяснимо, у добровольцев (Kress B. et al., 2006; Monstad P., 2007; Peker S. et al., 2009). Накоплено большое количество сообщений о том, что контакт корешка тройничного нерва с прилежащим сосудом встречается у большинства (Spronk D. et al., 2011; Pinheiro E. S. D. S. et al., 2016) здоровых лиц, является нормой и не служит доказательством нейроваскулярного конфликта, а L. Benes et al. (2005) и вовсе выразили сомнение в том, может ли вообще высокопольная МРТ достоверно установить наличие компрессии КТН у больных НТН.

Следствием неспособности метода магнитно-резонансной томографии с точностью дифференцировать нейроваскулярный конфликт и контакт, а также противоречивых результатов исследований (Antonini G et al., 2014; Gaul C., 2014; Maarbjerg S., 2015) стали трудности в интерпретации терминов «нейроваскулярный конфликт» и «нейроваскулярный контакт». Это недопонимание является причиной существования нескольких лагерей с совершенно противоположными мнениями о патогенезе КНТН. Многие из их

ставят под сомнение патологическое взаиморасположения мозжечковых сосудов и КТН как основу периферического компонента КНТН. Не утихают горячие споры о преимуществах того или иного метода нейровизуализации при проведении дифференциального диагноза НВК, крайне необходимого для определения показаний к оперативному лечению. Лучевые диагносты, использующие для нейровизуализапции МРТ, пытаются отыскать изменения в КТН (экскавацию, смещение, искривление хода КТН и сравнивают эти находки с противоположной стороной (Antonini G. et al., 2014; Donahue J. H. et al., 2017). Обнаружив эти изменения S. Maarbjerg et al. (2015) называют это тяжелым контактом или конфликтом, не замечая, что эти изменения, обусловленные долихоэктазией могли иметь место как врожденная аномалия, задолго до появления лицевых болей. Очень важное и интересное исследование провели американские нейрохирурги H. Ronak Jani et al. (2017). Они сравнили заключения по МРТ относительно нейроваскулярного контакта у лиц, не страдавших НТН, но которые подверглись операции по поводу лицевого гемиспазма. У больных было получено согласие на обследование интраоперационно тройничного нерва и его взаимоотношения с ВМА. Нейроваскулярный конфликт-контакт был обнаружен у 85% (23/27) пациентов интраоперационно и у 67% (18/27) с помощью визуализации. Авторы будут наблюдать за этими больными с целью уточнения, появится ли у них по мере старения НТН.

В клинике нейрохирургии РостГМУ верификация нейроваскулярного конфликта (НВК) осуществляется путем проведения мультиспиральной рентген-компьютерной томографии сосудов головного мозга в режиме 3 D (МСРКТ). В работе Балязиной Е.В и ее коллег были проведены клинические, топографо-анатомические, морфологические исследования, показавшие принципиальное отличие нейроваскулярного контакта от конфликта (Балязина Е. В., 2010).

Сущность НВК 1-го типа заключается в том, что в результате врожденной выраженной долихоэктазии ВМА вершина ее петли располагается ниже уровня КТН (Балязина Е. В., 2009). В молодом возрасте, во время систолы, энергия систолической волны расходуется на увеличение диаметра артерии за счет

эластичности ее стенки, чем обеспечивается линейный кровоток в ней. В пожилом возрасте, вследствие утраты артерией демпфирующих свойств за счет атеросклеротического снижения эластичности ее стенки, энергия систолической волны, следуя законам гидродинамики, расходуется на смещение кнаружи дистального плеча артериальной петли ВМА в сторону воротной зоны КТН. Ритмическое (синхронное с систолой) травмирующее воздействие артерии на КТН приводит к демиелинизации А-волокон, и когда их соотношение с миелинизированными волокнами, достигает критического уровня, КНТН дебютирует или развивается ее рецидив. Принципиально важным является тот факт, что нейроваскулярный (контакт- конфликт) первого типа не был обнаружен в наших исследованиях ни на противоположной стороне у больных НТН ни при исследовании сосудов на трупном материале у лиц, не страдавших НТН. Эта особенность нейроваскулярного конфликта подчеркивает его диагностическую значимость.

При нейроваскулярном конфликте 2-го типа, долихоэктазия ВМА менее выражена. При этом вершина петли верхней мозжечковой артерии располагается у верхнего края КТН и контактирует с его передне-верхней поверхностью. В соответствии с законами гидродинамики, травмирующее воздействие на корешок, обусловлено изменением направления тока циркулирующей крови в изогнутом сосуде. При этом, в пожилом возрасте, повреждение оказывает реактивная сила, смещающая в момент систолы вершину артериальной петли вниз, в направлении корешка. В то время как в молодом возрасте сила систолической волны при втором типе (контактк-конфликта) расходуется на увеличение диаметра артерии и вершина петли не травмирует КТН. При втором варианте (контакта-конфликта) расхождение в стороны сегментов артериальной петли не может оказывать травмирующего воздействия на КТН, так как их плоскости не пересекаются в вертикальном направлении. Среди клиницистов (Benel et al., 2005; G. Antonini et al., 2014), по настоящее время, высказываются сомнения о роли этого типа конфликта в развитии КНТН. Подчеркиваются трудности в возможности отличия

конфликта от контакта, являющегося безобидным вариантом взаимоположения артерии и КТН.

Согласно проведенным в нашем центре исследованиям (Балязина Е. В. с соавт., 2017), человек может родиться с долихоэктазией артерий вертебро-базилярного бассейна (равно как с артериальной аневризмой или артерио-венозной мальформацией), что является предиктором к формированию нейроваскулярного контакта первого или второго типа, и живет бессимптомно до тех пор, пока сохраняются адекватные демпфирующие возможности контактирующей артерии (аналогично как до разрыва аневризмы или мальформации).

В качестве дифференциально-диагностического критерия отличия нейроваскулярного контакта от нейроваскулярного конфликта принимается положение вершины петли ВМА по отношению к заднему краю мекелевой ямки (маркерная точка), на котором лежит корешок ТН. Ввиду нахождения маркерной точки в области стабильной костной структуры, минимальное изменение положения сосуда может быть визуализированоно в режиме 3D. У пациентов, не страдающих НТН, вершина петли верхней мозжечковой артерии располагается выше заднего края мекелевой ямки, а, следовательно, выше КТН. При пересечении КТН латеральным понтомезенцефальным сегментом верхней мозжечковой артерии (вершиной петли ВМА) в вертикальной плоскости нейроваскулярный конфликт 1 типа считается подтвержденным, при этом вершина петли верхней мозжечковой артерии может находиться как на уровне маркерной точки, так и значительно ниже ее. Несколько сложнее идентифицировать нейроваскулярный конфликта 2 типа. При этом типе конфликта, взаимоотношения КТН и верхней мозжечковой артерии можно назвать конфликтом только при наличии клиники КНТН. При анализе данных МСРКТ целесообразно сравнение расстояний от вершины петли верхней мозжечковой артерии до марктерной точки со здоровой стороной и стороной клинических проявлений. На стороне заболевания это расстояние меньше.

Диагностированные с помощью нейровизуализации вариатны НВК подтверждены интраоперационными наблюдениями (Балязина Е. В. и соавт., 2015), что говорит о достоверности полученных нейровизуализационных данных и высокой чувствительности МСРКТ в диагностке взаимоотношений мозжечковых сосудов и КТН. (Шулев Ю. А. и соавт., 2004).

При отклонениях клинических проявлений прозопалгии от симптоматики КНТН, нейровизуализационные данные МСРКТ приобретают особенно важное значение в верификации нейроваскулярного конфликта, что встречается преимущественно у пациентов с НТН 1б подтипа и 2 типа. Отсутствие нейроваскулярного конфликта по данным МСРКТ отдает предпочтение консервативному лечению, избегая не показанных хирургических манипуляций.

С накоплением опыта применения МРТ для диагностики нейроваскулярного конфликта, стало появляться все больше работ, ставящих под сомнение его роль в происхождении классической НТН (Peker S. et al., 2009; Antonini G. et al., 2014; Donahue J. H. et al., 2017). Обнаружение при МРТ нейроваскулярного контакта у добровольцев с такой же частотой, как и у больных НТН, индуцирует изменение взглядов на центральный или периферический механизмы возникновения НТН среди многих исследователей.

Высказанные рядом иностранных авторов сомнения о патогенетической значимости нейроваскулярного конфликта в формировании КНТН основаны на неоднозначном восприятии понятий нейроваскулярного конфликта и нейроваскулярного контакта. Поскольку МРТ исследование способно визуализировать лишь факт близкого взаиморасположения артерии с КТН без возможности достоверной его идентификации как контакта или конфликта, использование данного метода нейровизуализации порождает высокий процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в том числе – гипердиагностики нейроваскулярного конфликта у здоровых лиц. Этим можно обюъяснить большое количество исследований, показывающих, что контакт сосуда с артерией — скорее норма, а не патология (Truelove E., 2004; Tanaka T. et al., 2005; Anderson V. C. et al., 2006; Kress B. et al., 2006; Revuelta-Gutierrez R. et

al., 2006; Monstad P., 2007; Miller J. P. et al., 2009; Nurmikko T. J., 2017). Осознавая неполноценность и ненадежность информации, получаемой при нейровизуализации посредством выполнения рутинной двухмерной МРТ, не прекращаются попытки применения данного метода в модифицированном виде. Так, описано применение структурной МРТ (СМРТ) с целью подтверждения диагноза КНТН и определения, является ли НВК причиной прозопалгии, поскольку кровеносные сосуды часто видны вблизи тройничного нерва при обычном вскрытии или даже при обычном МРТ-сканировании незатронутых нервов или у бессимптомных людей без каких-либо лицевых болей (Meaney et al., 1995; Nurmikko and Eldridge, 2001; Miller et al., 2009; Satoh et al., 2009; Antonini et al., 2014). СМРТ обладает большей чувствительностью по сравнению с КТ для большинства острых находок, включая травматическое повреждение аксонов, небольшие ушибы головного мозга и небольшие экстрааксиальные скопления. Для исследования тройничного нерва при СМРТ использует анатомическую визуализацию с высоким разрешением (варианты Т1- и Т2-взвешенных изображений) для оценки анатомических характеристик и структуры нейроваскулярного конфликта, объема серого вещества мозга, толщины коры и диффузионную визуализацию (диффузионные тензорные изображения (DTI)) для оценки белого вещества мозга и микроструктуры тройничного нерва. (DeSouza D. D. et al., 2016). В исследовании Маринковича и коллег у 83% пациентов с КНТН выявлен контакт КТН и сосуда в переходной зоне между центральным и периферическим миелином. В этом месте наблюдались различные изменения в центральном миелине, включая деформацию и демиелинизацию. Напротив, сегментарная демиелинизация затронула лишь несколько отдельных нервных волокон в областях, прилегающих к НВК (Marinkovic et al., 2009).

Чтобы лучше охарактеризовать анатомические особенности НВК, также выполнялись анатомические сканы с высоким разрешением в сочетании с другими методами (например, трехмерная времяпролетная МР-ангиография, визуализация с градиентным томографом, реконструкция модели нерва / сосуда) показали, что НВК в интактном тройничном нерве обычно не так сильно

выражен, как при поражении нерва, и этого контакта недостаточно, чтобы вызвать смещение или искажение формы КТН (Anderson et al., 2006; Lorenzoni J. et al., 2012). Напротив, смещение или деформация нерва часто происходят в пораженном тройничном нерве, что позволяет предположить, что НВК, связанный с КНТН, более серьезен, чем в непораженном нерве или у людей без симптомов прозопалгии (Lorenzoni et al., 2012).

Существует несколько показателей микроструктуры ткани, которые могут быть получены из этих собственных значений, наиболее широко используемым из которых является фракционная анизотропия, в свою очередь, диффузия различна для разных типов тканей, поскольку структурные барьеры, присущие определенным тканям, препятствуют диффузии. Это побудило нескольких исследователей изучить структурные нарушения в тройничных нервах у пациентов с НТН с использованием фракционной анизотропии (ФА) в качестве меры (Herweh et al., 2007; Fujiwara et al., 2011; Leal et al., 2011; Lutz et al., 2011). Результаты показали, что ФА была ниже у входной зоны пораженного КТН у пациентов с НВК. Эти исследования продемонстрировали, что неинвазивное измерение микроструктуры тройничного нерва in vivo может быть использовано для выявления аномалий в тройничных нервах у пациентов с ТН. Однако эти исследования имели некоторые ограничения. Во-первых, данные были получены с использованием разрешений, которых, возможно, было недостаточно для выявления всех отклонений (Herweh et al., 2007; Mukherjee et al., 2008; Berg J. and Rushworth, 2009; Fujiwara et al., 2011; Leal et al., 2011; Lutz et al., 2011). Во-вторых, во многих из этих исследований в первую очередь оценивалась метрика DTI ФА, которая не полностью описывает форму тензора. Таким образом, информация, важная для полной интерпретации результатов, была ограничена, поскольку другие показатели DTI, такие как средняя, радиальная и осевая диффузии (MD, RD, AD), не были собраны.

Несмотря на неоднозначность возможностей СМРТ в диагностике периферического компонента патогенеза, определенных успехов удалось достичь в исследовании особенностей изменений серого и белого вещества у пациентов с

КНТН, а также показать роль ЦНС в формировании болевого синдрома при КНТН.

У пациентов с хронической болью наиболее распространенное расположение аномалий серого вещества включает области, вовлеченные в многомерное переживание боли, такие как префронтальная кора (PFC), островковая кора, передняя и средняя поясная кора (ACC, MCC), таламус, первичная и вторичная соматосенсорная кора (S1, S2), базальные ганглии, миндалина и ствол головного мозга (Davis and Moayedi, 2013). Эти аномалии обычно обнаруживаются при многих типах хронической боли, включая те, которые затрагивают тригеминальную систему, такие как мигрень (Rocca et al., 2006), невропатическая боль тройничного нерва (DaSilva et al., 2008; Gustin et al., 2011) и дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) (Moayedi et al., 2011).

DeSouza и коллеги исследовали подкорковое и корковое серое вещество головного мозга с использованием T1-взвешенных снимков пациентов с ТН с высоким разрешением и морфометрии на основе вокселей и КТ-анализов соответственно (DeSouza et al., 2013), были выявлены широко распространенные аномалии в областях, которые способствуют сенсорно-дискриминационным и когнитивно-аффективным аспектам боли, модуляции боли и двигательной функции. В частности, у пациентов с КНТН было больше серого вещества в таламусе, контралатеральном S1 (предполагаемая область лица), миндалине, лобном полюсе (FP), периакведуктальном сером веществе (PAG), первичной моторной коре (M1) и базальных ганглиях, а также истончение коры в орбитофронтальной коре (OFC), прегенуальной передней поясной извилине (pgACC) и островке. Эти результаты могут отражать уникальную симптоматику, поскольку КНТН характеризуется приступообразной болью, вызванной безобидными стимулами или движениями, и без значительной потери чувствительности (DeSouza et al., 2013). Эти данные были подтверждены серией аналогичных исследований (Gustin et al., 2011; Obermann et al., 2013; Li et al., 2016). Также было обнаружено, что у пациентов были широко распространенные

аномалии, характеризующиеся более низким ФА мозолистом теле (CC), поясной извилине, задней лучистости (pCR) и верхнем продольном пучке (SLF), противоположном стороне боли, RD и MD были значительно выше в CC и поясной извилине и что RD был выше в SLF. Эти пути соединяют некоторые области серого вещества, участвующие в многомерном восприятии боли, внимания и двигательных функций, которые, как мы ранее показали, являются ненормальными при НТН. Следовательно, в то время как известно, что НТН включает дисфункцию тройничного нерва, у пациентов также есть несколько областей аномального белого вещества головного мозга, которые могут способствовать уникальным симптомам боли при НТН и / или компенсаторному двигательному поведению.

Таким образом, становится все более очевидным, что патофизиология КНТН связана как с аномалиями тройничного нерва, так и с аномалиями головного мозга, а структурные методы МРТ являются ценным средством для неинвазивного исследования системы тройничного нерва in vivo (DeSouza D. D. et al., 2016).

Европейская академия неврологии (EAN) рекомендует диагностировать НВК путем выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием комбинации трех последовательностей с высоким разрешением, поскольку никакие клинические характеристики не могут исключить вторичную НТН, а если выполнение МРТ невозможно, исследовать тригеминальные рефлексы. По нашему мнению, применение МРТ как приоритетного метода визуализации ведет к уменьшению процента благоприятных результатов хирургического лечения в связи с выполнением МВД пациентам, не имеющим показаний к данному виду инвазивного вмешательства (Балязина Е. В. с соавт., 2020). Используемый нами метод нейровизуализации (МСРКТ) обеспечивает надежную идентификацию взаимоотношения верхней мозжечковой артерии и КТН, что позволяет, соотнести клинические проявления прозопалгии с полученными нейровизуализационными данными, четко определить показания к выполнению МВД. Достоверная идентификация нейроваскулярного конфликта

повышает эффективность МВД, продолжительность благоприятных отдаленных результатов, что в свою очередь подтверждает роль нейроваскулярного конфликта в патогенезе КНТН (Балязина Е. В. и соавт., 2015).

В то же время, несмотря на высокую чувствительность МСРКТ, существует необходимость применения методов исследования, позволяющих подтверждать и дополнять полученные данные нейровизуализации, а также осуществлять динамическое объективное наблюдение за результатами лечения пациентов КНТН. Трансформация нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт происходит поэтапно, и диагностировать его методами нейровизуализации, как показали исследования большинства авторов, с помощью МРТ не представляется возможным. Можно полагать, что более адекватным методом диагностики трансформации нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт может быть динамичный функциональный метод, каковым является ЭЭГ, обеспечивающая объективную информацию о биологической активности головного мозга, динамически изменяющейся под воздействием преобразующегося потока информации как следствия трансформации нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт (Балязина Е. В. и соавт., 2020).

1.3. Эффективность медикаментозных и хирургических методов лечения классической невралгии тройничного нерва

Классическая тригеминальная невралгия – заболевание, с которым сталкиваются в процессе лечения специалисты самых разных направлений, включая врачей общей практики, анестезиологов, стоматологов, неврологов и нейрохирургов, и лишь в редких случаях они сосредоточены в узкоспециализированных центрах, в связи с чем прикладываются усилия для создания руководств по ведению КНТН. Первое руководство Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по TN было опубликовано в 2008 году в сотрудничестве с Американской академией неврологии (AAN). С тех пор появились важные новые знания, касающиеся диагностики, клинических

характеристик и визуализации, а также появляются новые лекарственные препараты.

Облегчение острой боли имеет решающее значение для предоставления возможности скорректировать пероральные препараты и контролировать боль с учетом возможного нейрохирургического вмешательства. Арсенал профилактических методов лечения НТН используется уже несколько десятилетий, но качество доказательной базы оставляет желать лучшего, и существует мало высококачественных рандомизированных контролируемых исследований. Хотя эти методы лечения не подтверждены качественными рандомизированными контролируемыми исследованиями, клинический опыт применения некоторых из этих препаратов (в частности, карбамазепина, окскарбазепина, ламотриджина, габапентина, прегабалина, баклофена и ботулинического токсина типа А) является хорошим, что приводит к значительному контролю боли, хотя по-прежнему существует значительная неудовлетворенная потребность в большем количестве эффективных и хорошо переносимых препаратов. Клинический опыт показывает, что опиоиды неэффективны при обострениях КНТН. При обострениях болевого синдома может потребоваться стационарное лечение для титрования противосудорожных препаратов, регидратации и внутривенной инфузии фосфенитоина или лидокаина. Клиницисты подтверждают, что внутривенная инфузия фосфенитоина и лидокаина эффективна для облегчения боли при обострениях, но имеется недостаточно доказательств (Tate R. et al., 2001; Vargas A et al., 2015). Карбамазепин считается золотым стандартом для начального медикаментозного лечения ТН. Было показано, что карбамазепин усиливает облегчение боли по сравнению с плацебо, но также вызывает побочные эффекты, такие как сонливость, головокружение, сыпь, повреждение печени и атаксия, и может вызывать множественные лекарственные взаимодействия. Единодушное мнение экспертов предполагает, что карбамазепин может иметь 50%-ную частоту неудач при длительном (5-10 лет) обезболивании (Rasmussen P., Riishede J., 1970; Taylor J. C. et al., 1981; Lemos L. et al., 2010). Основываясь на достоверности

опубликованных данных, карбамазепин остается наиболее поддерживаемым стандартным методом лечения ТН и рекомендуется для длительного использования. При длительном лечении карбамазепин (200-1200 мг/сут) или окскарбазепин (300-1800 мг/сут) остаются наиболее эффективными препаратами, особенно на ранних стадиях ТН, иногда требуется повышение дозировки (Liebel J. T. et al., 2001; Beydoun A. et al., 2002; Besi E. et al., 2015). Препараты с замедленным высвобождением доступны, но нет исследований, сравнивающих их с обычными формами. При низкой эффективности или плохой переносимости, может возникнуть необходимость рассмотреть другие препараты. Есть некоторые доказательства того, что через 12 недель ботулинический токсин типа А может привести к снижению тяжести и частоты приступов на 50% при продолжении приема других препаратов. Большинство результатов испытаний были оценены через 3 месяца. Все испытания показали последовательное значительное превосходство ботулинического токсина типа А по сравнению с плацебо. Реакция на ботулинический токсин типа А варьировалась от 68% до 86% по сравнению с 15-32% на плацебо. Открытое исследование показало, что 25% пациентов остаются в ремиссии через 14 месяцев после инъекции ботулотоксина. Клинический опыт его применения ограничен, но возможно, что ботулинический токсин типа А может оказывать эффект в качестве дополнительной терапии в некоторых отдельных случаях. В настоящее время ботулинический токсин типа А рекомендован к использованию в качестве дополнительной терапии для среднесрочного лечения КНТН (Li S. et al., 2014; Donnet A. et al., 2017).

Основываясь на низком или очень низком качестве доказательств, ламотриджин, габапентин, ботулинический токсин типа А, прегабалин, баклофен и фенитоин могут использоваться либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с карбамазепином или окскарбазепином, когда препараты первой линии не помогают из-за низкой эффективности или переносимости. Пациентам следует рекомендовать изменять дозировки в зависимости от тяжести боли и побочных эффектов, периода частичной или полной ремиссии. Однако крайне важно, чтобы пациенты были проинструктированы медленно увеличивать и уменьшать дозы в

течение нескольких дней. Нет необходимости пробовать все неинвазивные методы лечения до направления на нейрохирургическое лечение (Donnet A. et al., 2017; Zakrzewska J. M. et al., 2017). Рекомендуется, чтобы пациентам было предложено хирургическое вмешательство, если боль недостаточно контролируется медикаментозно или если лечение плохо переносится.

На сегодняшний день существует три типа хирургического вмешательства для пациентов с КНТН: первый – инвазивное, неабляционное (МВД), второй – инвазивное, абляционное (контролируемое повреждение тройничного узла или корня механическим (баллонная компрессия), термическим (радиочастотная термокоагуляция) или химическим способом (гликолиз), разделение пучков тройничного нерва в задней ямке (внутренний невролиз) и третий – неинвазивная абляция (стереотаксическая радиохирургия, которая фокусирует излучение в зоне входа в корень тройничного нерва). Основываясь на большом клиническом опыте, микроваскулярная декомпрессия КТН была признана операцией первой линии у пациентов с КНТН. Более того, МВД может считаться предпочтительной по сравнению с другими нейроаблативными методами лечения (радиочастотная термокоагуляция, баллонная компрессия, внутренний нейролиз и глицериновый ризолиз, гамма-нож).

В клинике нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета эта операция выполняется профессором В. А. Балязиным с 1994 года. В настоящее время МВД осуществляется через заушный доступ согласно технике Jannetta и соавт. (2005). Обнаруженный нейроваскулярный конфликт устраняется путем заключения сосуда в микропротектор, либо транслокацией в бесконфликтное положение. На сегодняшний день МВД считается самым эффективным методом лечения КНТН, устраняющим нейроваскулярный конфликт, а небольшой процент рецидивов обусловлен его восстановлением. Пациенту с рецидивом заболевания после МВД выполняется либо повторная ревизия, либо современное деструктивное лучевое воздействие гамма-ножом. Проблемотично судить о частоте рецидивов после деструктивных операций

учитывая пожилой возраст больных, поскольку многие из них просто не доживают до рецидива.

Существует ряд нерандомизированных проспективных исследований, сравнивающих долгосрочный прогноз (>1 года) болевого синдрома пациентов после МВД и гамма-ножа и показавших превосходство МВД со значительной эффективностью, как в среднесрочной, так и в долгосрочной перспективе. Через 1-2 года после операции 68-88% пациентов, перенесших МВД, сообщили, что не испытывают боли и не нуждаются в медикаментах, в то время как 24-71% сделали это после гамма ножа. Через 4-5 лет этот процент составлял 61-88% для МВД и 33-56% для гамма ножа (Brisman R., 2007; Linskey M. E. et al., 2008; Pollock B. E., Schoeberl K. A. et al., 2010; Wang D. D. et al., 2018).

Данные более чем 5000 пациентов показали, что у 62-89% после 3-10 лет наблюдения нет болевых пароксизмов. Ежегодный риск рецидива составляет менее 2% через 5 лет после операции и менее 1% через 10 лет. Не столь благоприятные отдаленные прогнозы у пациентов с КНТН с сопутствующей постоянной болью, при этом показатели избавления от боли снижаются до 23,5%-51% через 5 лет наблюдения (Bendtsen L. et al., 2019).

Для получении хороших результатов МВД решающую роль играет правильный отбор пациентов для хирургического лечения. Некоторые авторы (Burchiel K. J., 2003; Eller J. L. et.al., 2005; Miller J. P. et al., 2009) считают показанной МВД больным с двумя клиническими вариантами НТН (подтип 1 – типичные болевые пароксизмы возникают на фоне персистирующей ноющей, жгущей, пульсирующей боли; подтип 2 характеризуется постоянной болью ноющего, жгущего, стреляющего характера, типичные болевые пароксизмы не возникают). K. J. Burchiel (2003) считает МВД показанной больным с обоими клиническими вариантами НТН. С критическим замечанием и предостережением к нему обратился R. S. Heros (2009). Автор высказал надежду на то, что уважаемый доктор K. J. Burchiel, специалист в области лечения НТН, не позволит открыть ящик Пандоры, который может подстрекать менее опытных

нейрохирургов оперировать больных с лицевыми болями, у которых нет типичных признаков КНТН как клинических, так и нейровизуализационных.

В связи с этим возрастают требования к достоверности диагноза КНТН, когда кроме типичной клинической симптоматики, отвечающей требованиям МКГБ3, требуется объективное подтверждение наличия нейроваскулярного конфликта.

Крайне важным представляются возможности Диагностическое значение МСРКТ в верификации нейроваскулярного конфликта или контакта резко возрастает при отклонениях клинических проявлений прозопалгии от клиники КНТН, что встречается у пациентов с НТН 1б подтипа, 2 типа. В случае отсутствия нейроваскулярного конфликта по данным МСРКТ пациенты должны получать консервативное лечение, избегая не показанных хирургических манипуляций.

Таким образом, используемый нами метод нейровизуализации позволяет четко идентифицировать взаимоотношения верхней мозжечковой артерии и КТН, что позволяет, соотнеся клинические проявления прозопалгии и полученные нейровизуализационные данные, четко определить показания к выполнению МВД, получению благоприятных результатов лечения и предотвращению искажения данных о роли нейроваскулярного конфликта в патогенезе КНТН (Балязина Е. В. и соавт., 2015).

Помимо выбора адекватного метода хирургического вмешательства, перед клиницистами стоит серьезный вопрос: существует ли оптимальное время, которое может пройти с дебюта заболевания и должно рассматриваться как показание к МВД, а также какое количество не эфективных лекарственных комбинаций должно быть назначено пациенту с КНТН, прежде чем будет предложен вариант хирургического вмешательства. Обзор литературы не выявил исследований, посвященных этой теме. Анализ описательных исследований показал, что пациенты с КНТН, рефрактерные к медикаментозной терапии, возможно, предпочтут ранний хирургический вариант лечения (Zakrzewska J. M. et al., 2002; Zakrzewska J. M. et al., 2005; Zakrzewska J. M. et al., 2017). В

проспективном исследовании T. Heinskou и коллег сообщалось, что 65% пациентов, направленных в специализированный центр, имели удовлетворительный ответ на терапию спустя 2 года, в то время как 35% были направлены на операцию (Heinskou T. et al., 2015). С другой стороны, ретроспективное исследование G. Di Stefano и коллег, включавшее 200 пациентов, получавших медикаментозное лечение по поводу КНТН, показало, что лишь у меньшинства наблюдалось ухудшение боли с течением времени и/или развитие поздней резистентности (Di Stefano G. et al., 2014). Эксперты сходятся во мнении, что перед операцией микроваскулярной декомпрессии рекомендуется медикаментозное лечение с адекватными дозами и регулярным мониторингом состояния пациента. Существующие данные указывают на то, что не все пациенты нуждаются в операции, но также и на то, что некоторые пациенты могут быть направлены на операцию слишком поздно. Нет данных, указывающих на то, сколько лекарств необходимо протестировать, прежде чем будет предложена операция. Пациентам следует предложить хирургическое вмешательство, если их боль недостаточно контролируется с медицинской точки зрения или если медикаментозное лечение плохо переносится, и их следует проинформировать о такой возможности на ранней стадии.

Возникновение КНТН у лиц старшего возраста, по данным современных исследований, обусловлено уменьшением эластичности сосудов вследствие атеросклероза, возрастного уплотнения их стенок и увеличением их извитости, в результате чего, сила пульсовой волны расходуется не на увеличение диаметра сосуда, а на разгибание артериальной петли, дистальное плечо которой с каждой систолой наносит удары по корешку тройничного нерва, запуская механизм демиелинизации. На изменение формы артериальной петли влияют артериальное давление, диаметр артерии и толщина стенки сосуда, эластические свойства артериальной стенки, плотность и вязкость крови. В пожилом возрасте эластичность сосудистой стенки уменьшается, вследствие атеросклероза сужается его просвет, повышается артериальное давление, и сила систолической волны не компенсируется эластическими свойствами сосуда. Результатом этих изменений

является увеличение силы, выпрямляющей артериальную петлю, что, в свою очередь, ведет к повреждению КТН и демиелинизации А-волокон (Балязина Е. В., 2015; Pan S.-L. et al., 2011; Sandell T. et al., 2013; Araya E. I. et al., 2020).

Как показали исследования, с возрастом нарастает жесткость верхней мозжечковой артерии, исследованной в месте перехода ее переднего понто-мезенцефального сегмента в латеральный понто-мезенцефальный (вершина петли ВМА). По мере утраты демпфирующих свойств артерией, кровоток в ней меняется с ламинарного на пульсативный, что усиливает ее повреждающее воздействие на прилежащий к ней корешок. Количество волокон корешка, потерявших в связи с конфликтом миелиновую оболочку, нарастает (Балязина Е. В., 2010; Балязина Е. В., 2015; Love S. et al., 2001, 2002). Когда соотношение миелинизированных и демиелинизированных волокон переходит критический уровень, возникает первый приступ невралгии. В связи с тем, что это единственный болевой синдром, при котором раздражающий фактор действует постоянно ритмично систоле продолжительное время, относительно быстро в центральной нервной системе формируются очаги сенситизации (патологически усиленного возбуждения) (Крыжановский Г. Н., 1980, 1994, 1997). Однако, результаты МВД КТН убедительно показали исчезновение приступов сразу после устранения нейроваскулярного конфликта, и никакого функционирования очагов в центральной нервной системе клинически не проявлялось (Балязина Е. В. и др, 2020).

Выраженность сосудистых проявлений в структуре болевого приступа, тесное анатомическое расположение корешков и ядер тройничного нерва с ветвями основных сосудистых магистралей позволяют предположить существование тригеминальной невралгии сосудистого генеза (Долгов В. В, 2005). В связи с этим актуальным является включение в комплексную терапию НТН препаратов с ангиопротективным эффектом. L-лизин эсцинат – ангиопротекторное средство, понижающее активность лизосомальных гидролаз, что предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в соединительной ткани, которая их окружает, и таким образом нормализует

повышенную сосудисто-тканевую проницаемость оказывает противоотечное и обезболивающее действие. Включение в схему лечения L-лизина эсцината, обладающего антиэкссудативным (противоотечным) и обезболивающим действием, способствует уменьшению повреждающего воздействия артерии о корешок, за счет увеличения расстояния между корешком и артерией. Как при любой травме, так и при нейроваскулярном конфликте повреждение ткани сопровождается ее отеком, который, в случае с КНТН, приводит к уменьшению расстояния между корешком тройничного нерва и конфликтующим с ним сосудом, усиливая травматическое воздействие. L-лизина эсцинат, обеспечивает нормализацию повышенной сосудисто-тканевой проницаемости и оказывает противоотечное действие, что способствует увеличению расстояния между корешком и артерией, способствуя трансформации нейроваскулярного конфликта в нейроваскулярный контакт.

В исследовании, проведенном Балязиной Е. В и коллегами, оценивалась эффективность применения L-лизина эсцината в комплексной терапии болевого синдрома у пациентов с КНТН, были выявлено статистически значимое уменьшение частоты приступов, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкалам (ВАШ), BNI (Barrow Neurological Institute) (Балязина Е. В. и соавт., 2017; 2020)

Согласно проведенным исследованиям (Балязина Е. В. и соавт., 2017; Балязина Е. В. и соавт, 2020), человек может быть рожден с предрасположенностью к формированию нейроваскулярного конфликта первого или второго типа, но живет бессимптомно до тех пор, пока сохраняются адекватные демпфирующие свойства контактирующей артерии. Предположить возможность появления у человека в пожилом и старческом возрасте классической невралгии тройничного нерва не представляется возможным, поскольку преморбидно неизвестно, имеется ли у него нейроваскулярный контакт первого или второго типа. Трансформация нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт – процесс градуальный, обусловленный функциональными нарушениями эндотелиальной функции.

В течение последних 2-х десятилетий было показано, что эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза. Появляющиеся по прошествии времени сердечно-сосудистые факторы риска, включая курение, старение, гиперхолестеринемию, гипертонию, гипергликемию и семейный анамнез преждевременного атеросклероза, связаны с изменения эндотелиальной функции (Celermajer D. S. et al., 1994; Gokce and Vits 2002; Libby et al., 2002). Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением биодоступности вазодилататоров, в частности оксида азота (NO), и/или увеличением количества эндотелиальных факторов, вызывающих вазоконстрикцию (Lerman and Burnett, 1992). Возникающий дисбаланс приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, а также приводит к развитию специфического состояния активации эндотелия, которое характеризуется провоспалительными, пролиферативными и прокоагулянтными состояниями, благоприятствующими всем стадиям атерогенеза (Anderson, 1999). В свою очередь, снижение синтеза NO, повышает уровень провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и эндотелина-1 (Магдалиц Т. И., 2005; Курапова М. В., 2013).

Одновременно с этим, известно, что с возрастом снижается активность фермента, который обеспечивает синтез NO — основного медиатора функции эндотелия. У лиц в возрасте старше 75 лет уровень NO в крови в 3–4 раза ниже, чем у лиц 25–30-летнего возраста. Предполагается, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения организма (Степанов Ю. М. и соавт., 2004).

В последнее время значительное внимание было уделено способности аминокислоты L-аргинин влиять на функцию эндотелия сосудов. (Kevin S. et al., 2010). Будучи донатором NO, она поддерживает эластические свойства артериальной стенки (Morris C. R. et al., 2003, 2005). Эндогенный L-аргинин синтезируется кишечником и почками и в молодом возрасте обеспечивает физиологические потребности организма. После 35 лет синтез L-аргинина

начинает плавно снижаться, а после 50 лет – практически прекращается. У пациентов с нарушенной функцией почек или тонкого кишечника L-аргинин является незаменимой аминокислотой. L-аргинин представляет собой протеин-образующую аминокислоту и является основным источником выработки NO – нейромедиатора и мощного сосудорасширяющего фактора. Действие этой аминокислоты направлено на поддержание в крови оптимальной концентрации холестерина, что, в свою очередь, благотворно сказывается на функциональном состоянии сосудов их эластических свойствах, демпфирующих возможностях и, как следствие, поддержании линейного кровотока. (Morris C. R. et al., 2005; Балязина Е. В. и др, 2017).

Множество исследований, проведенных, в основном, за последние три десятилетия, выявили важную корреляцию между “классическими” демографическими и биохимическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, гиперхолестеринемией, гипергомоцистеинемией, курением, почечной недостаточностью, старением, диабетом и гипертоническая болезнь) с эндотелиальной дисфункцией, непосредственно связанной с дефицитом оксида азота (Tabit C. E. et al., 2010; Messner B., Bernhard D., 2014; Lai W. K. C., Kan M. Y., 2015; Rathouska J. et al., 2015; Gawrys J. et al., 2020; Mammedova J. T. et al., 2021). В ряде исследований было показано статистически значимое улучшение эндотелиальной функции, снижение АД и уровень гомоцистеина на фоне приема L-аргинина (Reule C. A., 2017; Menzel D. et al., 2018).

Учитывая потерю верхней мозжечковой артерией демпфирующих свойств с развитием эндотелиальной дисфункции, было выдвинуто предположение о прямой взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с КНТН. Результаты исследования по изучению роли перорального L-аргинина в улучшении функции эндотелия показали достоверное влияние на процессы эндотелий-зависимой вазодилатации у таких пациентов и, как следствие, улучшение течения заболевания в виде увеличения продолжительности и частоты наступления

ремиссий (Балязина Е. В., 2017). О необходимости поиска новых вариантов лечения классической НТН подчеркивают F. Antonaci с соавт. (2020) и E. I. Araya с соавт. (2020). В литературе вы не встретили работ, посвященных профилактике рецидива заболевания как после медикаментозного, так и после хирургического лечения. Учитывая все изложенное, актуальным является разработка методов совершенствования диагностики и лечения классической НТН и, что особенно актуально, поиска способов профилактики развития рецидивов заболевания, как после медикаментозного, так и после хирургического лечения.

1.4 Причины рецидивов после фармакотерапии и хирургических методов лечения

На сегодняшний день широко признано мнение, что КНТН имеет прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз с медленным ухудшением с течением времени (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; Taylor J. C. et al., 1981; Zakrzewska J. M., Patsalos P. N., 2002). При этом, существуют результаты исследований, которые не подтверждают этих взглядов, а естественный анамнез остается полностью не выясненым (Rasmussen P., 1990; Di Stefano G. et al, 2014; Maarbjerg S. et al., 2015; Benoliel R. et al., 2016; Heinskou T. B et al., 2019). Эти данные подтверждают необходимость подробного исследования эффективности консервативного и хирургического лечения, отдаленные последствия и причины рецидива болевого синдрома у пациентов с КНТН. В ряде исследований эффективности нейрохирургического лечения КНТН описан хороший отсроченный прогноз (Sindou M. et al., 2007; Miller J. P. et al., 2009; Heinskou T. B. et al., 2018). Однако лишь в нескольких высококачественных когортных исследованиях изучался прогноз НТН при медикаментозном лечении (Di Stefano G. et al., 2014, Benoliel R. et al., 2016).

Для правильного медикаментозного лечения КНТН необходим значительный опыт, поскольку используемые препараты неспецифичны, в основном противоэпилептические, и часто их приходится вводить в высоких

дозах, чтобы контролировать боль (Cruccu G. et al., 2008). Кроме того, научные доказательства медикаментозного лечения слабы (Cruccu G. et al., 2008; Gronseth G. et al., 2008), и лечение часто затруднено недостаточным эффектом, возможными лекарственными взаимодействиями и побочными эффектами (Tölle T. et al., 2006; Gronseth G. et al., 2008).

Консервативная терапия КНТН, по различным данным, показывает эффективность примерно у 75% пациентов и является первым методом выбора, однако в 25-50% случаев требуется повышение дозы или назначение нескольких лекарственных препаратов, либо лекарственный препарат становится противопоказанным. В таких случаях следующим этапом может стать хирургическое вмешательство (Martínez Moreno N. E. et al., 2016). Учитывая нерутинность операции микроваскулярной декомпрессии КТН, большое количество нежелательных отсроченных явлений после деструктивных вмешательств, а также возможности современной фармакотерапии, врачу необходимо с полной ответственностью подходить к вопросу подбора схемы лечения, взвешивая все возможные последствия. В настоящее время существует надежда на то, что со временем клиницистам удастся наблюдать преобладающую часть пациентов до их естественного исхода, максимально увеличивая время ремиссии и прибегая лишь к неинвазивным методом лечения (Baliazina E., 2020). Особенно актуальным это будет для пациентов с нейроваскулярным конфликтом 2 типа, поскольку оперативное лечение в данном случае дает более низкие показатели эффективности, по сравнению с НВК 1 типа, а также может быть не показано в случае наличия нейроваскулярного контакта. В то же время, было показано, что рациональная схема консервативного лечения, с большой долей вероятности, может способствовать трансформации НВК 2 типа в нейроваскулярный контакт, а также позволяет отсрочить необходимость в проведении МВД у пациентов с НВК 1 типа (Балязина Е. В. и др., 2017; Балязина Е. В., Исаханова Т. А., Алексеева Н. А., 2017).

Опираясь на многолетний опыт работы с прозопалгиями, определенных успехов в этом направлении удается достичь уже сегодня посредством

модификаций и планомерной оптимизации схемы лечения. В свою очередь, большую роль в совершенствовании терапии играет понимание этиопатогенеза, улучшение диагностических методик, а также анализ отдаленных последствий проведенной терапии. К сожалению, сведения о количестве и причинах рецидива болевого синдрома у пациентов с КНТН крайне немногочисленны, а существующие исследования оценивают недостаточное количество факторов и недостаточно структурированы. Коллективом авторов: C. V. Nova, J. M. Zakrzewska, S. R. Baker, R. N. Riordain был проведен поиск литературы с использованием широкого спектра базы данных в периоды с 1946 по 2019 год для пациентов, получавших консервативное лечение и с 2008 по 2019 год для пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство. Для получения данных о классификации НТН, методе сбора данных, вмешательствах и результатах лечения, были отобраны четыреста шестьдесят семь исследований, анализ которых показал необходимость четкого определения эффективности лечения пациентов, долгосрочной перспективы, частоты рецидивов для пациентов с КНТН, для чего рекомедуется выбор стандартизированных показателей результатов, позволящих вести последовательную отчетность, сравнивать результаты исследования и прогнозировать эффективность лечения (Nova C. V. et al., 2020).

Доказательств плохого прогноза у пациентов с КНТН, получающих консервативное лечение, недостаточно, поэтому оправданы проспективные реальные исследования медикаментозного лечения невралгии тройничного нерва, а также анализ результатов оптимизации тактики ведения пациентов.

Рекомендации по лечению невралгии тройничного нерва, которые были согласованы и совместно опубликованы Американской академией неврологии и Европейской федерацией неврологических обществ, рекомендуют карбамазепин и окскарбазепин в качестве медикаментозного лечения первого выбора у пациентов с НТН. В отличие от общепринятого представления, в исследовании Di Stefano G и коллег, ухудшение боли со временем и развитие поздней резистентности наблюдались только у очень небольшого количества пациентов. Эффективность

этих препаратов была подтверждена у подавляющего большинства пациентов, но побочные эффекты вызвали отказ от лечения у значительного процента пациентов. Эти результаты показывают, что индивидуальное медикаментозное лечение и надлежащая коррекция дозы играют немаловажную роль в комплаентности пациентов с КНТН (O'Brien E. M. et al., 2010; Di Stefano G. et al., 2014).

В последнее время стали появляться исследования, показывающие не только эффективность той или иной лекарственной схемы, но и роль выстроенной системы контроля выполнения назначений, регулярности приема препаратов и своевременной коррекции дозы при необходимости. T. B. Heinskou и коллеги (2019) провели наблюдательное исследование, в котором оценивали эффективность лечения пациентов с КНТН при ведении их мультидисциплинарной группой специалистов (врачей, психологов, физиотерапевтов, медсестер) в течение двух лет в специализированном центре с целью предоставить доказательства реальной эффективности медикаментозного лечения под руководством специалистов. В результате у 51% пациентов общее бремя боли уменьшилось более чем на 50% за двухлетний период, интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале NRS снизилась со среднего значения 5,34 до 3,00 ($p < 0,01$). Причин такого благоприятного прогресса, вероятно, несколько: индивидуализация медикаментозного лечения, оптимизация дозы, обучение и поддержка пациентов, а также соответствующее направление поддающихся лечению пациентов на операцию. При этом не было выявлено значимой связи между первичным исходом и полом, депрессией и/или тревогой, сопутствующей постоянной болью или нейроваскулярным контактом с морфологическими изменениями тройничного нерва. В исследовании пациенты осматривались систематически, без длительных перерывов, а также осуществлялась регулярная коррекция схемы лечения. Почти все пациенты прошли индивидуальную коррекцию и/или смену препарата во время наблюдения, в результате чего увеличилось число пациентов, которые не принимали препараты в связи с

положительной динамикой (29%) и отсутствием необходимости в лекарственной терапии, а не в связи с самостоятельной отменой.

Еще одним открытием, противоречащим ранее предложенным утверждениям о развитии с течением времени резистентности к медикаментозному лечению, стала выявленная связь между длительной продолжительностью заболевания и хорошим исходом (Taylor J. C. et al., 1981; Zakrzewska J. M., Patsalos P. N., 2002). Таким образом, результаты актуальных исследований противоречат предложенной теории КНТН как прогрессирующего расстройства, которое со временем приведет к увеличению частоты и интенсивности боли, сопровождающейся постоянной болью и сенсорными нарушениями, а также к развитию лекарственной резистентности (Rasmussen P. et al., 1990; Devor M., Amir R., Rappaport Z. H., 2002; Prasad S., Galetta S., 2009; Di Stefano G. et al., 2014; Heinskou, T. B et al., 2019). В свою очередь, причин для улучшения может быть несколько: оптимизация медикаментозного лечения, непрерывные консультации и обучение, а также поддержка со стороны многопрофильной команды, направление пациентов, не поддающихся лечению, на операцию. В качестве прогностически неблагоприятных факторов среди проведенных исследований были выделены такие, как вегетативные симптомы, давящий характер боли, большая продолжительность приступов. В работе R. Benoliel и коллег (Benoliel R. et al., 2016) 74% пациентов с короткой продолжительностью приступа и только 50% пациентов с длительной продолжительностью приступа сообщили о значительном улучшении на фоне лекарственной терапии.

Несмотря на достигнутые успехи в фармакотерапии КНТН, медикаментозная терапия часто приводит к значительным побочным эффектам, и у многих пациентов боль становится более невыносимой по мере прогрессирования заболевания (Taylor et al., 1981; Garvan and Siegfried, 1983; Zakrzewska J. M., Patsalos P. N., 2002), однако существуют разногласия относительно сроков хирургического вмешательства (Campbell, 1997; Burchiel and Slavin, 2000). Нет четких параметров оптимального времени для направления

пациента на хирургическое лечение. Некоторые практикующие врачи выступают за медикаментозное лечение до тех пор, пока оно не принесет облегчения боли или не вызовет невыносимых побочных эффектов (Fields, 1996; Rappaport, 1996). Другие специалисты предполагают, что раннее хирургическое лечение снижает частоту развития хронической нейропатической боли и приводит в целом к улучшению обезболивания и качества жизни (Garvan and Siegfried, 1983; Rappaport, 1996; Burchiel and Slavin, 2000). Однако хирургическое вмешательство не лишено риска и осложнений (Zakrzewska, 1995). В настоящее время нет доказательств в поддержку любого из подходов, и даже пациенты, которые, возможно, прошли обе формы терапии, остаются в нерешительности относительно того, какая форма терапии является наилучшей (Campbell, 1997; Zakrzewska, 2001).

Среди инвазивных манипуляций активно обсуждается то, какой метод хирургии, на сегодняшний день, можно считать приоритетным и имеющим наиболее низкую вероятность рецидива. Главенствующие роли в этой дискуссии занимают радиохирургия гамма-ножом и МВД. В целом, на сегодняшний день, существует небольшое количество обзоров, анализирующих результат аблативного лечения и микроваскулярной декомпрессии у пациентов с КНТН. Все исследователи единогласно сходятся во мнении о невозможности с точностью выделить бесспорное преимущество одного метода лечения над другим ввиду низкого качества исследований и недостаточного уровня доказательности, что лишний раз подтверждает острую необходимость в исследовании отсроченных результатов и факторов риска рецидива заболевания (Zakrzewska J. M., Akram H., 2011; Müller S. et al., 2020).

Радиохирургия гамма-ножом стала многообещающим методом лечения пациентов с классической невралгией тройничного нерва, однако, учитывая, что почти у половины пациентов после гамма-ножа наблюдается рецидив, обычно требуется повторное лечение (Régis J. et al., 2016). Ретроспективный анализ долгосрочных результатов лечения НТН с использованием гамма-ножа с 1993 по 2011 годы показал, что показатели безболезненности без медикаментозного

лечения (класс I) составили 85% через 3 года, 81% через 5 лет и 76% через 7 лет, частота постоянных рецидивов боли составила 12% (Martínez Moreno N. E. et al., 2016). В исследовании Régis J. и коллег у 34,4% пациентов, у которых первоначально не было боли, произошел по крайней мере 1 рецидив болевого синдрома со средним временем начала около 24 месяцев (Régis J. et al., 2016).

Существующая литература не предлагает четких доказательств того, какой метод лечения, повторная радиохирургия или МВД, являются предпочтительным. Поиск не выявил ни одного исследования, в котором непосредственно сравнивались результаты между пациентами, перенесшими повторную радиохирургию, и теми, кто перенес МВД. В систематическом обзоре Patra DP (2018) и коллег был проведен анализ исследований, описывающих пациентов, перенесших повторную операцию радиохирургии гамма-ножом или микроваскулярную декомпрессию после первоначальной неудачного первого радиохирургического вмешательсва. Частота повторного лечения составила 19% у пациентов, перенесших повторную радиохирургию, и 13% у тех, кто перенес МВД (p = 0,74). Результаты через 1 год после повторного лечения были улучшены у 80% тех, кто перенес повторную радиохирургию, и у 81% тех, кто перенес МВД (p = 1,0); купирование болевого синдрома было достигнуто у 47% пациентов, перенесших повторную радиохирургию и 44% пациентов, перенесших МВД (p = 1,0). Данный метаанализ не выявил какого-либо превосходства одного метода лечения над другим, однако было показано, что МВД обеспечивает более высокие шансы на купирование болевого синдрома по сравнению с повторными радиохирургическими вмешательствами (Patra D. P. et al., 2018).

МВД признано лучшим методом лечения классической ТН, связанной с артериальной компрессией, при этом в последних публикациях сообщалось о показателях долгосрочного излечения выше 90%. Кроме того, данный метод позволяет избежать деафферентационных осложнений, неизбежно возникающих после деструктивных вмешательств (Jannetta P. J., 2007; Zhang H. et al., 2013). Однако при столкновении с классической невралгией тройничного нерва, вызванной венозной компрессией, операция МВД становится намного сложнее, и

рецидивы послеоперационных симптомов из-за неполной декомпрессии могут стать частыми, а общая частота купирования болевого синдрома составляет около 80% (Sindou M. et al., 2006; Miller J. P. et al., 2009). Механизм и лечение венозной компрессии, хотя и изучены и описаны рядом исследователей, недостаточно освещены и все еще остаются спорными (Feng B. et al., 2015). Ярким примером удачной попытки работы с фактором риска для уменьшения количества рецидивов стала публикация исследования M. Wu и коллег (2018), в котором был проведен поиск и классификация вен-виновников НВК в соответствии с оперативной анатомией, а затем разработан индивидуальный подход и управление декомпрессией в соответствии с различными формами сдавливающих вен, при этом болевой синдром после оперативного вмешательства был купирован у 51 из 64 пациентов, необходимость в повторном вмешательстве снизилась до 20,3%. Оценка долгосрочной эффективности МВД у пациентов с подтвержденным НВК с артериальным сосудом выявила, что показатель успеха, определяемый как количество пациентов без болевых пароксизмов и без какой-либо лекарственной терапии, составил 91% через 1 год и 73,38% после 15 лет наблюдения. При этом ни один из факторов, ассоциированных с пациентом (пол, возраст пациента на момент хирургического вмешательства, системная гипертензия в анамнезе, длительность невралгии до операции или неудачная операция в анамнезе), не сыграл какой-либо существенной роли в прогнозе. Также не влияли на прогноз сторона и топография тройничного нерва, тогда как вовлечение всех трех отделов нерва, а также наличие очагового арахноидита оказало негативное влияние на исход ($p = 0,002$), что опровергло ранее полученные данные о влиянии продолжительности болезни от 2 лет, женского пола, неполного купирования болевого синдрома непосредственно после операции, одновременного поражения трех ветвей тройничного нерва, венозной компрессии и использования фрагмента мышечной ткани в качестве протектора (Barker F. G., Jannetta P. J. и соавт., 1996; Alberione F. и соавт., 2008). Что касается анатомических факторов, то ни тип сжимающего сосуда, ни его расположение вдоль или вокруг КТН не были признаны значимыми, однако, значимую роль для

прогноза, по оценкам, может играть выраженность компрессии КТН — чем серьезнее степень компрессии, тем лучше результат и долгосрочный исход МВД ($p = 0.002$), при этом описываемые степени компрессии КТН могут в некоторой степени сопоставимы с описанными нами нейроваскулярными конфликтами двух типов и нейроваскулярным контактом. Отсюда можно сделать вывод, что наибольший процент эффективности и благоприятный отсроченный прогноз МВД имеет у пациентов с НВК 1 типа (Sindou M. et al., 2007; Балязина Е. В., 2009) ввиду анатомических особенностей самого конфликта.

В работе В. А. Балязина, С. М. Салаха (2013) выделяются следующие факторы риска возникновения рецидива заболевания в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах: отсутствие сосудистого конфликта на этапе ревизии КТН и принятие за причину НТН конфликта с верхней каменистой веной, или устранение конфликта только с одним артериальным стволом при наличии НВК с несколькими сосудами, использование неадекватных протекторов для устранения НВК, смещение протектора и отсутствие его надежной фиксации, близкое расположение протектора к КТН, неадекватное устранение НВК, анатомические особенности в области КТН, которые со временем могут привести к возникновению нового конфликта (Балязин В. А., Салах С. М., 2013).

Результаты приведенных исследований еще раз подчеркивают прямую зависимость процента успешных хирургических вмешательств от знания регионарной анатомии, подбора тактики проведения манипуляции в зависимости от особенностей НВК, а также тщательной оценки необходимости и потенциальной эффективности операции в каждом конкретном случае. Скрупулезный анализ показаний к МВД у пациента с клиникой МВД позволяет не только повысить процент успеха, но и не дескредитировать метод в целом.

Риски развития рецидива КНТН существуют как после хиругического, так и после консервативного лечения существуют. Глобальная причина в обоих случаях одинакова – не полностью устраненный НВК. Постоянное ритмическое травмирующее воздействие сосуда на КТН приводит к демиелинизации А-

волокон, и когда их снижение достигает критического уроаня, КНТН дебютирует или развивается ее рецидив (Балязина Е. В., 2010; Love S. et al., 1998).

Конфликт может сохраняться либо по причинам неудачи в достижении бесконфликтного положения путем НВК, либо из-за нарастания степени компрессии сосудом-виновником корешка тройничного нерва после проведенной консервативной терапии ввиду нарастания жесткости сосудистой стенки, дисфункции эндотелия и потери демпфирующих свойств сосуда, вплоть до трансформации нейроваскулярного контакта в конфликт. Следовательно, помимо вышеописанных факторов риска рецидива КНТН, к таковым могут быть отнесены причины, повышающие жесткость сосудистой стенки и изменяющие конфигурацию петли в месте НВК. Гидродинамические закономерности НВК, описанные ранее Е. В. Балязиной, позволяют отнести к факторам, влияющим на изменение формы артериальной петли, следующие: артериальное давление, диаметр артерии и толщину стенки сосуда, атеросклеротические изменения и дисфункцию эндотелия, эластические свойства артериальной стенки, плотность и вязкость крови. В периферических артериях основными компонентами являются коллаген и клетки гладкой мускулатуры. Эластический модуль коллагена выше, чем у эластина, поэтому при увеличении расстояния от сердца артерии становятся более жёсткими, эластический модуль увеличивается. Кроме того, принципиально важно, что при низком или нормальном АД основой жёсткости сосудистой стенки служит эластин, а при высоком АД – коллаген, что защищает стенки сосудов от разрыва (Оттева Э. Н. и др., 2012; Балязина Е. В., 2017).

Таким образом, все перечисленные факторы в определенной степени обусловливают неудовлетворительные результаты лечения у определенного количества пациентов, а также ухудшают долгосрочный прогноз у значительного количества из них. Модификация факторов риска и оптимизация терапии пациентов с КНТН позволят улучшить качество жизни, продолжительность ремиссии и отсрочить направление пациента на оперативное лечение, а у определенного количества пациентов – избежать МВД.

1.5. Пути оптимизации лечения классической невралгии тройничного нерва

Подходы к ведению пациентов с КНТН нуждаются в постоянной оптимизации с целью уменьшения количества осложнений и профилактики обострения. Определенных успехов клиницистам удалость достигнуть уже сегодня, однако многие подходы могут быть дополнены и модифицированы с учетом факторов риска развития рецидива болевого синдрома.

На базе неврологического центра и кафедры неврологии и нейрохирургии РостГМУ проводятся исследования по оценке эффективности и оптимизации диагностики и лечения пациентов с КНТН, а внедренные результаты вновь подвергаются оценке. Основываясь на многолетнем опыте ведения пациентов с прозопалгиями, был сделан вывод о том, что одним из важнейших этапов, всецело влияющих на успех терапии, является дифференциальная диагностика КНТН и других болей в области лица. Особенно остро вопрос выбора методов диагностики и его точности встает в ситуациях, когда появляется необходимость с наивысшей степенью достоверности исключить нейроваскулярный конфликт как причину клиники НТН, чтобы не направлять пациента на заведомо неэффективные инвазивные вмешательства и, что не менее важно, не упустить из виду не столь частые причины подобной клинической картины (Балязина Е. В. и др., 2018). В связи с этим, в настоящее время, для подтверждение диагноза КНТН, в клинике нейрохирургии РостГМУ при необходимости может проходить в несколько этапов. Для обнаружения нейроваскулярного конфликта применяется МСРКТ в режиме 3 D. В то же время, несмотря на высокую чувствительность МСРКТ, существует потребность в дополнительных методов, позволяющих подтверждать и дополнять полученные данные нейровизуализации, а также осуществлять динамическое объективное наблюдение за результатами лечения пациентов КНТН. Одним из таких случаев является дифференциация нейроваскулярного контакта и нейроваскулярного конфликта 2 типа. Трансформация нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт происходит поэтапно, а подтверждение его при помощи МРТ обладает

недостаточной точность (Antonini G. et al., 2014; Zhao Y. et al., 2022). По этой причине нами используется динамичный функциональный метод, каковым является ЭЭГ, обеспечивающий объективную информацию о биологической активности головного мозга (Крыжановский, 1980, 1994; Балязина Е. В. и др., 2020). В исследованиях, проведенных ранее, изучалась биоэлектрическая активность головного мозга до и после консервативного и хирургического лечения, результатом чего стало выявление характерного паттерна БАГМ в виде высокого индекса ритмической β-активности, превышения мощности электрической активности в θ-диапазоне частот, островолновой активности α- и β1-диапазона частот, появления комплексов острая волна-медленная волна и вспышек множественных β-волн. Вышеописанные характеристики ЭЭГ отмечались при обоих типах НВК и не регистрировались после устранения конфликта и при нейроваскулярном контакте (Бондарева О. И. и др., 2018; Балязина Е. В. и др., 2020; Балязин В. А. и др., 2021).

Как было сказано ранее, к фактору, провоцирующему рецидив болевого синдрома, относится неполная декомпрессия корешка тройничного нерва, которая, по различным данным, может возникать при венозном типе конфликта, а также при «небольшой степени компрессии» артериальным сосудом (Sindou M. et al., 2006, 2007; Miller J. P. et al., 2009; Feng B. et al., 2015; Wu M. et al., 2018). В. А. Балязиным было проведено исследование путей уменьшения количества осложнений и рецидивов после МВД на основании анализа результатов 94 МВД КНТ, результатом которого стали рекомендации по тщательной ревизии всех поверхностей КТН, а не только воротной зоны в целях обнаружения и устранения всех возможных точек конфликта, что значительно снижает количество рецидивов заболевания, а сохранение каменистой вены и ее притоков, особенно вен бокового выворота IV желудочка, служит важным звеном в профилактике развития вестибуло-мозжечковых расстройств в послеоперационном периоде. Также рекомендована управляемая эксфузия ликвора перед вскрытием твердой мозговой оболочки для облегчения хирургического доступа, с последующей аутоликворотрансфузией с целью восстановления внутричерепного давления,

профилактики развития гипотензивного синдрома, гидропса лабиринта и, как следствие, снижения слуха и вестибулоатактического синдрома (Былязин В. А., 2003). Десятилетием позже были опубликованы результаты интраоперационной профилактики рецидива КНТН, где одним из основных моментов профилактики рецидива НТН были названы правильный выбор категории пациентов и восстановление нормальных топографо-анатомических взаимоотношений конфликтующего сосуда и КТН. Для этих целей, было отдано предпочтение муфтообразному полипропиленовому протектору, особое внимание рекомендовано было уделять адекватной ревизии КТН от края пирамиды до воротной зоны со всех сторон КТН, восстановление нормальных топографо-анатомических взаимоотношений между КТН и «конфликтующим» сосудом путем перемещения петли ВМА в пространство между КТН и наметом мозжечка, С целью предотвращения смещения протектора вдоль артериальной петли использование нескольких протекторов (по типу гирлянды), дополнять МВД тефлоновой прокладкой при отсутствии возможности заключать все «конфликтующие» сосуды в микропротектор (Балязин В. А., Салах С. М., 2013).

Основной проблемой консервативного лечения является то, что главное внимание клиницистов отнимает совершенствование терапии, направленной на корковые очаги сенситизации, в то время как само место нейроваскулярного конфликта, где формируется очаг демиелинизации КТН, остается без должного внимания, вне сферы воздействия существующих терапевтических методик. Начало работы в этом направлении было положено исследованиями Балязиной Е. В., в которых проводилась оптимизация терапии невралного компонента патогенеза КНТН. В 2004 году был предложен способ лечения НТН (патент РФ №2227028), предусматривавший пероральное назначение больному глицерина, а также назначение медикаментозной терапии, стимулирующей процесс ремиелинизации: непосредственно к очагу демиелинезации второй и третьей ветвей тройничного нерва в область круглого и овального отверстий вводились блокады (в составе кеналог, триамцинолон, витамин В12 и 2%-ный раствор лидокаина). Внутривенно вводился берлитион, мильгамма – внутримышечно.

Недостатками данной схемы лечения была недостаточная эффективность, сложность методики выполнения блокад, обусловленная близостью расположения сонной артерии и опасностью ее повреждения, возникновение побочных эффектов, таких как нарушение водно-электролитного баланса, тошнота, рвота после применения глицерина. В последующем схема лечения неоднократно совершенствовалась: предлагались аппликации анестетиков на проекцию точек выхода ветвей тройничного нерва (патент РФ №2349313, 2009 г., БИПМ №8), блокады второй и третьей ветвей тройничного нерва с кеналогом, витамином В12, лидокаином (патент РФ №2438657, 2012 г., БИПМ №1). В литературе описаны различные приемы физиотерпаевтического лечения: воздействие электрическим током на области проекции Гассерова узла, верхние края глазниц в области foramen supraorbitale, нижние края глазниц в области foramen infraorbitale, нижний конец челюсти в области foramen mentale и области передних брюшек двубрюшной мышцы и жевательные мышцы, воздействия низкоинтенсивным импульсным магнитным полем на те же области, области шеи и верхней трети грудной клетки, а также наложение грязевых аппликаций на область воротника (патент РФ №2551228, 2015 г., БИПМ №4). Недостаточная эффективность лечения, сложность выполнения манипуляций, а также противопоказания к применению физиолечения у некоторых пациентов послужили толчком для дальнейшей модификации терапии. Следующим этапом на пути к повышению эффективности консервативного лечения стало более глубокое изучение сущности сосудистого компонента нейроваскулярного конфликта и способы улучшения демпфирующих свойств и эластичности сосудистой стенки, утрачивающихся в пожилом возрасте в связи с атеросклерозом, возрастным уплотнением стенок сосудов и увеличением их извитости (Балязина Е. В., 2015; Pan, S.-L et al., 2011; Sandell T. et al., 2013; Araya EI et al., 2020). В связи с этим было предложено включение в схему лечения препарата с ангиопротекторным механизмом действия - L-лизина эсцината, нормализующего повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, обладающего противоотечным и обезболивающим действием. За счет своего фармакологического действия,

данный препарат способствует увеличению расстояния между корешком тройничного нерва и артерией, уменьшая травматическое действие последней и способствуя трансформации нейроваскулярного конфликта в нейроваскулярный контакт. В исследовании, проведенном Е. В. Балязиной и коллегами, оценивалась эффективность применения L-лизина эсцината в комплексной терапии КНТН, были выявлено статистически значимое уменьшение частоты приступов, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкалам (ВАШ), BNI (Barrow Neurological Institute) (Балязина Е. В. и соавт., 2017; 2020).

В последнее время особое внимание уделяется изучению влияния эндотелиальной дисфункции на течение болевого синдрома у пациентов с КНТН, а также роль незаменимой в пожилом возрасте аминокислоты L-аргинина на нормализацию функции эндотелия сосудов (Morris C. R. et al., 2003, 2005; Kevin S. et al., 2010). Помимо основного источника выработки NO, ее функция заключается в поддержании оптимального уровня холестеринемии, что позитивно отражается на функциональном состоянии сосудов их эластических свойствах, демпфирующих возможностях и, как следствие, поддержании линейного кровотока (Балязина Е. В. и др, 2017; Morris C. R. et al., 2005). Учитывая потерю верхней мозжечковой артерией демпфирующих свойств с развитием эндотелиальной дисфункции, было выдвинуто предположение о прямой взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с КНТН. Е. В. Балязиной и коллегами было опубликовано исследование о влиянии L-аргинина на дисфункцию эндотелия, показавшее достоверное влияние на процессы эндотелий-зависимой вазодилатации у таких пациентов с КНТН и, как следствие, улучшение течения заболевания в виде увеличения продолжительности и частоты наступления ремиссий (Балязина Е. В., 2017).

Таким образом, основываясь на данных исследований, можно сказать, что совершенствование подходов к ведению пациентов с КНТН основывается на изучении этиопатогенетических особенностей заболевания, а также ретроспективной оценке результатов использования ранее предложенных методик

и схем. В связи с этим, ретроспективная оценка эффективности лечения пациентов с КНТН и анализ факторов риска возниконовения рецидива заболевания является актуальным и востребованным направлением научного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала исследования. Дизайн исследования

Представленное аналитическое ретроспективное когортное исследование выполнено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». Исследование проведено по согласованию и с соблюдением требований локального этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол заседания ЛНЭК № 18/16 от « 03 » ноября 2016 года).

Материалом ретроспективного кагортного исследования посужили данные историй болезни 514 пациентов классической невралгией тройничного нерва (мужчин и женщин) как оперированных по поводу НТН (261 пациента, 50,8%), так и проходивших консервативное лечение (253 пациента, 49,2%) данной патологии в клинике неврологии и нейрохирургии РостГМУ за период с 1994 года по 2020 год. Отбор историй болезни (критериями включения) для исследования проводился на основании подтвержденного диагноза классической тригеминальной невралгии (по МКГБ-3 2018). Критериями исключения служили лицевые боли, не соответствующие критериям включения, повторная профильная госпитализация пациентов («дублирование» стационарных карт), отсутствие результативности от проводимой терапии (у пациентов терапевтического профиля), а также недостаточность данных отраженных в историях болезни.

Средний возраст пациентов составил 60,3±11,4 лет, при этом у мужчин – 60,4±11,3 лет, у женщин – 60,2±11,4 лет (M±SD). В половом аспекте пациенты распределились следующим образом: 169 (32,9% (95%CI 28,9-37,2)) мужчин и 345 (67,1% (95%CI 62,9-71,1)) женщин.

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных выше задач исследования был составлен дизайн ретроспективного когортного исследования состоящий из нескольких этапов (Рисунок 1). На первом этапе

исследования были отобраны данные 368 историй болезни пациентов с установленным диагнозом классическая тригеминальная невралгия, соответствующих условиям включения-исключения, а также проживающих на территории Ростовской области (РО).



Рисунок 1. Блок-схема дизайна ретроспективного когортного исследования

Из 368 случаев заболевания классической НТН наблюдавшихся и лечившихся в клинике РостГМУ 279 (76%) составили представители городского населения. В гендерном отношении пациенты распределились следующим образом: 262 (71%) женщин и 106 (29%) мужчин (Рисунок 2).



Рисунок 2. Распределение пациентов с классической НТН в половом аспекте среди городского и сельского населения Ростовской области

Показатели общей заболеваемости классической НТН за указанный период для каждого субъекта РО рассчитывались с использованием среднегодового показателя численности населения на данной территории. Необходимый для расчётов материал взят с сайтов единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) «ЕМИСС государственная статистика» (https://www.fedstat.ru), Росстата «Федеральной службы государственной статистики» (https://www.gks.ru/), а также из статистических сборников «Статистический ежегодник Ростовская область в цифрах» под издательством Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ростовской области, а также статистических сборников «Заболеваемость

взрослого населения Ростовской области» за период 2006-2016 года подготовленных Медицинский информационно-аналитический центром (МИАЦ) Ростовской области.

На втором этапе исследования был проведен анализ результатов лечения пациентов с классической НТН в клинике РостГМУ за изучаемый период. Распределение пациентов по полу и возрасту как хирургического, так и терапевтического профиля представлено на рисунке 3.

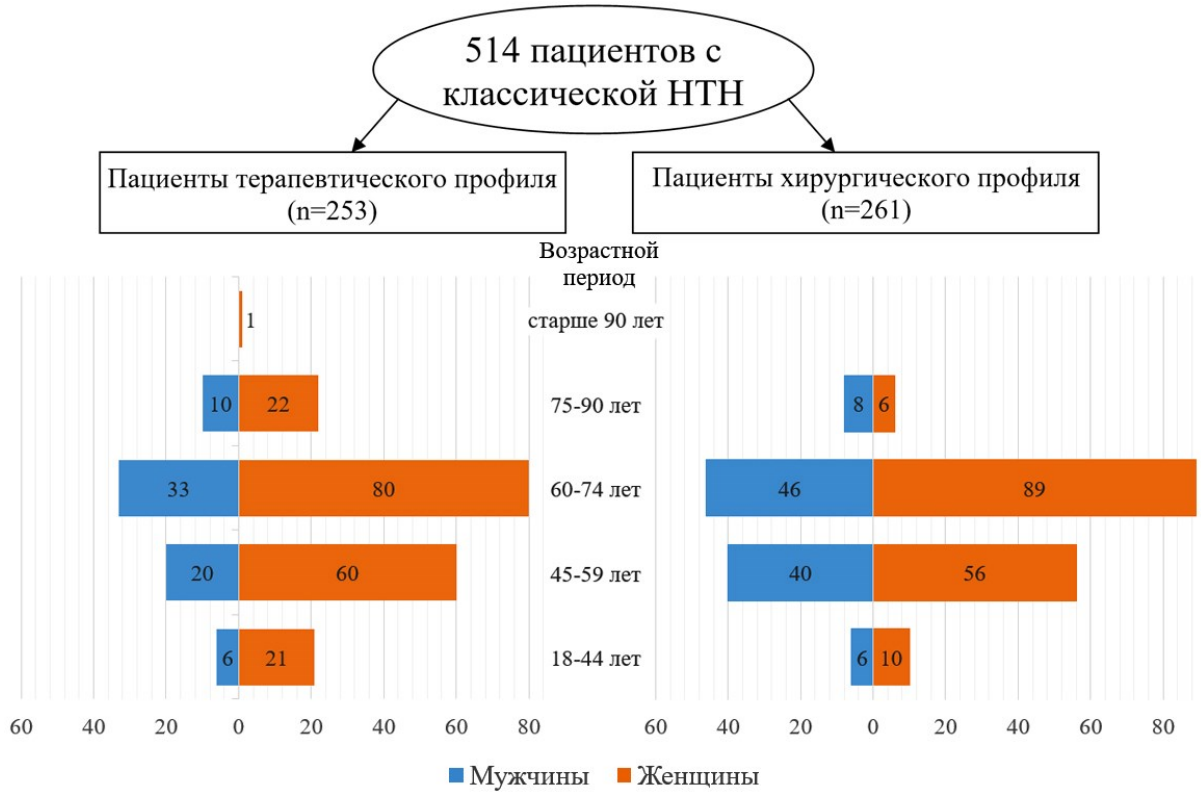


Рисунок 3. Распределение пациентов с НТН в половом и возрастном аспектах

Для оценки факторов, влияющих на развитие рецидива (III этап исследования), у больных с классической НТН, а также с целью обеспечения наибольшего объема выборок, выделены данные историй болезни пациентов, которым проводилось сравнительно одинаковое лечение, как консервативное, так и хирургическое. Так, среди пациентов терапевтического профиля отобрано 170 историй болезни, лечение которых основывалось на общепринятых стандартах ведения данной категории больных и включало в себя назначение антиконвульсантов, терапии, стимулирующей процесс ремиелинизации

(антиоксиданты/витамины группы В) с возможным добавлением, различных блокад, а также их сочетаний («схема-1»). Этот подход носил симптоматический характер, направленный на уменьшение интенсивности боли без воздействия на патогенетические основы заболевания. Анализ результатов лечения больных НТН по «схеме-2», предусмотривающей наряду с вышеизложенным назначение препарата L-лизина эсцината, обладающего не только антиэксудативным, но и ангиопртективным действием, включал 56 историй болезней. Анализ результатов лечения по «схеме 3» включал 27 историй болезней больных НТН, которые наряду с вышеописанным получасли L-аргинин – донатор монооксида азота, улучшающий эластические свойства артериальной стенки и улучшающий ее демпфирующие возможности.

Среди пациентов хирургического профиля отобрано 46 пациентов, у которых была выполнена транслокация конфликтующей артерии (1 группа), 156 историй болезни пациентов, у которых для устранения нейроваскулярного конфликта было использовано наложение одного муфтообразного полипропиленового микропротектора на артерию в зоне конфликта (2-группа), и 59 больных у которых для устранения конфликта на сосуд была наложена «гирлянда» протекторов (3-группа).

В открытое контролируемое исследования были включено 27 больных, страдающих классичекской невралгией тройничного нерва (женщин- 16 и мужчин- 11), наблюдение за которыми продолжалось до 2021 года. Возраст женщин был в пределах 55,9±1,2 лет, а мужчин - 62±2,3 года. Диагноз у них был подтвержден клинической картиной соответствующей рекомендациям МКГБ -3 бета 2013, а также с помощью мультиспиральной регнгенкомпьютерной ангиографии в режиме 3D. Лечение они пролучали по разработанной нами схеме (Патент 2020109491 от 17.12.2020), Контрольная группа больных, представлена результатами лечения 27 больных, входящих в группу ретроспективного анализа, получавших лечение по «схеме-3». Среди них женщин было -16 и мужчин -11. Средний возраст у женщин был 56,3±1,6 года, у мужчин – 61,9±2,7 года, что вполне сопоставимо с основной группой. Сравнительные результаты оценивались

по трем клиническим параметрам: качеству ремиссии после проведенного курса лечения, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в каждой группе. Все схемы лечения описаны ниже (раздел 2.3).

2.2. Общая характеристика методов диагностики и лечения пациентов с классической НТН

2.2.1 Клинико-неврологический метод

Стандартная методика неврологического обследования включала в себя: сбор жалоб и анамнеза заболевания. Особое внимание обращалось на начало и продолжительность заболевания, сроки последнего обострения и длительность ремиссии. Определялись факторы, предшествовавшие заболеванию, а также уточнялось наличие ранее выполненных деструктивных вмешательств и блокад. Особое внимание при оценке неврологического статуса обращалось на интенсивность, частоту, продолжительность и характер болевых пароксизмов, время суток с болевыми пароксизмами, наличие триггерных зон. Соблюдалась стандартная методика исследования неврологического статуса. Количественная оценка интенсивности боли проводилась с использованием десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Обязательно уточнялась доза принимаемого больным Финлепсина (Карбамазепина), либо других антиконвульсантов. По стандартной методике проводилось соматическое обследование.

Катамнез у больных изучался в двух вариантах: в форме диспансерного осмотра, и дистанционно в телефонном режиме на протяжении первых трех лет после проведенной лечения.

2.2.2. Магнитно-резонансная томография

С целью исключения симптоматичекой природы НТН выполнялась магнитно-резонансная томография на аппарате «Philips Intera» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Производитель: PHILIPS Medical System (Голландия).

Выполняли стандартные три проекции томограмм: аксиальную, сагиттальную и коронарную. Толщина срезов составляла от 1,5 до 5 мм.

Программное обеспечение для обработки изображений применялось - ScanTools Intera R11.

2.2.3. Спиральная рентген-компьютерная ангиография

Диагностика типа нейроваскулярного конфликта осуществлялась с помощью спиральной компьютерной ангиографии на аппарате «Philips Ingenuity Core 128».

Применявшиеся методики: нативное сканирование в спиральном режиме, спиральное сканирование с болюсным контрастированием сосудов головного мозга. Толщина среза при болюстном контрастировании 0,9 мм, инкремент 0,45, время сканирования 2,4 сек.

Скорость введения препарата 5 мл/сек, объем вводимого препарата 100 мл, применяемый препарат: неионное рентгенконтрасное вещество Сканлюкс – 370 йопамидол (1мл содержит активное вещество - йопамидол 755 мг (в перерасчете на свободный йод – 370 мг). Параметры сканирования: Dose Right Index – 24; kV – 120; mAs – 200. Программы обработки изображений: MIP, SSD, Volume 3D (Head CTA). Применявшиеся программы обработки изображений: MIP, SSD (3D).

2.2.4. Ангиосканирование

Ангиосканирование выполнялось на портативном автономном приборе АнгиоСкан-01П фирмы ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия.

Тест проводился в утренние часы. За сутки до проведения теста исключались курение табака, прием алкоголя, кофеина, вазоактивных препаратов, а также тяжелая физическая нагрузка. Перед проведением теста пациенты находились в покое в течение не менее десяти минут, в теплой, затемненной, тихой комнате. Тест проводился в положении сидя, постоянно на одной руке – правой, рука располагалась на уровне сердца.

Для оценки эластичности крупных артерий и эндотелиальной дисфункции оценивались такие показатели, как жесткость сосудов и тип пульсовой волны.

Жесткость сосудов - параметр, отражающий эластические свойства крупных артерий. Данный показатель позволяет оценить способность сосудов демпфировать (сглаживать) пульсации крови, которые создает каждая систола. Нарастающая возрастная жесткость сосудов значительно снижает демпфирующие свойства артериальной стенки. Отрицательное значение показателя жесткости свидетельствует о сохраненной эластичности артериальной стенки. Диапазон жесткости артериального сосуда от -20% до -30% считается идеальным.

(АнгиоСкан-01П, АнгиоСкан-01М Приборы персональной диагностики сердечно-сосудистой системы: рук-во пользователя / ООО «АнгиоСкан-Электроникс». – М.: АнгиоСкан-Электроникс, 2011. – 66 с.).

2.3. Методы лечения больных НТН

За изучаемый 26-летний период ретроспективного анализа результатов лечения в клинике РостГМУ условно можно выделить три основных подхода к консервативной терапии пациентов пациентов с НТН имеющих принципиальные различия в схемах лечения. Первый подход («схема-1») основывался на общепринятых, в то время, стандартах ведения данной категории пациентов и включал в себя антиконвульсанты (финлепсин, карбамазепин, тегретол), а также назначение терапии, стимулирующей процесс ремиелинизации (антиоксиданты/витамины группы В с возможным добавлением, различных блокад, а также их сочетаний).

Второй подход («схема-2») в лечении данных пациентов строился на использовании в схеме, наряду с антиконвульсантами, препарата противоотечного и ангиопротективного действия, а именно L-лизина эсцината Ежедневное внутривенное вводение берлитиона и выполнение блокады ветвей тройничного нерва, чередовали через день с внутримышечным введением мильгаммы. Берлитион вводили по 300 мг дважды в сутки. Состав блокад: 2%-ный раствор лидокаина 4,0 мл депо-медрол - 40 мг и витамин В12 - 500 мкг от 3 до 5 блокад в

зависимости от наступления ремиссии. С момента поступления больному ежедневно внутривенно капельно вводили L-лизина эсцинат в дозе 10 мг, разведённых в 100 мл изотонического раствора хлористого натрия. Курс лечения не превыша 10 дней (Патент РФ № 2612936, 2017 г., БИПМ № 8)

Добавление к предыдущей схеме лечения L-аргинина определил третий подход («схема-3») к консервативной терапии пациентов с классической НТН, К описанной выше схеме лечения с применением L-лизина эсцината больному на 2-й и 4-й дни лечения вводят ангиопротектор L-аргинин по 500 мг утром и вечером. Начиная с 10-го дня лечения, терапию, стимулирующую процесс ремиелинизации, завершают, а L-аргинин больной продолжает принимать per os ежедневно по 500 мг 3 раза в день. Курс лечения составляет 30 дней. (Патент РФ №2651767 от 23.04.2018, БИПМ № 12)

С целью оптимизации лечения и увеличения продолжительности безрецидивного периода 27 больным нами проведено лечение с пролонгированным прием L-аргинина. На фоне принимаемых больным доз противосудорожных препаратов, ежедневно внутривенно вводили берлитион (600 мг), L-лизина эсцинат (10 мг), в 100,0 мл изотонического растовра натрия хлорида и выполняли блокады ветвей тройничного нерва, которые чередовали с внутрмышечным введением 2,0 мл мильгамми. В блокады включали: 2 %-ный раствор лидокаина 4,0 мл, Депо-Медрол - 40 мг и витамин В12 - 500 мкг. Биологически активную добавку L-аргинин больной принимал в дозе 500 мг утром и вечером. Начиная с 10-го дня лечения, терапию, стимулирующую процесс ремиелинизации, завершали. На 30-й день лечения определяли жесткость (П) сосудов с помощью прибора «АнгиоСкан-01П». При жесткости сосудов П > - 21 %, больной с 31-го дня от начала лечения продолжает прием L-аргинин в дозе по 500 мг утром и вечером в течение 30 дней. Общий курс лечения составляет 60 дней (патент РФ №2738831 от 17.12.2020).

Лечение пациентов хирургического профиля заключалось в разъединении конфликтующего артериального сосуда от корешка тройничного нерва. Техничческое решение предусматривало три варианта выполнения декомпрессии

корешка тройничного нерва. Первый вариант – заключение артерии в один микропротектор в месте конфликта, второй вариант - заключение артерии, при выраженной долихоэктазии в несколько микропротекторов (Рисунок 5) и третий вариант – это перемещение артериального сосуда в бесконфликтное положение, чаще под намет мозжечка над верхней поверхностью КТН (Рисунок 4), а при технической возможногсти заключение артериальной петли в микропротектор как профилактика возврата ее в исходное положение (Рисунок 6).

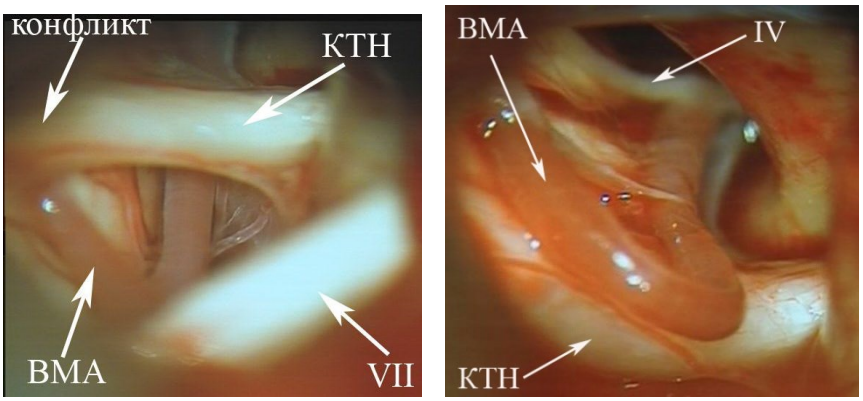


Рисунок 4. Перемещение петли верхней мозжечковой под намет мозжечка над верхней поверхностью корешка тройничноно нерва, когда плоскости корешка и артерии становятся параллельными.

Решение о способе микроваскулярной декомпрессии принималось интраоперационно и было направлено на достижение адекватности устранения нейроваскулярного конфликта. Так, если при выполнении транслокации артерии в бесконфликтное положение имелась тенденция к возвращению сосуда в состояние конфликта с корешком тройничного нерва, его заключали в микропротектор в перемещенном бесконфликтном положении (Рисунок 6).

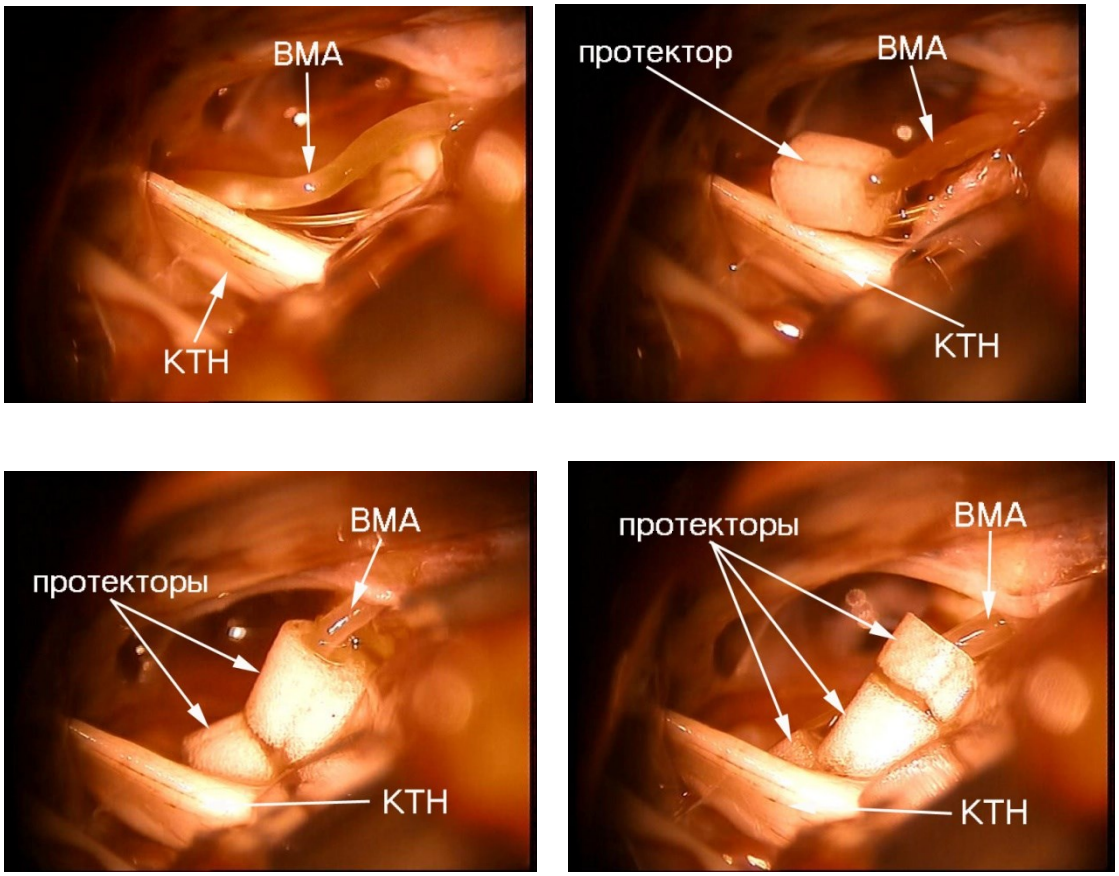


Рисунок 5. Этапы наложения нескольких микропротекторов на конфликтующую артерию, при выраженной ее долихоэктазии.

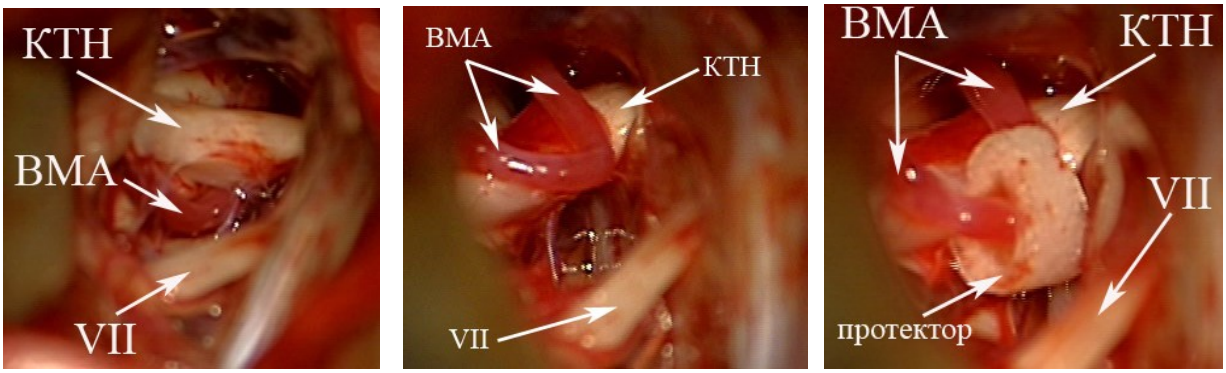


Рисунок 6. Перемещение петли верхней мозжечковой артерии под намет мозжечка над поверхностью корешка тройничного нерва с последующим заключением артериальной петли в микропротектор.

На хирургическое лечение направлялись больные с НТН у которых отсутствовал положительный результат от консервативной терапии в течение 3-4 месяцев, больные, поступавшие в состоянии невралгического статуса и при

индивидуальной непереносимости препаратов, используемых для консервативного лечения.

Группы пациентов как терапевтического, так и хирургического профилей выделены на основании примененной схемы лечения (вида оперативного вмешательства).

2.4. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения у пациентов с классической НТН

Эффективность лечения пациентов терапевтического профиля оценивалась по степени выраженности болевого пароксизмов (по ВАШ), ее частоты и продолжительности, а также величины поддерживающих доз препаратов дибензазепинового ряда. Обязательным условием включения в работу послужило наличие клинического эффекта от проводимой терапии (полная или медикаментозная ремиссия). Результат лечения «полная ремиссия» определялся у пациентов, у которых в результате терапии полностью отсутствовали болевые приступы и они прекращали прием поддерживающих доз противосудорожных препаратов. У пациентов с уменьшением тяжести болевых пароксизмов (по ВАШ на 2 и более баллов), по сравнении с началом лечения, у которых при поддерживающих дозах противосудорожных препаратов сохранялась повседневная жизненная активность результат лечения расценивался как медикаментозная ремиссия. Для пациентов хирургического профиля критерием эффективности проведенного лечения служило отсутствие приступов НТН после выписки из стационара

Оценка отдаленных результатов лечения выполнялась на основании данных собранных в результате обработки архивных историй болезни пациентов, потребовавших повторной госпитализации, мониторинга амбулаторных карт пациентов, данных контрольных осмотров, а также опрос ряда пациентов по телефону с использованием предварительно разработанной анкеты.

Рецидивом заболевания у пациентов терапевтического профиля в случае полной ремиссии считалось возобновление болевых приступов, а в случае

«медикаментозной ремиссии» увеличение их интенсивности на 2 и более балла по шкале ВАШ, или увеличение частоты и продолжительности приступов, терапевтического профиля произведена за период трех лет после выписки из стационара, создающих ограничения в повседневной деятельности. Оценка частоты возникновения рецидивов НТН (индексного события) у пациентов терапевтического профиля произведена за период трех лет после выписки из стационара, а у некоторых больных и более 5 лет. Период наблюдения за больными хирургического профиля составил 5 лет, при этом катамнез части пациентов составлял до 18 лет.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ был выполнен при помощи статистических пакетов «Statistica 10» (StatSoft, Inc.) и «SPSS 23» (IBM SPSS Statistics) [Реброва О.Ю., 2017]. Статистически начимыми считали различия при показателе уровня значимости меньше 0,05. Нормальность распределения в выборках определялась с применением критерия Шапиро-Уилка. Оценка различий в группах по количественному признаку проводилась при помощи непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (U). Сравнение двух несвязанных групп по качественному бинарному признаку проводилось с составлением таблиц сопряженности (2×2), расчетом отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI) с использованием онлайн-калькулятора (https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html). Анализ различий частот проводился с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2), для абсолютных частот менее 10 применялась поправка Йетса на непрерывность. Сравнение относительных частот проводилось на основании оценки их доверительных интервалов и вычисления уровня значимости. Доверительные интервалы для частот рассчитывались по методу Уилсона с поправкой на непрерывность при помощи онлайн-калькулятора (http://vassarstats.net/prop1.html). Определение статистической значимости различий в заболеваемости проводилось при помощи теста Хи-квадрат (χ^2), с расчетом доверительных интервалов (Герасимов А. Н.,

2014). Для анализа времени до наступления рецидива применялся метод Каплана-Мейера, сравнение групп проводилось с использованием логрангового критерия (Log rank), критерия Бреслоу (Breslow), критерия Тарона-Уэра (Tarone-Ware). Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком (развитие рецидива НТН) и подмножеством количественных и качественных признаков (возможные предикторы) проводился с использованием множественного логистического регрессионного анализа. Введение отобранных переменных в итоговую логистическую модель развития рецидива у пациентов с классической НТН осуществляли прямым пошаговым способом (отношение правдоподобия), который ранжировал признаки в соответствии с их вкладом в модель. Согласие модели и реальных данных оценивалось с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова. Для оценки качества полученной модели кроме процента верных отнесений использовалось построение ROC-кривой, с оценкой площади под ней.

Описательные статистические характеристики представлены в зависимости от вида переменной и ее распределения. Непрерывные данные с распределением отличным от нормального представлены в виде Me (95% CI). Дискретные данные представлены в виде пропорций и 95% доверительного интервала. При анализе дескриптивной статистики вычислялись средняя величина (M), стандартная ошибка средней (m), медиана (Me), нижний (LQ) и верхний (UQ) квартили, минимумы и максимумы, а также стандартное отклонение (SD).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика классической НТН в Ростовской области

Среднегодовой показатель распространенности классической НТН у населения РО за изучаемый 26-летний период составил 8,5 (95% CI 7,64-9,49) случаев на 100000 населения (Таблица 1). При этом общая заболеваемость НТН была выше среди городского населения и составила 9,5 (95% CI 8,5-10,9) на 100000 населения РО, сельского населения – 6,5 (95% CI 5,1-7,98) при уровне значимости меньше 0,00001.

Таблица 1 - Общая заболеваемость НТН среди жителей Ростовской области за период 1994-2020 гг., по данным медицинских карт пациентов, обратившихся в клинику РостГМУ (на 100000 населения)

Население Ростовской области	Среднегодовая численность населения за период с 1994 по 2020 гг., тыс. чел.	Абсолютное число НТН	Распространенность
Все население	4317,8	368	8,5
Мужчины	1928,0	106	5,5
Женщины	2374,3	262	11,0
Городское население	2940,3	279	9,5
Мужчины	1266,7	76	5,9
Женщины	1626,3	203	12,5
Сельское население	1377,7	89	6,5
Мужчины	628,9	30	4,8
Женщины	748,3	59	7,9
г.Ростов-на-Дону	1079,0	149	13,8
Мужчины	487,1	45	9,2
Женщины	592,2	104	17,6

Распространенность классической НТН среди женщин статистически значимо была выше и составила 11,0 (95% CI 9,68-12,21) против 5,5 (95% CI 4,66-6,74) среди мужчин. При этом статистически значимых различий в распространенности НТН по гендерному признаку среди городского и сельского населения не выявлено (p=0,2037).

Возраст дебюта заболевания по медиане составил 55 лет (95%CI 53,5-56,5), при этом у мужчин – 56,5 лет (95%CI 53,6-59,4), у женщин – 55 лет (95%CI 53,3-56,8) и значимо не различался (p=0,7853), как и в отношении региона (городское или сельское население) проживания (p=0,4145). Из данных представленных в таблице 2 видно, что статистической значимости в дебюте НТН как среди мужчин городского и сельского населения, так и среди женщин также не выявлено.

Таблица 2 - Возраст дебюта заболевания НТН

Пол	Городское население		Значимость различий	Сельское население	
	Me (95%CI)	W	p	Me (95%CI)	W
Мужчины	56 (52,5-59,5)	0,972	U=1059,0; p>0,05	57 (51,6-62,4)	0,853*
Женщины	55 (53,0-57,0)	0,985*	U=5566,5; p>0,05	54 (50,3-57,7)	0,983

Примечание - Me (95% CI) – медиана и 95% доверительный интервал; W – показатель критерия Шапиро-Уилка; U – показатель критерия Уилкоксона-Манна-Уитни; * - значимость различий на уровне p<0,05.

Наличие фактора, с которым связывали пациенты развитие первого приступа НТН, встречалось в 126 случаях (34,2% (95%CI 29,5-39,4)). Вариативность фактора, установленная при сборе анамнеза и отраженная в истории болезни, представлена в таблице 3. Среди городского населения наличие фактора, спровоцировавшего первый приступ НТН отмечено в 101 случае (36,2% (95% CI 30,6-42,2)), среди сельского населения в 25 случаях (28,1% (95% CI 19,3-38,8)). Отношение шансов с 95% доверительным интервалом составило 1,453 (0,861-2,450), что свидетельствует об отсутствии статистической разницы. Возраст дебюта НТН у пациентов с наличием фактора, спровоцировавшего первый приступ по медиане составил 55,5 лет (95% CI 53,3-57,7), у пациентов без фактора - 55,0 лет (95% CI 53,1-56,9), статистически значимых различий выявлено не было (U=14239,5; p>0,05).

Таблица 3 - Фактор спровоцировавший первый приступ НТН

Фактор	Абсолютное значение	Относительное значение с 95% CI
Переохлаждение	44	11,9% (8,9-15,8)
Стоматологическая патология	24	6,5% (4,3-9,7)
Травма	5	1,4% (0,5-3,3)
Стресс	20	5,4% (3,4-8,4)
Инфекционные заболевания	19	5,2% (3,2-8,1)
ЛОР-болезни	9	2,5% (1,2-4,8)
Сочетания 2-х и более	5	1,4% (0,5-3,3)

Как видно из всего вышеизложенного, немодифицируемые факторы риска развития классической НТН (пол, возраст) не играют роли в распространенности заболевания среди городского и сельского населения. Однако имеется существенная разница в антропогенной нагрузке и, как следствие, в экологическом состоянии муниципальных округов и районов РО (Меринова Ю. Ю. и др., 2021). Данные об экологической обстановке в регионах РО отражены на рисунке 7.

По данным Хованского А. Д. с соавт. (2021), среднее значение антропогенной нагрузки и экологического состояния в районных центрах РО составила: Ростов-на-Дону – 4,0; Азов – 3,0; Батайск – 2,9; Новочеркасск – 3,8; Таганрог – 3,7; Шахты – 3,4; Новошахтинск – 3,3; Каменск-Шахтинский – 2,7; Гуково – 3,1; Донецк – 2,3; Зверево – 2,6; Волгодонск – 2,7 (Меринова Ю. Ю. и совт., 2016; Хованский А. Д. и соавт., 2021).

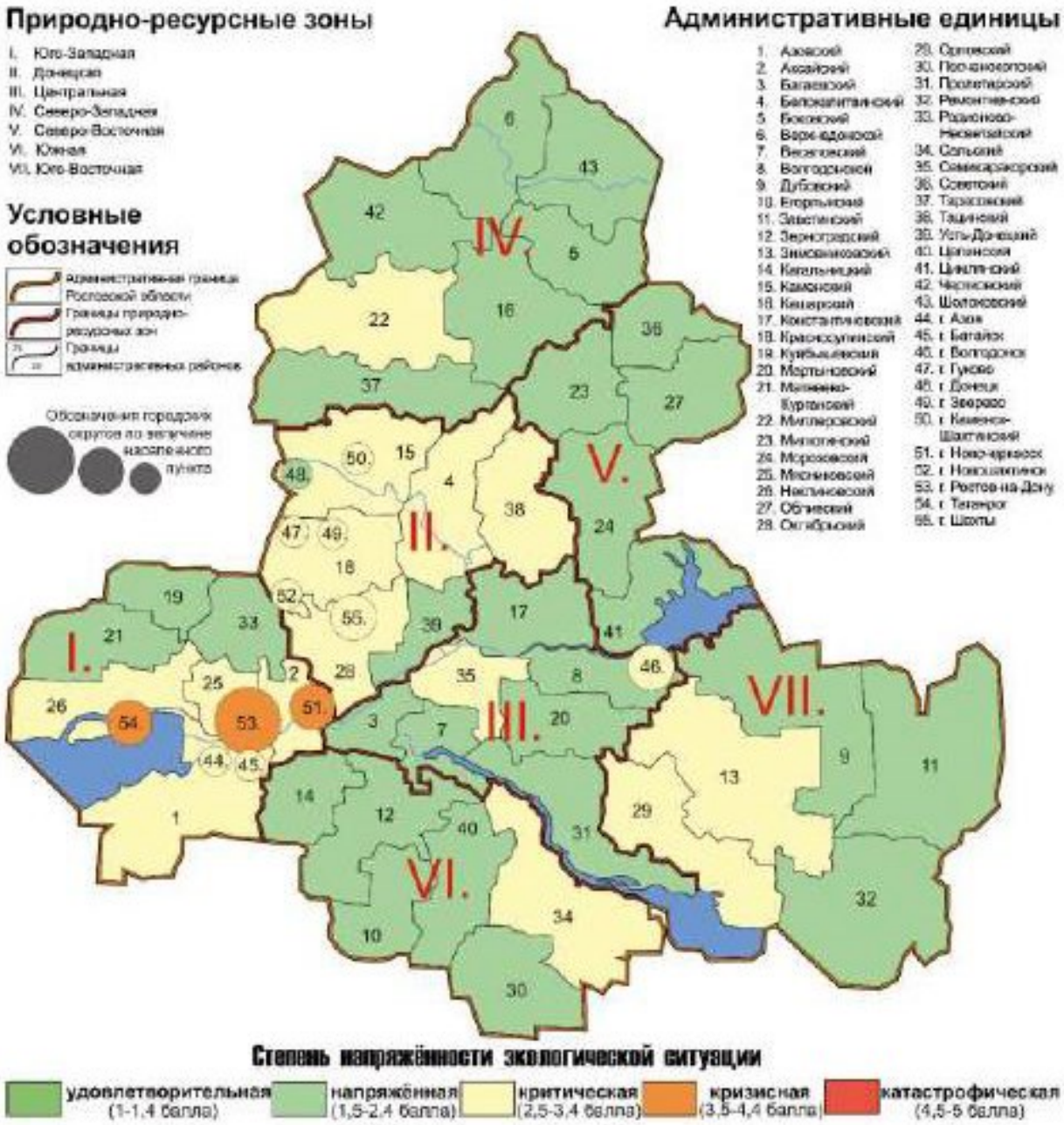


Рисунок 7. Карта-схема комплексной экологической обстановки Ростовской области (2016 г.) по данным Хованского А.Д. и соавт. (2021)

Анализ распространенности классической НТН среди городского и сельского населения регионов РО показывает четкую тенденцию влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на развитие данного заболевания. Среди населения городских округов наибольший показатель распространенности НТН (13,8 на 100000 населения) отмечался в административном центре области – Ростове-на-Дону – имеющем максимальные значения по всем показателям антропогенной нагрузки, высокий уровень загрязнения в большинстве сред

(концентрация отдельных вредных веществ в 5 раз превышают допустимые нормы!) (Рисунок 8).

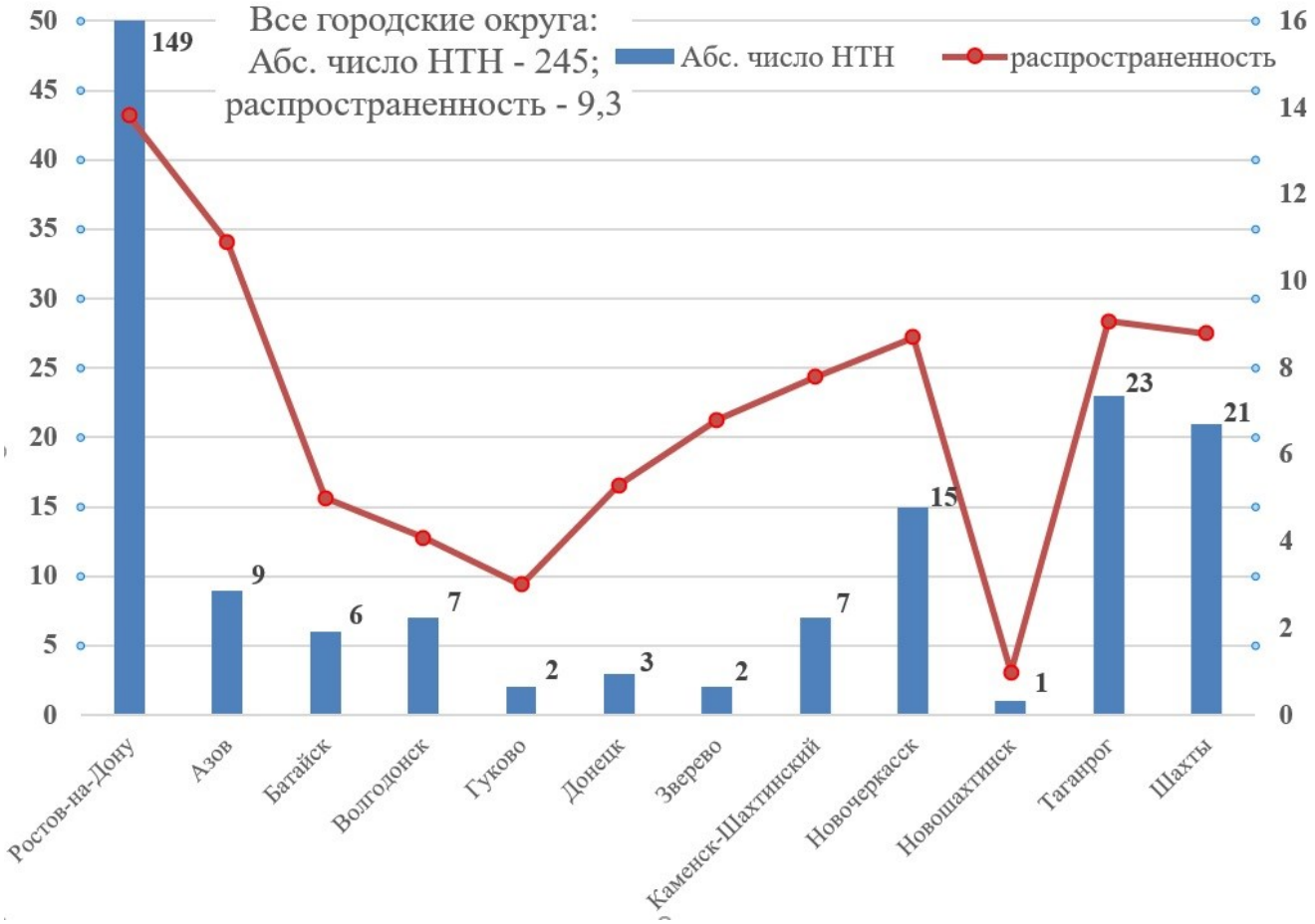


Рисунок 8 - Распределение НТН по городским округам РО и среднегодовой уровень распространенности за период 1994-2020 гг., по данным медицинских карт пациентов, обратившихся в клинику РостГМУ (на 100000 населения)

Помимо ведущего промышленного и транспортного центра РО, высокие показатели общей заболеваемости НТН за изучаемый период отмечались в Новочеркасске (8,7 на 100000 населения) и Таганроге (9,1 на 100000 населения) – города с кризисной экологической обстановкой, а также в Шахтах (8,8 на 100000 населения) и Азове (10,9 на 100000 населения), где экологическая обстановка рассматривается как напряженная (высокие показатели антропогенной нагрузки при относительно низком уровне загрязнения окружающей среды). Распространенность НТН в других 8 муниципальных округах РО, значимо была

ниже, и также имело тенденциозность со сложившейся там экологической ситуацией.

Распределение абсолютных частот выявленных случаев НТН среди населения муниципальных районов РО картографически представлено на рисунке 9.

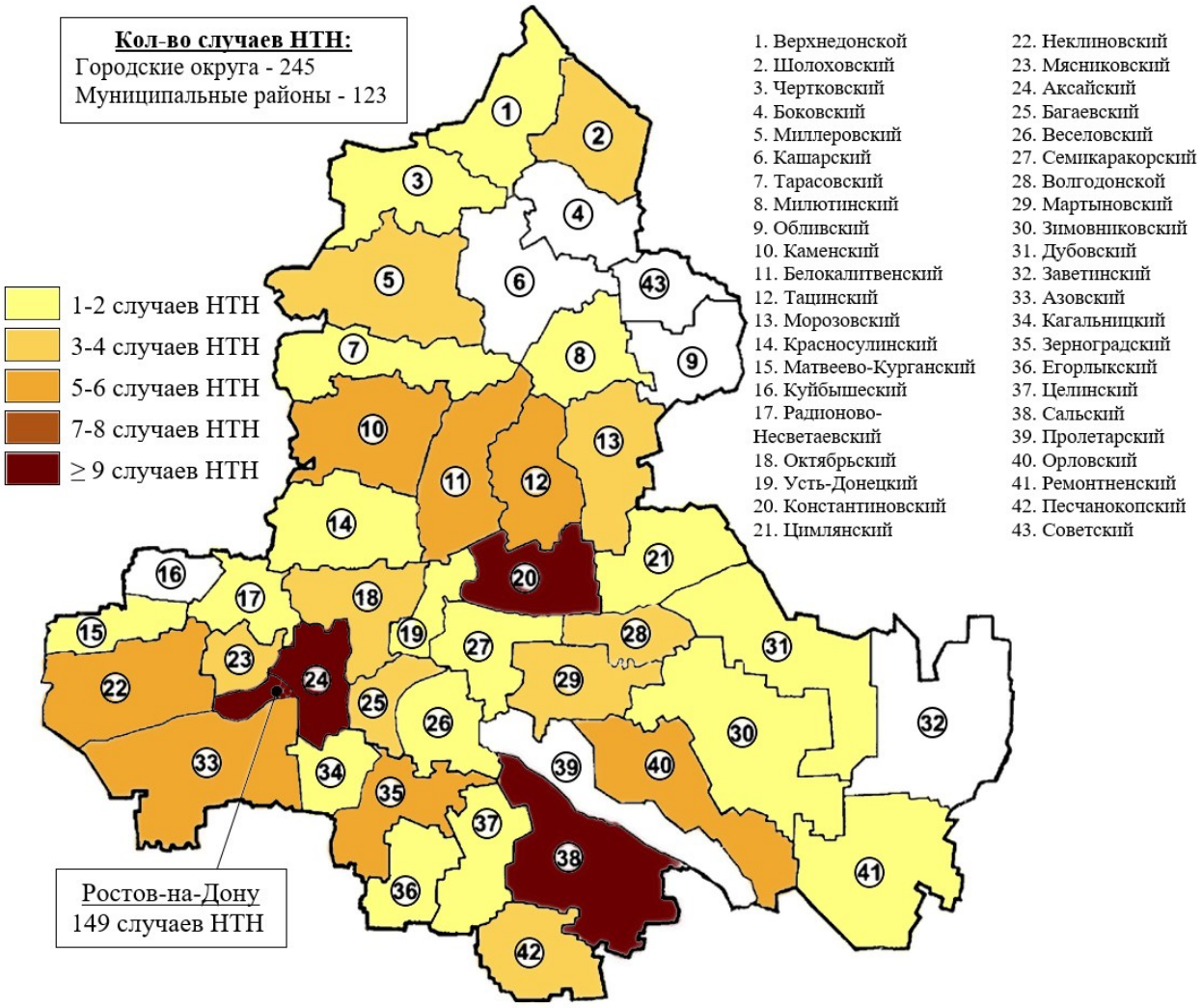


Рисунок 9. Карта-схема распределения случаев НТН среди жителей районов Ростовской области за период 1994-2020 гг., по данным медицинских карт пациентов, обратившихся в клинику РостГМУ

Показатель распространенности для каждого из районов РО не рассчитывался ввиду отсутствия данных о численности населения за изучаемый период, а также относительно малых абсолютных частот случаев НТН. Однако при визуальном анализе картографического распределения НТН за

представленный период наблюдения, обращает на себя внимание преобладание количества случаев заболевания в отдельных районах РО. Наибольшее количество случаев заболевания классической НТН (9 и более случаев) установлено в 3 районах области – Аксайском, Константиновском и Сальском. Средние значения (5-6 случаев) отмечались в 7 муниципальных районах, умеренные (3-4 случая) и низкие (1-2 случая) значения – в 26 районах, а также в 7 районах РО случаев заболевания НТН не выявлено.

С целью возможности сопоставления распределения случаев НТН с комплексной экологической оценкой территории проживания заболевших, районы РО были условно разделены на 7 групп, соответствующих природно-ресурсному зонированию региона (Таблица 4). Как видно из представленных данных тенденциозность зависимости частоты возникновения заболевания от экологической ситуации среди сельского населения области также прослеживается. Районы области, в которых зарегистрировано наибольшее количество случаев НТН, по своему природно-ресурсному зонированию соотносятся с высокими показателями степени напряженности экологической ситуации.

Таблица 4 - Распределение случаев заболевания НТН по природно-ресурсным зонам РО за период 1994-2020 гг., по данным медицинских карт пациентов, обратившихся в клинику РостГМУ

Природно-ресурсные зона		Абс.	Относительная частота (95% CI)	Среднее значение показателя экологической ситуации (по данным [10])
1.	Юго-Западная	28	22,4% (15,9-31,4)	2,9 (критическая)
2.	Донецкая	25	20,3% (13,8-28,7)	2,7 (критическая)
3.	Центральная	23	18,8% (12,5-27,0)	2,2 (напряженная)
4.	Северо-Западная	11	8,9% (4,8-15,8)	2,2 (напряженная)
5.	Северо-Восточная	5	4,2% (1,5-9,7)	1,9 (напряженная)
6.	Южная	23	18,8% (12,5-27,0)	2,3 (напряженная)
7.	Юго-Восточная	8	6,5% (3,1-12,8)	2,3 (напряженная)

В Юго-Западной и Донецкой природно-ресурсных зонах степень напряженности экологической обстановки которых расценивается как

«критическая», относительная частота случаев составила 22,4% (95% CI 15,9-31,4) и 20,3% (95% CI 13,8-28,7) соответственно, тогда как в Северо-Восточной природно-ресурсной зоне области с минимальным средним значением показателя экологической ситуации относительная частота случаев составляла 4,2% (95% CI 1,5-9,7). В 2-х из 3-х указанных выше муниципальных районов, где было зарегистрировано наибольшее количество случаев заболевания за указанный период экологическая обстановка рассматривается как «критическая». Следует также учитывать, что экологическая ситуация, сложившаяся в отдельных районах области внутри одной природно-ресурсной зоны может значительно разниться ввиду различий влияния факторов антропогенной нагрузки.

Статистически значимые различия в распространенности классической НТН среди городского и сельского населения могут объясняться неблагоприятными экологическими условиями (факторами окружающей среды) играющими, как прямую роль в развитии нейроваскулярного конфликта, так и опосредованную, через развитие патологических состояний, увеличивающих риск возникновения заболевания. Взаимосвязь состояния экологической обстановки в регионах РО с заболеваемостью по отдельным группам болезней подчеркивается также и в докладах Ростовского отделения Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области». Нами проведен анализ заболеваемости городского и сельского населения Ростовской области за период 2006-2015 года согласно данных «Медицинского информационно-аналитического центра» МЗ РО (Рисунок 10). Общая заболеваемость среди городского населения была статистически значимо выше, чем среди сельского ($p<0,05$). Такая же тенденция прослеживалась и по таким группам заболеваний как «новообразования», «болезни нервной системы», «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением», «эндартериит, тромбангиит облитерирующий», «болезни органов дыхания» и другим.

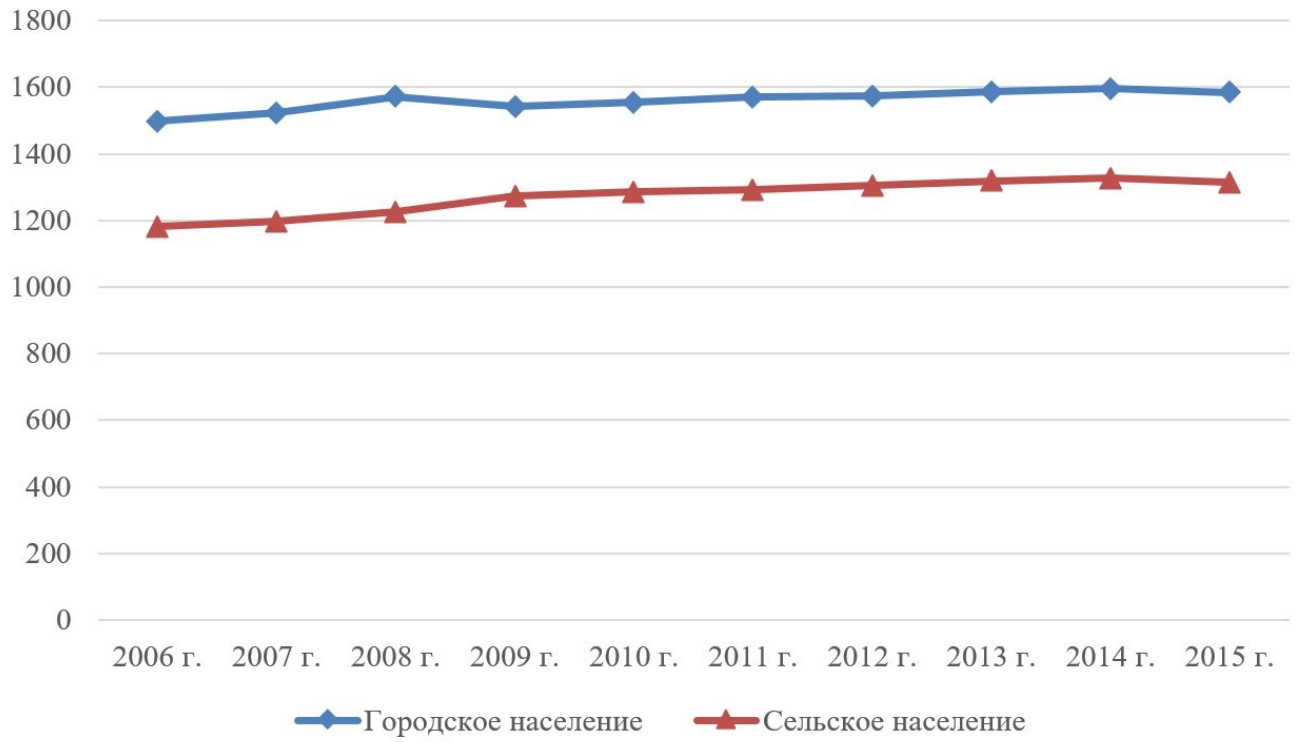


Рисунок 10. Общая заболеваемость населения в регионах РО по данным статистических сборников ГБУ РО «МИАЦ»

Из 368 пациентов с установленным диагнозом классическая НТН отсутствие какого-либо сопутствующего заболевания отмечалось у 26 (7,1% (4,8-10,3)) пациентов. В подавляющем большинстве случаев у данной категории имелись клинические проявления атеросклероза 323 (87,8%) больных и наличие артериальной гипертензии 279 (75,8%) больных (Таблица 5). У 52 пациентов 14,1% (95% CI 10,8-18,2) отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение частоты приступов НТН связанное с подъемом артериального давления.

Таблица 5 - Коморбидность пациентов с НТН

Коморбидный фон	Абсолютное	Относительное (95% CI)
Артериальная гипертензия	279	75,8% (71,1-80,0)
Прочие ССЗ	149	40,5% (35,5-45,7)
Атеросклероз	323	87,8% (83,9-90,9
Ожирение	33	9,0% (6,3-12,5)
Сахарный диабет 2 типа	27	7,3% (5,0-10,6)

При оценке коморбидного фона пациентов с НТН среди городского и сельского населения области (Таблица 6) статистически значимых различий

выявлено не было, за исключением разницы между относительной частотой лиц, страдающих ожирением (χ^2=5,45, p=0,0195). Интересно, что при оценке общей заболеваемости населения за период 2006-2015 год, выявлены статистические различия между городским и сельским населением по группам «ожирение» и «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением», при этом заболеваемость «ожирением» сельского населения была почти в 2 раза выше, а заболеваемость в группе «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» значимо выше у представителей города. Различий в заболеваемости сахарным диабетом 2 типа у горожан и селян не выявлено. Таким образом, для вполне прогнозируемого преобладания в коморбидном фоне частоты встречаемости артериальной гипертензии среди городского населения и ожирения среди сельского населения получены противоречивые данные. Частота встречаемости артериальной гипертензии у пациентов с НТН среди городского и сельского населения статистически значимо не различалась (χ^2=0,52, p=0,4729), что свидетельствует о равном распределении признака в группах, и косвенно указывает о прямом участии факторов развития данного патологического состояния в формировании нейроваскулярного конфликта.

Таблица 6 - Коморбидность пациентов с НТН среди городского и сельского населения

Коморбидный фон	Городское население, n=279		Сельское население, n=89		Отношение шансов, OR (95%CI)	Хи-квадрат, значимость p
	Абс. число	Отн. частота (95%CI)	Абс. число	Отн. частота (95%CI)		
Артериальная гипертензия	209	74,9 % (69,3-79,8)	70	78,7 % (68,4-86,4)	0,81 (0,456-1,440)	χ^2=0,52, p=0,4729
Атеросклероз	247	88,5% (84,1-91,9)	76	85,4 % (76,0-91,7)	1,320 (0,660-2,643)	χ^2=0,62, p=0,4315
Прочие ССЗ	111	39,8 % (34,0-45,8)	38	42,7 % (32,4-53,6)	0,887 (0,547-1,438)	χ^2=0,24, p=0,6162
Ожирение	31	11,1 % (7,8-15,5)	2	2,3 % (0,4-8,7)	5,438 (1,275-23,196)	χ^2=5,45, p=0,0195
Сахарный диабет 2 тип	18	6,5 % (4,0-10,2)	9	10,1 % (5,0-18,8)	0,613 (0,265-1,418)	χ^2=0,85, p=0,3577

Относительное количество пациентов, у которых наблюдалось увеличение частоты приступов НТН в связи с повышением артериального давления, среди городского и сельского населения было примерно равным и значимо не различалось (χ^2=2,56, p=0,1098). Частота встречаемости ожирения, напротив, была значимо выше у представителей городского населения - 11,1 % (7,8-15,5), против 2,3 % (0,4-8,7), что нивелирует значимость данного патологического состояния как фактора риска классической НТН. Частота встречаемости атеросклероза у пациентов с НТН среди городского и сельского населения также оставалась высокой и значимо не различалась. Данных в отношении распространенности атеросклероза среди городского и сельского населения в официальных источниках не найдено.

Разнообразие патоморфологической картины классической НТН у жителей РО достоверно можно было оценить только у пациентов, которым было проведено оперативное лечение, а именно у 175 больных. Вариативность установленного нейроваскулярного конфликта представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Вариативность патоморфологической картины классической НТН у жителей РО

Вариант установленного нейроваскулярного конфликта	Абс.	Относительное (95% CI)
конфликт с ВМА (тип 1)	98	56% (48,3-63,4)
конфликт с ВМА (тип 2)	51	29,1% (22,7-36,7)
конфликт с НПМА	11	6,3% (3,3-11,3)
конфликт с ВКВ	5	2,9% (1,1-6,9)
конфликт с БА	3	1,7% (0,4-5,3)
Артерио-артериальный «сэндвич»	5	2,9% (1,1-6,9)
Артериовенозный «сэндвич»	2	1,1% (0,2-4,5)

Как видно из представленных данных, у 149 пациентов (85,1%) в формировании нейроваскулярного конфликта была задействована верхняя мозжечковая артерия (ВМА), и лишь у 26 пациентов (14,9%) в патологический процесс были вовлечены другие сосуды: нижняя передняя мозжечковая артерия (НПМА), верхняя каменистая вена (ВКВ), базилярная артерия (БА) и другие вариации в виде артерио-артериального и артериовенозного «сэндвича». Также

было отмечено, что нейроваскулярный конфликт с ВМА 1 типа, встречался у жителей области вдвое чаще, чем 2 типа. Возраст дебюта НТН у пациентов в зависимости от типа конфликта с ВМА значимо не различался (U=2168,5; p=0,3408) и составил по медиане у 1 типа 55 лет (95%CI 52,2-57,8), у 2 типа – 54,0 лет (95%CI 51,6-58,4).

Пациенты женского пола значимо преобладали над мужским как среди пациентов первого, так и среди пациентов второго типов нейроваскулярного конфликта (p>0,00001). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с 1 типом конфликта с ВМА составило 29,6% (95%CI 21,0-39,8) и 70,4% (95%CI 60,2-79,0), со 2 типом – 19,6% (95%CI 10,3-33,6) и 80,4% (95%CI 66,5-89,7). Статистических различий в кратности встречаемости первого типа конфликта среди женщин (более чем в 2 раза выше чем у мужчин) над вторым типом (в 4 раза выше чем у мужчин) не выявлено (p=0,1877). Таким образом, наличие нейроваскулярного конфликта как первого, так и второго типов, у женщин встречается как минимум вдвое чаще чем у мужчин.

Данные о частоте встречаемости 1 и 2 типа конфликта ВМА с корешком тройничного нерва по полу среди городского и сельского населения представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение пациентов с 1 и 2 типом конфликта с ВМА по полу и региону проживания

Тип конфликта с ВМА	Пол	Регион проживания			
		Городское население		Сельское население	
		Абс.	Отн. (95% CI)	Абс.	Отн. (95% CI)
Тип 1	Мужской	18	26,5 (16,8-38,8)	11	36,7 (20,6-56,1)
	Женский	50	73,5 (61,2-83,2)	19	63,3 (43,9-79,5)
Тип 2	Мужской	8	21,6 (10,4-38,7)	2	14,3 (2,5-43,9)
	Женский	29	78,4 (61,3-89,6)	12	85,7 (56,2-97,5)

Распространенность 1 и 2 типа конфликтов среди городского и сельского населения была примерно одинакова (p>0,05), при этом гендерное распределение внутри каждой из групп соответствовало выборочному. Отсюда следует, что варианты синтопии корешка тройничного нерва с ВМА при нейроваскулярном

конфликте не зависят от факторов внешней среды, а частота встречаемости того или иного типа, как и половое соотношение, соответствуют популяционному.

В коморбидном фоне пациентов с 1 и 2 типом конфликта с ВМА, как и в общей выборке, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (Таблица 9). При оценке доверительных интервалов отношения шансов частоты каждого из сопутствующих заболеваний при различных типах нейроваскулярного конфликта с ВМА значимых статистических различий выявлено не было. Таким образом, влияние артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений сосудистой стенки на формирование нейроваскулярного конфликта при различных вариантах анатомических взаимоотношений нерва и артерии равнозначно.

Таблица 9. Коморбидность пациентов с 1 и 2 типом нейроваскулярного конфликта ВМА

Коморбидный фон	Конфликт с ВМА 1 типа, n=98		Конфликт с ВМА 2 типа, n=51		Отношение шансов, OR (95%CI)
	Абс. число	Отн. частота (95%CI)	Абс. число	Отн. частота (95%CI)	
Артериальная гипертензия	74	75,5% (65,6-83,4)	42	82,4% (68,6-91,1)	0,661 (0,281-1,553)
Атеросклероз	90	91,8% (84,1-96,2)	48	94,1% (82,8-98,5)	0,703 (0,178-2,774)
Прочие ССЗ	59	60,2% (49,8-69,8)	26	51,0% (36,8-65,1)	1,455 (0,736-2,877)
Ожирение	6	6,1% (2,5-13,4)	3	5,9% (1,5-17,2)	1,043 (0,250-4,357)
Сахарный диабет 2 тип	7	7,1% (3,2-14,7)	3	5,9% (1,5-17,2)	1,231 (0,304-4,976)

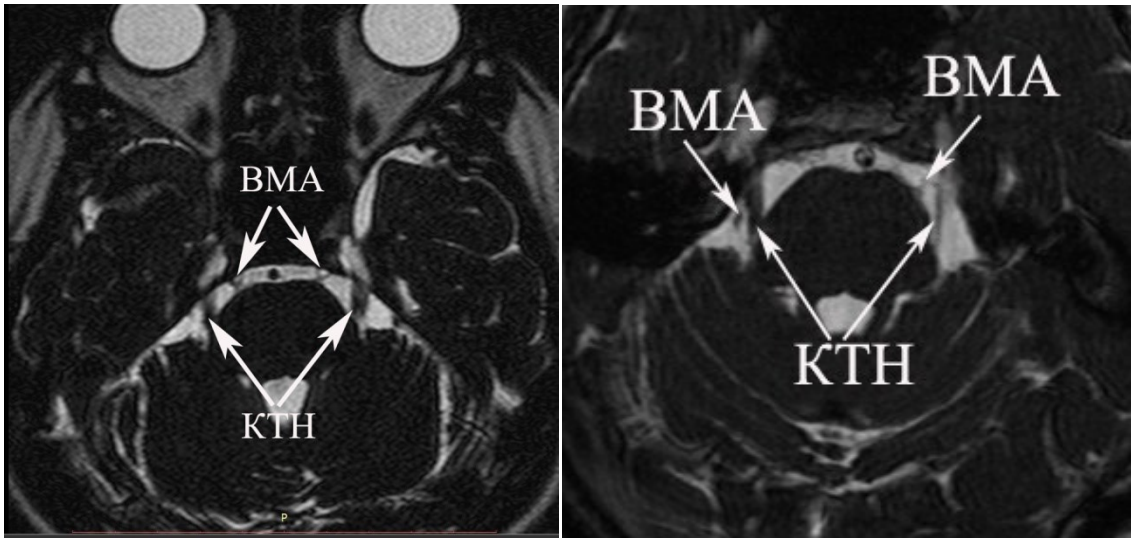
Практически у трети оперированных пациентов (63 случая) интраоперационная картина была осложнена присутствием спаечного процесса различной степени выраженности: от умеренного до формирования спаечного конгломерата. У пациентов с 1 типом нейроваскулярного конфликта с ВМА спайки имели место в 39 случаях (39,8% (95%CI 30,2-50,2)), со 2 типом – в 16 случаях (31,4% (95%CI 19,5-46,0)). При этом выраженность спаечного процесса, как и частота его встречаемости при различных типах конфликта значимо не отличалась (OR (95%CI) = 1,446 (0,706-2,960)). Причинами развития спаек в зоне

нейроваскулярного конфликта может быть, как предшествующий патологический фактор, так и длительность самого конфликта. Присутствие фактора, спровоцировавшего первый приступ классической НТН у пациентов с 1 типом нейроваскулярного конфликта с ВМА установлено в 32 случаях (32,7% (95%CI 23,7-43,0)), со 2 типом конфликта – в 20 случаях (39,2% (95%CI 26,2-53,9)), что значимо не различалось (OR (95%CI) = 0,752 (0,372-1,518)). Зависимости частоты встречаемости спаечного процесса от фактора, спровоцировавшего первый приступ НТН, выявлено не было (OR (95%CI) = 1,180 (0,614-2,271)), в отличии прямой зависимости с длительностью патологического процесса (U=2558,5; p=0,002594). Таким образом, чем больше длительность заболевания, тем больше вероятность наличия спаечного процесса в зоне нейроваскулярного конфликта, при этом фактор, спровоцировавший появление первого приступа НТН, а также анатомическое взаиморасположение корешка тройничного нерва и ВМА, не могут рассматриваться в виде его причины.

3.2. Роль методов нейровизуализации в диагностике классической невралгии тройничного нерва

Диагностика классической невралгии тройничного нерва с помощью неврологического метода осуществляется на основании критериев Международной классификации головных болей (3-е издание, бета-версия (МКГБ-3, 2018) и характеризуется кратковременными (от нескольких секунд до 2-3 минут) односторонними приступами нестерпимой боли типа удара электрическим током, чаще в зоне второй и третьей ветвей тройничного нерва и в редких случаях первой. В настоящее время большинством исследователей конфликт между долихоэктазированными артериями вертебробазилярного бассейна и КТН признан патогенетической основой заболевания. Однако неоднозначно оцениваются возможности различных методов нейровизуализации в распознавании нейроваскулярного конфликта. Авторы использующие МРТ высказывают диаметрально противоположные суждения о достоверности метода в диагностике НТН. В клинике РостГМУ используются оба метода: МРТ и

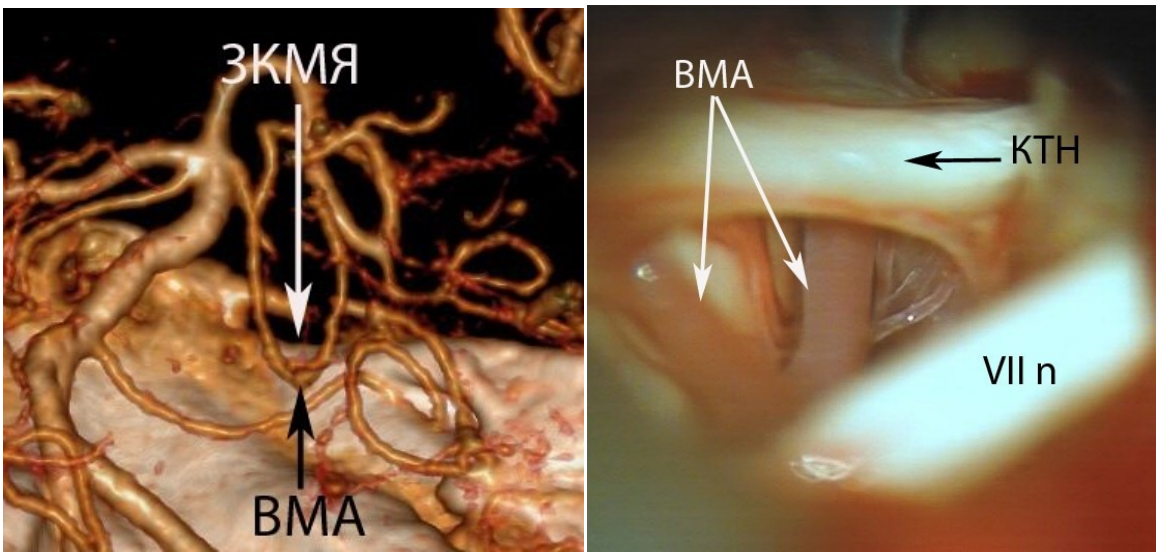
мультиспиральная ренгенкомпьютерная томография в режиме 3D. Первый метод скриниговый с целью исключения симптоматической природы НТН. Второй метод для подтверждения нейроваскулярного конфликта. На рисунке 11 представлены МРТ, на основании которых врачи лучевой диагностики ставят диагноз нейроваскулярного конфликта. Эти примеры мы приводим для дальнейшего сравнения нейровизуализационной картины нейроваскулярного конфликта, который рассматривается при оценке МРТ нейроваскулярного конфликта, который определяется при выполнении и оценке мультиспиральной рентгенкомпьтерной ангиографии в режиме 3D. Проведенными в нашем учреждении морфологическими исследованиями было показано, что группой риска по возникновению НТН являются лица с долихоэктазией артерий вертебро-базилярного бассейна (Балязина Е. В., 2015). При этом было подчеркнуто, что если долихоэктазированные артерии находятся под наметом мозжечка и не пересекают плоскость КТН в вертикальном направлении, то конфликта у этих больных не возникнет и НТН у них не разовьется.



а б

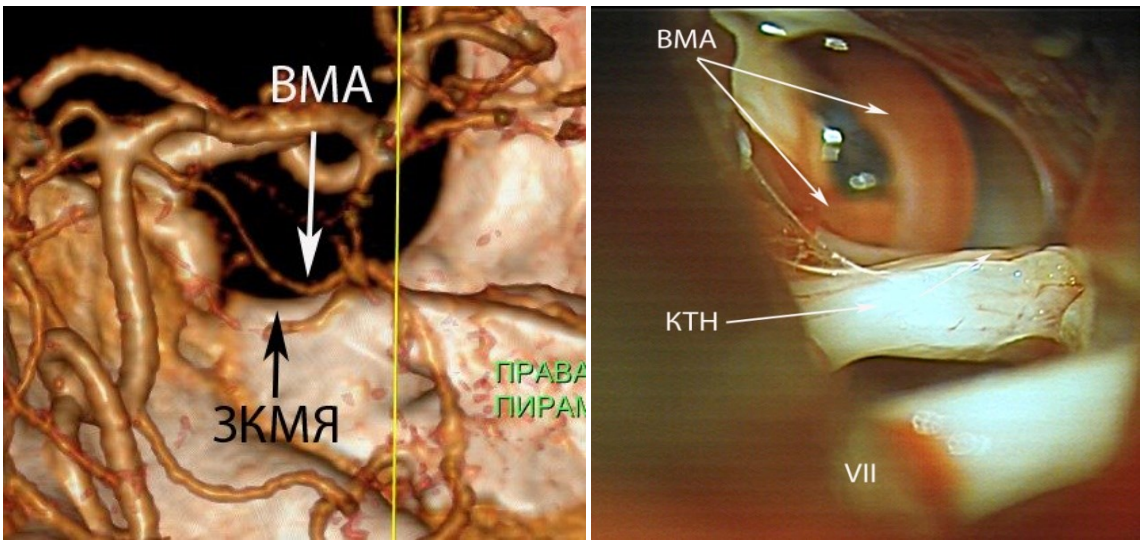
Рисунок 11. Магнитно-резонансная томография: а) конфликт между корешком тройничного нерва и верхней мозжечковой артерии отсутствует;
б) нейроваскуляный конфликт между корешком тройничного нерва и верхней мозжечковой слева, справа конликт отсутствует.

Как было показано выше в формировании нейроваскулярного конфликта была задействована верхняя мозжечковая артерия (85,1%), и лишь у 26 пациентов (14,9%) в патологический процесс были вовлечены другие сосуды: нижняя передняя мозжечковая артерия (НПМА), верхняя каменистая вена (ВКВ), базилярная артерия (БА) и другие вариации в виде артерио-артериального и артериовенозного «сэндвича». Также было отмечено, что нейроваскулярный конфликт с ВМА 1 типа, встречался у жителей области вдвое чаще, чем 2 типа. Следует подчеркнуть, что при нейроваскулярном конфликте первого типа, долихоэктазия артерии выражена значительно больше, чем при нейроваскулярном конфликте 2 типа. Различные варианты конфликта артерий вертебробазилярного бассейна с КТН и результатами операционной картины представлены на рисунках - 12,13,14,15,16 и 17, где четко прослеживается долихоэктазия конфликтующих артерий.



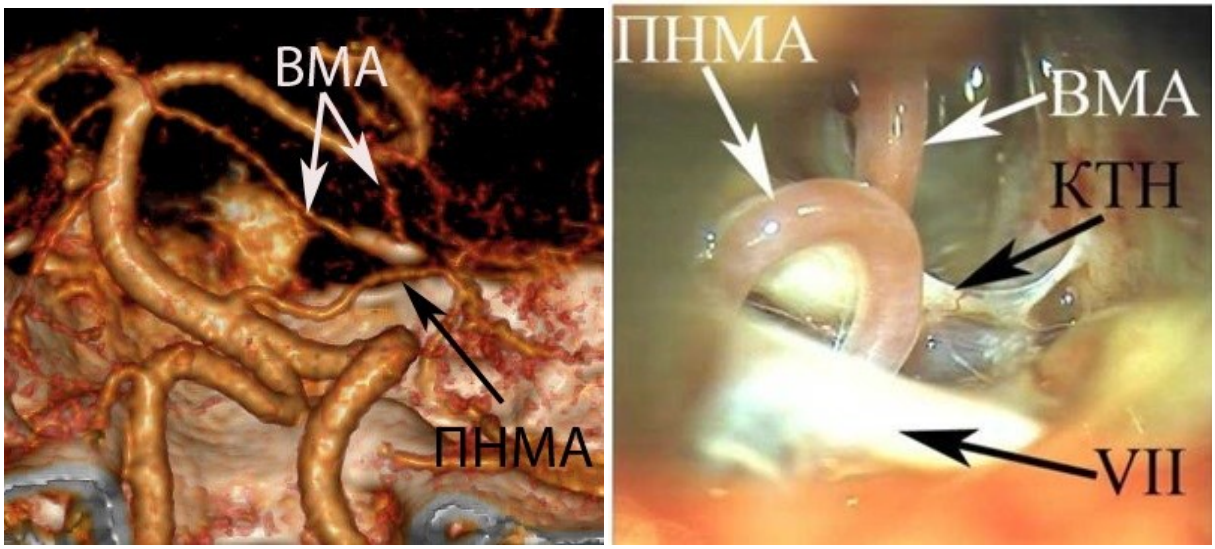
а б

Рисунок 12. Нейроваскулярный конфликт первого типа: а) спиральная компьютерная ангиография; б) микроваскулярная декомпрессия – этап операции.



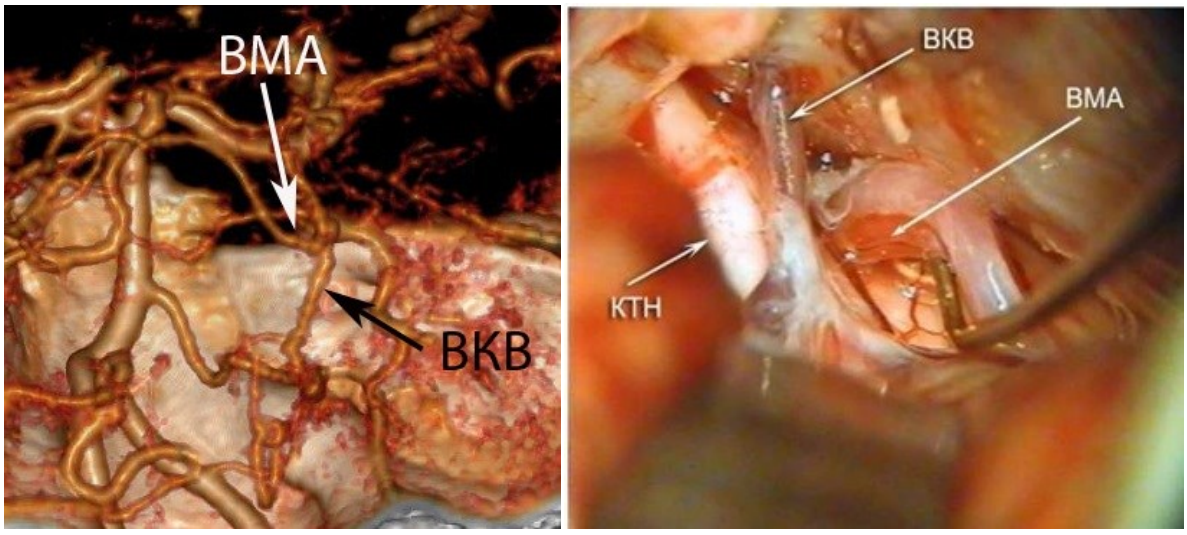
а б

Рисунок 13. Нейроваскулярный конфликт второго типа: а) спиральная компьютерная ангиография; б) микроваскулярная декомпрессия – этап операции.



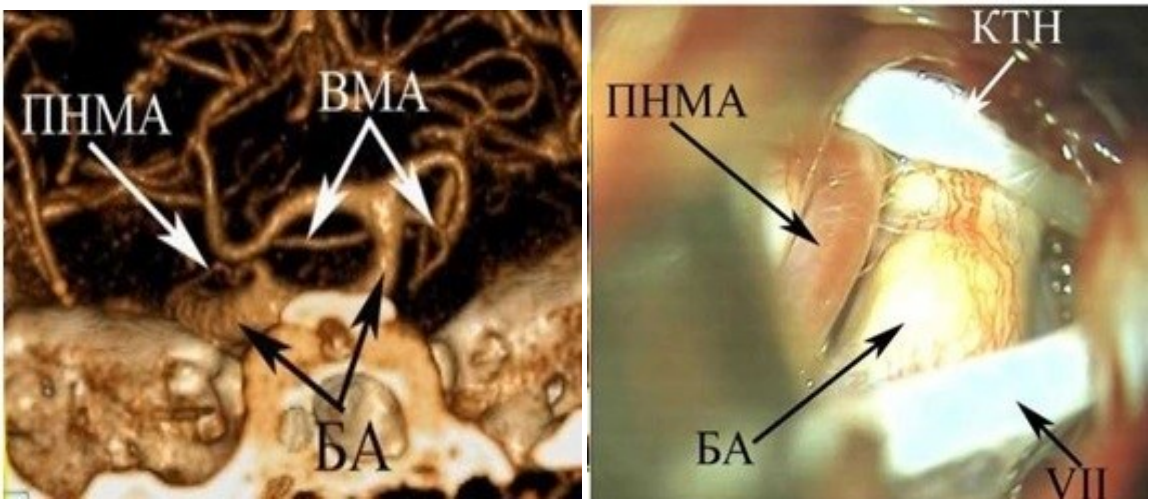
а б

Рисунок 14. Артерио-артериальный сэндвич – корешок между двумя артериями: а) спиральная компьютерная ангиография; б) микроваскулярная декомпрессия – этап операции.



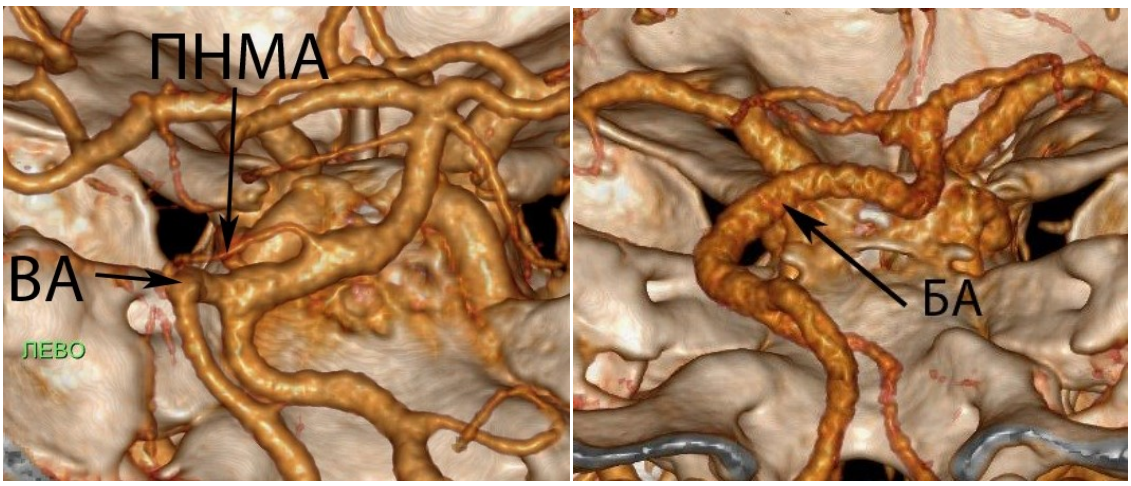
а б

Рисунок 15. Артерио-венозный сэндвичкорешок между артерией и веной: а) спиральная компьютерная акнгиография; б) микроваскулярная декомпрессия – этап операции.



а б

Рисунок 16. Сосудистонервный конфликт между базилярной и передней нижней мозжечковой артериями с корешка тройничного нерва с: а) спиральная компьютерная ангиорафия; б) микроваскулярная декомпрессия – этап операции.

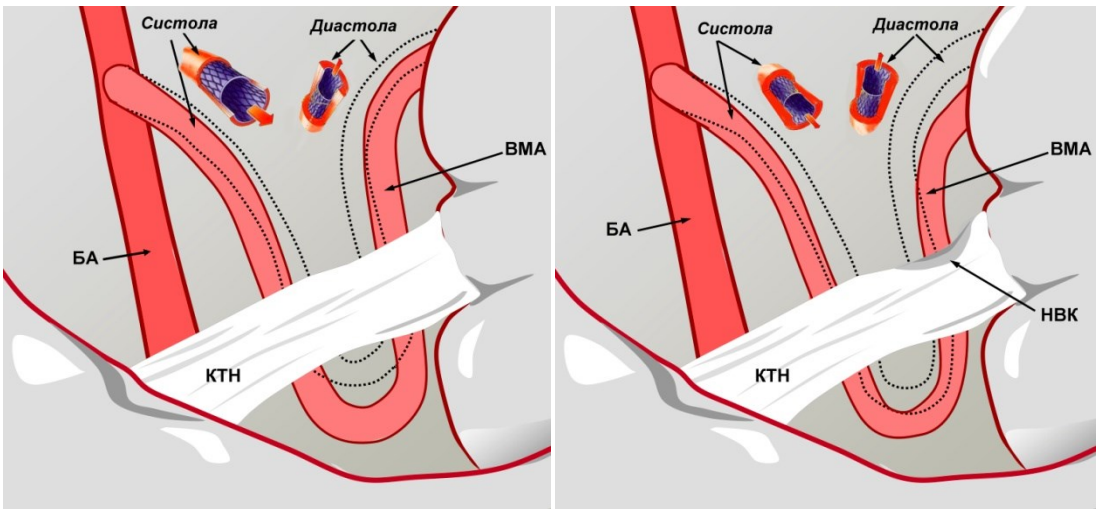


а б

Рисунок 17. Спиральная компьютерная ангиорафия: а0 конфликт корешка тройничного нерва с петлей вертебральной артерии; б) конфликт базилярной с корешка тройничного нерва.

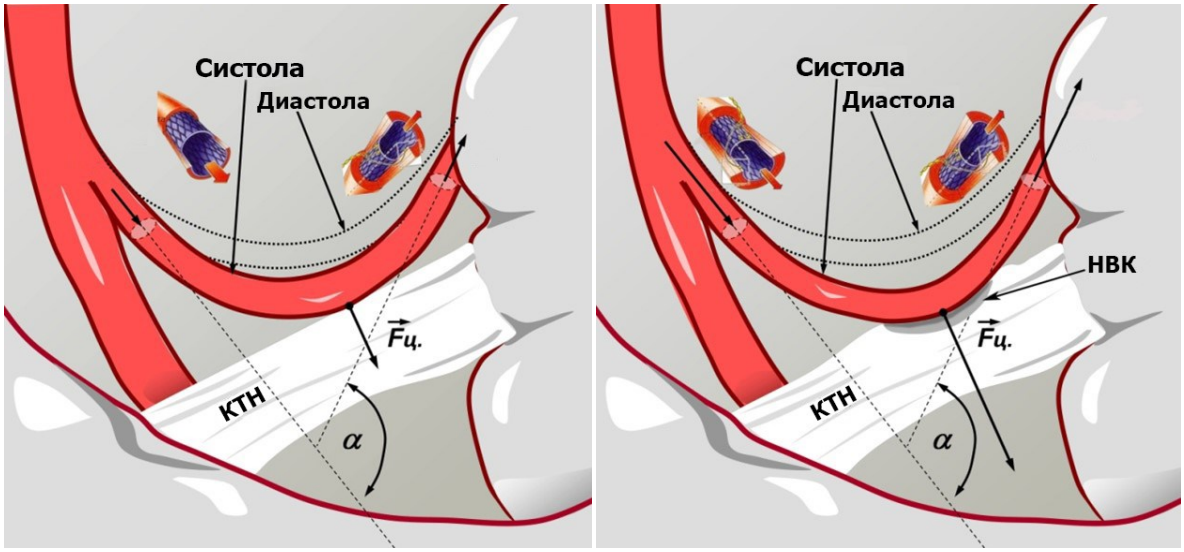
В опубликованных нами ранее работах показана роль нейроваскулярного конфликта как этиологического фактора классической НТН (Балязина Е. В., с соавт. 2011; 2017). Как следует из результатов нашего исследования, группой риска по возникновению НТН являются лица с врожденной долихоэктазией артерий вертебробазилярного бассейна и преимущественно верхней мозжечковой артерии (85%). Врожденная долихоэктазия артерий вертебробазилярного бассейна имеется у больного задолго до появления НТН. Поскольку НТН встречается в среднем 5 случаев на 100000 населения, то встретить такой вариант долихоэктазии потребует не менее 20000 исследований для выявления одного варианта выраженной долихоэктазии, характерной для первого типа конфликта. Поэтому для подтвержденииия нейроваскулярного конфликта важны не столько изменения в корешке, сколько сам факт расположения вершины петли ВМА значительно ниже в вертикальной плоскости по отношению КТН. Обнаружение при МРТ исследовании деформации, смещения или экскавации в структуре корешка также свидетельствуют о воздействии артерии на КТН, но это воздействие имеется задолго до появления НТН, поскольку сама долихоэктазия врожденная аномалия, усугубляющаяся возрастной долихоэктазией. В связи с тем, что нейроваскулярный конфликт первого типа выявляемый при

компьютерной ангиографии в режиме 3D не встречался у лиц, не страдавших НТН, так же, как и у больных НТН с противоположной стороны не возникает сомнений в его этиологической значимости в патогенезе классической НТН. Значительно сложнее провести дифференциальную диагностику между нейроваскулярным конфликтом или контактом между КТН и ВМА второго типа. Выявление при МРТ и СРКТ исследовании признаков нейроваскулярного контакта второго типа, как у больных НТН, так и у здоровых обследованных подчеркивает тот факт, что нейроваскулярный конфликт отличается от нейроваскулярного контакта не столько морфологическими изменениями корешка, сколько динамическими изменениями самой артерии. Контакт второго типа в равной мере встречается как у здоровых лиц, так и у больных НТН. Когда артерия теряет свои демпфирующие способности, в результате нарастания жесткости стенки, ее ритмическое повреждающее воздействие на корешок (синхронно систоле) разрушает миелиновую оболочку волокон КТН. Ритмически контактирующие демиелинизированные волокна становятся очагом эктопического возбуждения эфаптически распространящегося на миелинизированные волокна, а ритмический характер раздражения формирует очаги сенситизации в стволе и коре головного мозга. Этим объясняется эффективность симптоматической терапии противосудорожными средствами, уменьшающая интенсивность и частоту приступов. Таким образом, переход нейроваскулярного контакта в нейроваскулярный конфликт – это динамический процесс изменения эластичности артерии. В молодом возрасте благодаря эластическим свойствам артериальной стенки энергия систолической волны расходуется на увеличение диаметра сосуда, что способствует снижению снижение давления в нем и обеспечению линейного кровотока. В пожилом и старческом возрасте выработка L-аргинина (донатора монооксида азота) прекращается, стенка сосуда становится жесткой и энергия систолической волны расходуется на смещение артерии в сторону КТН (Рисунок 18).



а б

Рисунок 18. Схема нейроваскулярного конфликта первого типа: а) в молодом возрасте энергия систолической волны расходуется на увеличение диаметра артерии; б) в пожилом возрасте жесткая артерия выпрямляет петлю ВМА и ее дистальный сегмент травмирует КТН в месте конфликта.



а б

Рисунок 19. Схема нейроваскулярного конфликта второго типа: а) в молодом возрасте энергия систолической волны расходуется на увеличение диаметра артерии; б) в пожилом возрасте жесткая артерия смещает вершину петли ВМА к передне-верхней поверхности КТН, формируя конфликт.

В первом варианте конфликта следуя законам гидродинамики удары по воротной зоне корешка совершает дистальной плечо петли ВМА. При втором варианте, по тем же законам гидродинамики, вершина петли ВМА смещается вниз в направлении передне-верхней поверхности КТН (Рисунок 19). По мнению академика Крыжановского Г.Н. диагностика нейровскулярного конфликта важена не столько для подтверждения диагноза классической НТН, сколько для рекомпендации больному хирургического метода лечения.

3.3. Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН

Из общего числа 514 изученных историй болезней больных с классической невралгнией тройничного нерва, 253 истории – это больные, которым проводились различнве схемы лечения, направленные на отдельные структуры нейроваскулярного конфликта. 261 больной были оперированы, им было выполнено хирургическое устранение компрессии сосудом корешка тройничного нерва. При этом на разных этапах развития хирургической техники применялись различные варианты разъединения корешка тройничного нерва от конфликтующей артерии.

3.3.1 Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН терапевтического профиля

За анализируемый период отобрано 253 истории болезни пациентов терапевтического профиля, удовлетворяющих критериям включения в исследование. При этом количество пациентов 1 группы (схема-1) составило 170 человек (67,2%), 2 группы (схема-2) – 56 человек (22,1%), а 3 группы **(**схема-3) – 27 человек (10,7%). Соотношение мужчин и женщин в получившихся группах пациентов отражало общую тенденцию с заболеваемостью (1:2,5) и значимо не различалось, как и распределение по возрасту ($p>0,05$).

При анализе времени до наступления рецидива у пациентов терапевтического профиля получены следующие данные. В первой группе за трехлетний период наблюдения у 68 пациентов (40,0%, 95%CI 32,7-47,8)

произошел рецидив заболевания, причем у 50 пациентов (29,4%, 95%CI 22,8-37,0) в срок через 6 месяцев после выписки. Во второй группе пациентов рецидив заболевания отмечен в 21 случае (37,5%, 95%CI 25,2-51,5), при этом в первые полгода наблюдения у 8 пациентов (14,3%, 95%CI 6,8-26,8). В третьей группе количество рецидивов за период наблюдения составило 4 случая (14,8%, 95%CI 4,9-34,6), половина из которых приходилась на первые 6 месяцев после окончания лечения (Рисунок 20).

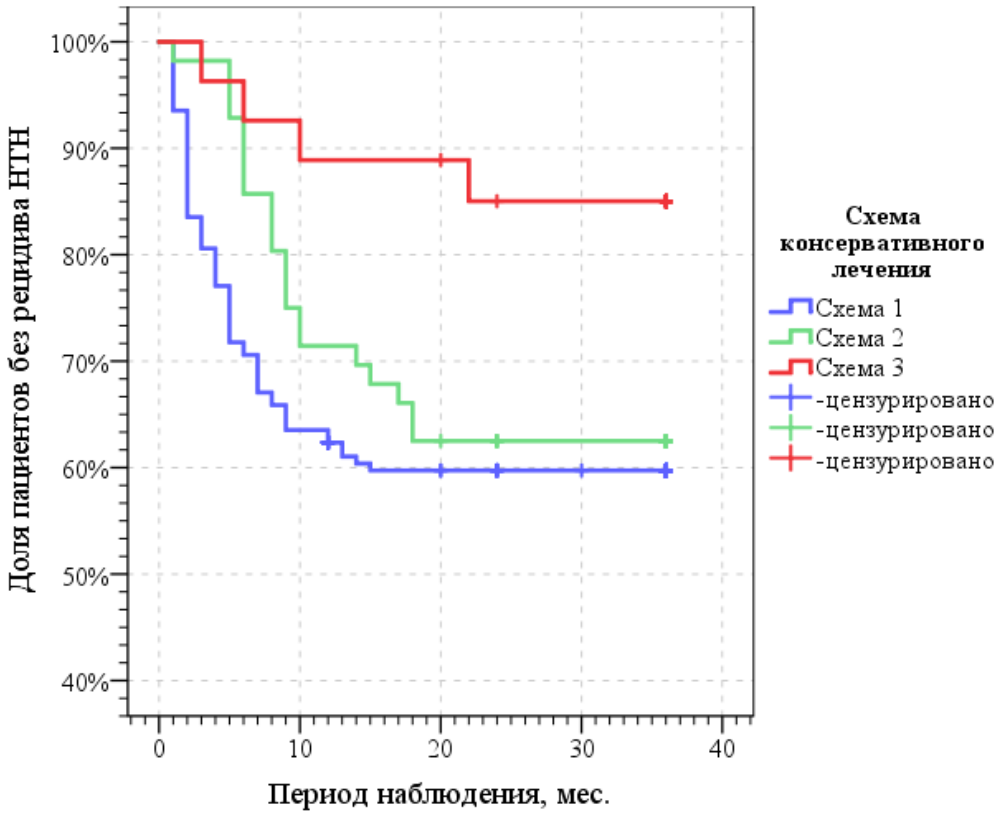


Рисунок 20. Время до наступления рецидива НТН у пациентов терапевтического профиля (по методу Каплана-Мейера)

Доля цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения в группах была примерно одинакова и составила в первой группе 5,3% (95% CI 2,6-10,1), во второй – 8,9% (95% CI 3,3-20,4), в третьей – 7,4% (95% CI 1,3-25,8). Среднее значение безрецидивного периода у пациентов первой группы составило 23,4 месяца, у второй – 25,9 месяца, а у третей – 32,2 месяца (Таблица 10).

Таблица 10 - Средние значения безрецидивного периода у пациентов терапевтического профиля

Схема лечения	Среднее			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Схема 1	23,386	1,195	21,045	25,728
Схема 2	25,946	1,774	22,469	29,424
Схема 3	32,163	1,845	28,547	35,778
Все	24,876	0,931	23,051	26,701

Статистический анализ парных сравнений групп пациентов терапевтического профиля представлен в таблице 11. Из представленных данных видно, что пациенты, получавшие лечение, включающее в себя L-аргинин в сочетании с L-лизина эсцинатом (группа 3) статистически значимо ($p<0,05$) имели наименьшую частоту рецидивов за трехлетний период наблюдения.

Таблица 11 - Парные сравнения групп больных терапевтического профиля

Критерий	Схема консервативного лечения	Схема 1	Схема 2	Схема 3
		Хи-квадрат, значимость p	Хи-квадрат, значимость p	Хи-квадрат, значимость p
Log rank	Схема 1	–	χ^2=0,828 p=0,363	χ^2=6,225 p=**0,013**
	Схема 2	χ^2=0,828 p=0,363	–	χ^2=4,210 p=**0,040**
	Схема 3	χ^2=6,225 p=**0,013**	χ^2=4,210 p=**0,040**	–
Breslow	Схема 1	–	χ^2=2,259 p=0,133	χ^2=6,957 p=**0,008**
	Схема 2	χ^2=2,259 p=0,133	–	χ^2=4,163 p=**0,041**
	Схема 3	χ^2=6,957 p=**0,008**	χ^2=4,163 p=**0,041**	–
Tarone-Ware	Схема 1	–	χ^2=1,486 p=0,223	χ^2=6,639 p=**0,010**
	Схема 2	χ^2=1,486 p=0,223	–	χ^2=4,205 p=**0,040**
	Схема 3	χ^2=6,639 p=**0,010**	χ^2=4,205 p=**0,040**	–

Таким образом, применение схемы лечения пациентов с классической НТН, включающей в себя сочетание препарата ангиопротективного действия (L-лизина эсцинат) и аминокислоты (L-аргинин) способствующей нормализации эндотелиальной функции, значимо увеличивает длительность безрецидивного периода. Добавление к «классической» схеме лечения данной категории больных ангиопротектора (L-лизина эсцинат) существенно не влияют на длительность ремиссии, хотя и улучшают ближайшие (до 6 месяцев) результаты лечения. В развитии классической НТН кроме димиелинизации, обусловленной нейроваскулярным конфликтом, существенную роль играют патологические изменения в сосудистой стенке характеризующиеся снижением ее упругости и эластичности. Средний возраст этих больных уже предполагает развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке в сочетании с возрастной гибелью миелинизированных волокон. По нашему мнению, добавление к терапии, препаратов стимулирующих восстановление эластических свойств артериальной стеапнки, направленных на улучшение демпфирующих свойств сосудов, является патогенетически обоснованным.

3.3.2 Анализ результатов лекчения больных классической НТН хирургического профиля.

Из 261 пациента хирургического профиля, вошедших в исследование, у 46 (17,6%) больных (группа 1) проведена транслокация петли ВМА под намет мозжечкав над верхней поверхностью корешка тройничного нерва (бесконфликтное положение). У 156 (59,8%) больных, вошедших во вторую группу, нейроваскулярный конфликт устранен путем заключения артериального сосуда в муфтообразный полипропиленовый микропротектор, при сохранении артерии в положении, обнаруженном во время ревизии, а у 59 (22,6%) больных (группа 3) выполнено наложение нескольких («гирлянды») микропротекторов. Статистически значимых различий в возрастном и гендерном распределении в группах выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ времени до наступления рецидива у пациентов хирургического профиля показал: в первой группе за пятилетний период наблюдения у 2

пациентов (4,4%, 95%CI 0,8-16,0) произошел рецидив заболевания, причем у 1 пациента (2,2%, 95%CI 0,1-13,0) в срок через 36 месяцев после выписки. Во второй группе пациентов рецидив заболевания отмечен в 28 случаях (18,0%, 95%CI 12,5-25,1), при этом в первые 3 года наблюдения у 15 пациентов (9,6%, 95%CI 5,7-15,6). В третьей группе количество рецидивов за период наблюдения составило 7 случаев (11,9%, 95%CI 5,3-23,5), два из которых (3,4%, 95%CI 0,6-12,8) приходилась на первые 3 года после окончания лечения (Рисунок 21).

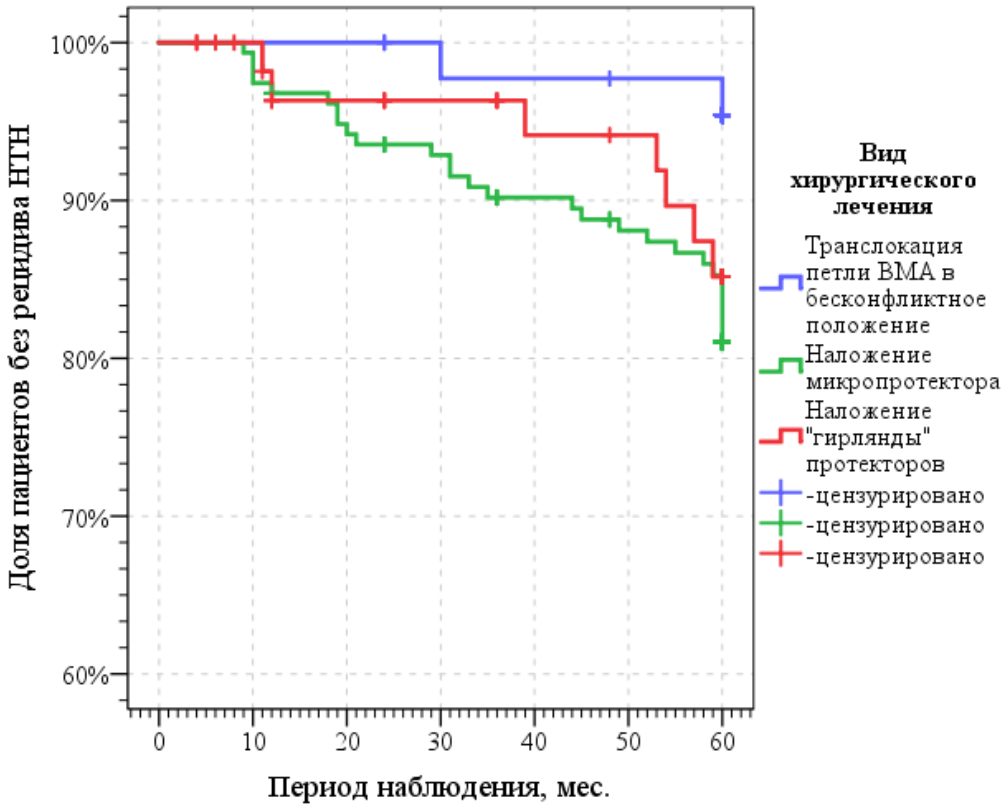


Рисунок 21. Время до наступления рецидива НТН у пациентов хирургического профиля (по методу Каплана-Мейера)

Доли цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения в группах были сопоставимы и составили в первой группе 6,5% (95% CI 1,7-18,9), во второй – 11,5% (95% CI 7,2-17,9), в третьей – 15,3% (95% CI 7,6-27,5). Среднее значение безрецидивного периода у пациентов первой группы составило 59,3 месяца, у второй – 55,7 месяца, а у третей – 57,4 месяца (Таблица 12.).

Таблица 12 - Средние значения безрецидивного периода у пациентов хирургического профиля

Группа	Среднее			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Группа 1	59,318	0,953	57,450	61,186
Группа 2	55,731	0,995	53,781	57,681
Группа 3	57,379	1,310	54,812	59,946
Все	56,724	0,683	55,385	58,063

Анализ парных сравнений групп больных хирургического профиля (Таблица 13) выявил статистически значимые отличия (p=0,022) в пятилетнем безрецидивном периоде между пациентами, которым выполнялась транслокация петли ВМА в бесконфликтное положение (1 группа) и пациентами у которых выполнялось наложение микропротектора (2 группа). Между тем статистически значимых различий (p>0,05) между второй и третей группой, как и между первой и третей, выявлено не было.

Таблица 13 - Парные сравнения видов хирургического лечения

Критерий	Вид хирургического лечения	Транслокация петли ВМА	Наложение микропротектора	«Гирлянда» протекторов
		Хи-квадрат, значимость p	Хи-квадрат, значимость p	Хи-квадрат, значимость p
Log rank	Транслокация петли ВМА	–	χ^2=5,207 p=**0,022**	χ^2=2,694 p=0,101
	Наложение микропротектора	χ^2=5,207 p=**0,022**	–	χ^2=0,483 p=0,487
	«Гирлянда» протекторов	χ^2=2,694 p=0,101	χ^2=0,483 p=0,487	–
Breslow	Транслокация петли ВМА	–	χ^2=5,285 p=**0,022**	χ^2=2,743 p=0,098
	Наложение микропротектора	χ^2=5,285 p=**0,022**	–	χ^2=0,558 p=0,455
	«Гирлянда» протекторов	χ^2=2,743 p=0,098	χ^2=0,558 p=0,455	–
Tarone-Ware	Транслокация петли ВМА	–	χ^2=5,253 p=**0,022**	χ^2=2,722 p=0,099
	Наложение микропротектора	χ^2=5,253 p=**0,022**	–	χ^2=0,522 p=0,470
	«Гирлянда» протекторов	χ^2=2,722 p=0,099	χ^2=0,522 p=0,470	–

Интраоперационные данные повторных госпитализаций пациентов хирургического профиля при рецидиве НТН, объективно показывают, что ключевой причиной развития рецидива заболевания является возобновление нейроваскулярного конфликта вследствие возвращения сосуда в конфликтное положение (при выполнении транслокации) или миграции микропротектора (микропротекторов). В свою очередь, средние значения безрецидивного периода, а также промежуточные данные за пятилетний период наблюдения указывают на некоторое преимущество третей группы пациентов над первой, из чего следует, что при невозможности выполнения транслокации артериальной петли в бесконфликтное положение целесообразно использовать несколько микропротекторов («гирлянды»), максимально отделяющих артерию от корешка тройничного нерва, так как миграция «гирлянды» протекторов менее вероятна, нежели одного микропротектора. По степени надежности разъединения компонентов сосудистонервного конфликта у пациентогв классической НТН транслокация петли ВМА занимает ведущую позицию, нежели наложение «гирлянды» протекторов или наложение микропротектора, однако при тенденции к возвращению сосуда в состояние конфликта с корешком тройничного нерва, необходимо применение микропротектора для сохранения сосуда в перемещенном состоянии.

Как видно из вышеизложенного, подходы к хирургическому лечению больных с классической НТН направлены на обеспечение «надежности» разрешения нейроваскулярного конфликта, а способы его устранения сугубо индивидуальны для каждого пациента и не претерпели существенных изменений за изучаемый период. Подходы к консервативному лечению пациентов с классической НТН за изучаемый 26 летний период наоборот имели значительные изменения с тенденцией к «наибольшему» воздействию на зону нейроваскулярного конфликта, и, как следствие, достижение наибольшего клинического эффекта (длительности ремиссии заболевания). При этом ко всем пациентам обратившимся в клинику РостГМУ по поводу классической НТН по

возможности (отсутствие противопоказаний, невралгического статуса) сохранялся принцип первоочередности консервативного лечения.

Нами проведен анализ динамики госпитализаций пациентов хирургического и терапевтического профиля с классической НТН за период 1994-2020 гг. (Рисунок 22). На начало периода доля пациентов хирургического профиля при классической НТН составляла 93,8% (95%CI 84,0-98,0) против 6,2% (95%CI 2,0-16,0) пациентов, госпитализированных для консервативного лечения, что в полной мере обусловлено результатами лечения данной категории больных.



Рисунок 22. Динамика госпитализаций пациентов хирургического и терапевтического профиля с НТН за период 1994-2020 гг в клинику РостГМУ

С момента внедрения в клиническую практику лечения пациентов терапевтического профиля препаратов, направленных на патогенетическую причину развития НТН, доля госпитализаций терапевтического профиля резко возрастает и к концу периода приближается к 80,8% (95%CI 72,4-87,2), тогда как количество хирургических вмешательств в лечении классической НТН значительно снизилось (19,2%, 95%CI 12,8-27,6). Данная динамика во многом

обусловлена непосредственными результатами лечения данной категории больных и наглядно отражена на рисунке 23.

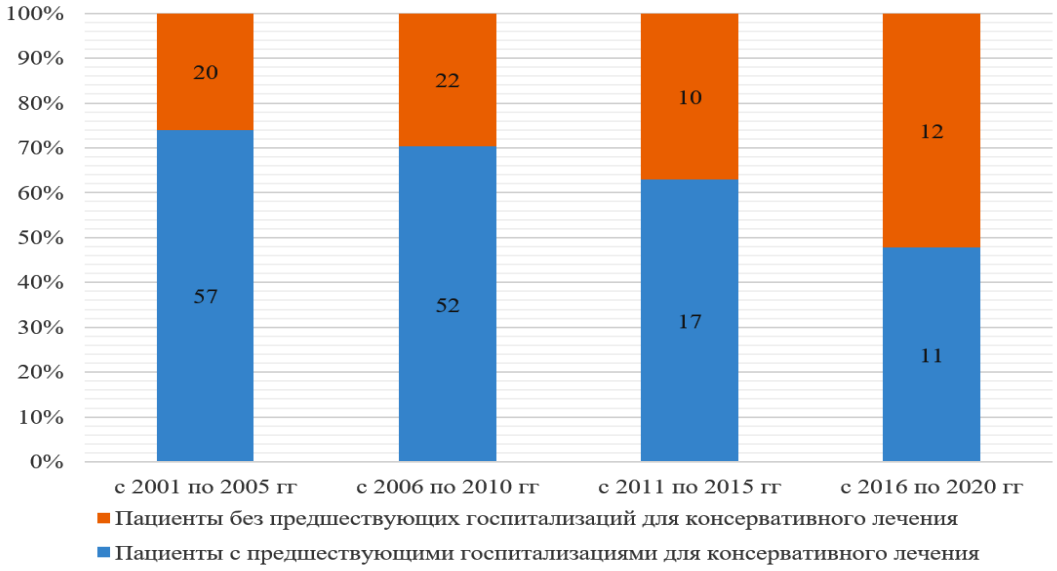


Рисунок 23. Состав пациентов хирургического профиля в зависимости от наличия предшествующих госпитализаций для консервативного лечения за период с 2001 по 2020 гг.

Так за период с 2001 по 2020 год в клинике РостГМУ доля пациентов хирургического профиля у которых в анамнезе были госпитализации для консервативного лечения снизилась с 74,0% (95%CI 62,6-83,1) до 47,8% (95%CI 27,4-68,9) (p=0,0181), что косвенно указывает на улучшение результатов терапевтического лечения классической НТН, за последние годы, сопряженное с изменением подходов к нему. При этом за весь период наблюдения показаниями для первичного хирургического лечения оставались пациенты с наличием противопоказаний к применяемым лекарственным препаратам, а также наличие невралгического статуса.

Таким образом, применение у пациентов терапевтического профиля препаратов, направленных на нивелирование патогенетической причины развития классической НТН, в виде улучшения демпфирующих свойств сосуда в зоне нейроваскулярного конфликта, позволяет увеличить длительность ремиссии заболевания, а вместе с тем снизить количество хирургических вмешательств у данной категории больных. Выбор способа хирургического лечения пациентов с

классической НТН необходимо ориентировать на обеспечение надежности разрешения нейроваскулярного конфликта, предупреждая возврат артерии в конфликтное положение при ее транслокации или миграцию микропротектора при его наложении.

3.3.3. Анализ результатов лечения пациентов с классической НТН с пролонгированным приемом ангиопротектора (клиническое исследование).

Как показал ретроспективный анализ историй болезней больных классической НТН, прошедших лечение в условиях неврологического центра РостГМУ, включение в схему лечения биологической добавки L- аргинина, как основного донатора монооксида азота, способствующего повышению эластических свойстив артериальной стенки и восстанавливающих ее демпфирующие возможности, обеспечивало увличение случаев полной ремиссии, т.е. отказа больных от противосудорожных препратов и способствоало белее продолжительной ремиссии, в отличие от лечения схемами, не включающими этот препарат. Оценка эффективности лечения по «схеме-3» и предложенной нами пролонгированной схеме приема L-аргинина проводилась с учетом ближайших и отдаленных результатов. Ближайшие результат - это результат лечения к моменту его завершения: для больных получавших лечение в соответствии со «схемой-3» в течение 30 дней, а для больных по пролонгированной схеме приема L-аргинина – это 60 дней. Результат лечения оценивался как полная или медикаментозная ремиссия. Результат «полная ремиссия» определялся у пациентов, у которых после лечения полностью отсутствовали болевые приступы, а также они прекратили прием поддерживающих доз противосудорожных препаратов. У пациентов с уменьшением болевого синдрома (по ВАШ на 2 и более баллов) по сравнению с уровнем до начала лечения, которые на фоне приема поддерживающих доз противосудорожных препаратов не испытывали каких-либо неудобств в повседневной жизни, результат лечения расценивался как медикаментозная ремиссия. Рецидивом заболевания у пациентов в случае полной ремиссии считалось возобновление болевых приступов, а в случае «медикаментозной

ремиссии» увеличение их интенсивности на 2 и более балла по шкале ВАШ, или увеличение частоты и продолжительности приступов, создающих ограничения в повседневной деятельности.

Сравнительные результаты оценивались по трем клиническим параметрам: качеству ремиссии после проведенного курса лечения, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в каждой группе.

В контрольной группе (схема-3) – (27 человек) полная ремиссия заболевания наступила у 11 человаек (41%), медикаментозная – у 16 человек (59%). Среднее значение безрецидивного периода составило 32,2 месяца. Количество рецидивов за период наблюдения составило 4 случая (14,8%), половина из которых приходилась на первые 6 месяцев после окончания лечения. Таким образом, длительность ремиссии у них составила 6 месяцев. Все четверо при заверошении 30-дневного курса лечения находились в состоянии медикаментозной ремиссии.

В основной группе больных (27 человек), получавших лечение по разработанной нами схеме полная ремиссия наступила у 19 человек (70,3%), а медикаментозная у 8 человек (29,7%). Среднее значение безрецидивного периода 33,7 месяца. Рецидив заболевания возник у 2 больных (7,4%) в сроки через 1 и 1,5 года после проведенного курса лечения. Все двое заврешили курс лечения в состоянии медикаментозной ремиссии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пролонгорованный курс приема L-аргинина сособствует большему числу больных завершающих лечение в состоянии полной ремиссии, длительность ремиссии у них превышает таковую в контрольной группе и частота рацидивов в два раза меньше.

Дальнейшие исследования, в этой проблеме, мы планируем направить на увеличение количества пациентов, более длителлнный период наблюдения за больными и апробацию применения более высоких доз L-аргенина. В дальнейшей перспективе мы рассматриваем возможность внутривенного введения этого препарата.

Проведенное исследование подтверждает тот факт, что лица, преморбидно имеющие нейроваскулярнй контакт КТН с ВМА, являются группой риска

возникновения классической НТН по мере нарастания жесткости артериальной стенки, неизбежной в пожилом и старческом возрасте. Терапия, направленная на увеличение эластических свойств артериальной стенки, обеспечивает длительную ремиссию, а некоторым больным возможность обойтись без хирургического вмешательства.

3.4 Оценка факторов риска развития рецидива классической НТН

Среди отобранных историй болезни развитие рецидива классической НТН у пациентов терапевтического профиля отмечено в 68 (40%) случаях, а у пациентов хирургического – 28 (18%) случаях. В построении логистических уравнений использовались количественные и качественные факторы риска (возможные предикторы развития рецидива классической НТН) в том числе и в сочетаниях, проводился отбор переменных для включения в модели с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием рецидива классической НТН по каждому признаку. Параметры полученных уравнений для каждого из основных признаков, отраженных в истории болезни у пациентов терапевтического профиля с классической НТН представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка факторов риска развития рецидива НТН у пациентов терапевтического профиля

Предиктор	B	SE	Критерий Вальда	Уровень значимости критерия Вальда	ExpB (95% CI)
Константа (шаг 0)	-0,405	0,157	6,708	0,010	0,667
Немодифицируемые факторы					
Пол	-0,024	0,35	0,005	0,944	0,976 (0,492-1,936)
Возраст	-0,001	0,012	0,009	0,925	0,999 (0,975-1,023)
Внешние и внутренние потенциально опасные факторы для развития рецидива					
Регион проживания (город/село)	-0,284	0,343	0,686	0,407	0,753 (0,384-1,474)
Длительность заболевания НТН	-0,002	0,019	0,011	0,918	0,998 (0,961-1,036)

Продолжение таблицы 14					
Наличие атрофии мозга по данным КТ/МРТ	-0,088	0,381	0,053	0,818	0,916 (0,434-1,935)
Выраженность атрофии мозга по данным КТ/МРТ			3,404	0,333	
легкая	-0,154	0,546	0,080	0,778	0,857 (0,294-2,497)
умеренная	-0,648	0,517	1,568	0,210	0,523 (0,190-1,442)
выраженная	0,039	0,505	0,006	0,938	1,040 (0,386-2,799)
Наличие фактора спровоцировавшего развитие НТН	0,240	0,330	0,531	0,466	1,272 (0,666-2,428)
Наличие 2-х и более факторов риска развития ССЗ	0,496	0,351	1,998	0,158	1,643 (0,825-3,27)
Наличие артериальной гипертензии	0,047	0,342	0,019	0,891	1,048 (0,536-2,05)
Степень артериальной гипертензии			1,069	0,785	
АГ 1 степени	0,309	0,496	0,388	0,533	1,362 (0,515-3,6)
АГ 2 степени	0,502	0,513	0,959	0,327	1,652 (0,605-4,512)
АГ 3 степени	0,424	0,496	0,733	0,392	1,529 (0,578-4,040)
Наличие прочих ССЗ	0,519	0,343	2,293	0,130	1,680 (0,858-3,288)
Наличие атеросклероза	1,317	0,413	10,172	**0,001**	3,732 (1,661-8,382)
Наличие ожирения	0,043	0,465	0,009	0,926	1,044 (0,42-2,598)
Наличие сахарного диабета 2 типа	0,000	0,552	0,000	1,000	1,000 (0,339-2,95)
Наличие герпетических высыпаний	-0,120	0,317	0,144	0,704	0,887 (0,476-1,65)

Продолжение таблицы 14					
Возможные клинические предикторы развития рецидива					
Интенсивность болевого синдрома до лечения (по ВАШ)	0,108	0,115	0,875	0,349	1,114 (0,889-1,396)
Интенсивность болевого синдрома после лечения (по ВАШ)	0,195	0,077	6,451	**0,011**	1,216 (1,046-1,413)
Снижение интенсивности болевого синдрома в результате лечения (в баллах ВАШ)	-0,136	0,072	3,556	0,059	0,873 (0,758-1,005)
Частота приступов НТН до лечения	0,004	0,004	0,712	0,399	1,004 (0,995-1,013)
Частота приступов НТН после лечения	0,087	0,026	11,653	**0,001**	1,091 (1,038-1,148)
Кратность снижения частоты приступов	-0,034	0,02	2,866	0,09	0,967 (0,930-1,005)
Прямая зависимость частоты приступов от подъема АД	-0,052	0,511	0,010	0,919	0,949 (0,349-2,585)
Величина поддерживающей дозы карбамазепина	0,002	0,001	7,781	**0,005**	1,002 (1,001-1,003)
Участие зон иннервации (1,2 или 3 ветви) в болевом синдроме			0,154	0,926	
по 2 ветвям	0,333	0,898	0,138	0,711	1,395 (0,24-8,112)
по 3 ветвям	0,269	0,892	0,091	0,763	1,309 (0,228-7,523)
Наличие вегетативных явлений	1,034	0,648	2,547	0,110	2,811 (0,79-10,005)
Наличие суточной принадлежности боли	-1,677	0,417	16,149	**0,000**	0,187 (0,083-0,424)

Продолжение таблицы 14					
Сочетания возможных предикторов					
Пол/возраст	-0,003	0,005	0,244	0,622	0,997 (0,987-1,008)
Интенсивность боли до и после лечения	0,022	0,008	7,085	**0,008**	1,022 (1,006-1,038)
Частота приступов до и после лечения	0,000	0,000	3,340	0,068	1,000 (1,000-1,001)

Примечание: B – коэффициент регрессионного уравнения для фактора; SE – стандартная ошибка коэффициента B; ExpB (95% CI) – экспонента B отражающая изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения и 95% доверительный интервал.

Анализ параметров полученных уравнений каждого из возможных предикторов показал, что вероятность получения рецидива классической НТН при наличии у больного атеросклероза увеличивается в 3,7 раза (p=0,001), при круглосуточном характере приступов в 5 раз (p=0,000). Кроме того, при увеличении частоты болевых приступов в сутки после лечения (на единицу измерения), шансы развития рецидива НТН увеличиваются на 9% (p=0,001), каждый балл по ВАШ при сохранившемся болевом синдроме после выписки увеличивает вероятность на 22% (p=0,011), а каждые 100 мг поддерживающей дозы карбамазепина на 20% (p=0,005).

Для более удобного практического применения количественных показателей «частота приступов НТН после лечения» и «величина поддерживающей дозы карбамазепина», эти показатели были категоризированы. Параметры полученных логистических уравнений по категоризированным показателям представлены в таблице 15. Следует отметить, так как логистический регрессионный анализ в качестве базовой, или простейшей модели использует то значение зависимой переменной (наличие рецидива НТН), которое чаще встречается в выборке, то итоговая логистическая модель будет отражать вероятность безрецидивного исхода у пациентов с классической НТН.

Таблица 15 - Параметры логистических уравнений по категоризированным показателям

Предиктор	B	SE	Критерий Вальда	Уровень значимости критерия Вальда	ExpB (95% CI)
Частота приступов НТН после лечения			13,194	0,001	
отсутствуют	-	-	-	-	-
до 10 в сутки	0,483	0,435	1,234	0,267	1,620 (0,691-3,797)
более 10 в сутки	2,245	0,640	12,299	0,000	9,444 (2,693-33,126)
Величина поддерживающей дозы карбамазепина			10,047	0,007	
Нет	-	-	-	-	-
До 600 мг/сут	0,916	0,804	1,300	0,254	2,500 (0,518-12,076)
Более 600 мг/сут	2,064	0,861	5,739	0,017	7,875 (1,455-42,609)

Как следует из данных таблицы 15, константа модели правильно рассчитывает 60% значений (доля безрецидивных случаев в выборке больных терапевтического профиля). Из представленных возможных предикторов развития рецидива классической НТН были отобраны те, которые статистически значимо (уровень значимости критерия Вальда менее 0,05) влияли на вероятность безрецидивного исхода заболевания. Совокупность предикторов, отобранных для пошагового включения в итоговое уравнение логистической регрессии составили: наличие атеросклероза, интенсивность болевого синдрома после лечения (по ВАШ), частота приступов НТН после лечения, поддерживающая доза карбамазепина, наличие суточной принадлежности боли, а также сочетание предикторов – интенсивность боли до и после лечения (по ВАШ).

Получено итоговое уравнение множественной логистической регрессии, показывающее практическую значимость и наибольшую предсказательную способность совокупности отобранных предикторов. Пошаговый порядок с

указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в таблице 16.

Таблица 16 - Результаты пошаговой процедуры в итоговом уравнении логистической регрессии у пациентов терапевтического профиля

Шаг	Предиктор	B	SE	Критерий Вальда	Уровень значимости критерия Вальда	ExpB (95% CI)	Процент верного прогноза
1	Суточная принадлежность боли	-1,677	0,417	16,149	0,000	0,187 (0,083-0,424)	67,8%
2	Наличие атеросклероза	1,394	0,441	9,995	0,002	4,031 (1,699-9,566)	68,8%
3	Величина поддерживающей дозы карбамазепина			12,787	0,002		73,5%
	Нет	-	-	-	-	-	
	До 600 мг/сут	1,511	0,910	2,759	0,097	4,533 (0,762-26,978)	
	Более 600 мг/сут	2,869	0,983	8,510	0,004	17,612 (2,563-121,0)	
4	Частота приступов НТН после лечения			10,146	0,006		77,1%
	отсутствуют	-	-	-	-	-	
	до 10 в сутки	0,258	0,504	0,262	0,609	1,294 (0,482-3,477)	
	более 10 в сутки	2,106	0,727	8,394	0,004	8,218 (1,977-34,16)	

Примечание - B – коэффициент регрессионного уравнения для фактора; SE – стандартная ошибка коэффициента B; ExpB (95% CI) – экспонента B отражающая изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения и 95% доверительный интервал; R2 = 0,244 (Hosmer & Lemeshow), 0,280 (Cox & Snell), 0,378 (Nagelkerke); Хи-квадрат модели 55,769.

Уровень статистической значимости модели <0,001, что говорит о том, что данная модель предсказывает значения безрецидивного исхода лучше, чем базовая. Для полученного итогового уравнения уровень значимости теста согласия Хосмера-Лемешова составил 0,996 (>0,05), то есть созданная модель хорошо отражает фактические данные. Значения показателей Cox & Snell, Nagelkerke и Hosmer & Lemeshow показывают, что 24-38% вариабельности развития рецидива НТН обусловлены введенными в модель предикторами. Полученное уравнение с одним предиктором (суточная принадлежность боли) обеспечивало уровень конкордации в 67,8%, добавление в модель оставшихся трех предикторов (величина поддерживающей дозы карбамазепина, наличие атеросклероза, частота приступов в сутки после лечения) увеличивало его значение на 9,3%, при этом для итогового уравнения уровень конкордации составил 77,1%. Анализ корреляционного матрикса модели не выявил сильных корреляционных связей между отобранными предикторами (<0,9), что не влияет на полученные результаты.

ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза безрецидивного исхода классической НТН у пациентов терапевтического профиля представлена на рисунке 24.

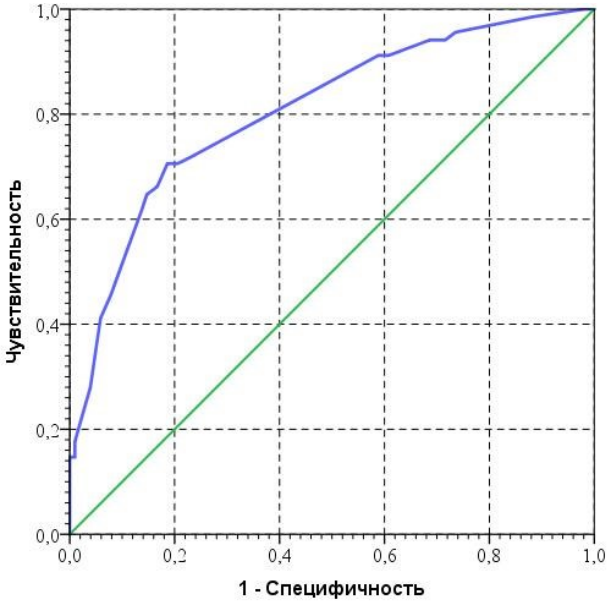


Рисунок 24. ROC-кривая полученной итоговой модели безрецидивного исхода классической НТН у пациентов терапевтического профиля

Площадь (AUC) под ROC-кривой полученной итоговой модели безрецидивного исхода классической НТН у пациентов терапевтического профиля составила 0,807 (стандартная ошибка – 0,035; асимптотическая значимость – 0,000; асимптотический 95% CI 0,739-0,874), что указывает на хорошее качество полученной модели. Информационная способность модели с целью прогнозирования безрецидивного исхода классической НТН составляет 77,1%, чувствительность – 64,7%, а специфичность – 85,3%.

Параметры полученных логистических уравнений для каждого из основных признаков у пациентов хирургического профиля представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Оценка факторов риска развития рецидива НТН у пациентов хирургического профиля

Предиктор	B	SE	Критерий Вальда	Уровень значимости критерия Вальда	ExpB (95% CI)
Константа (шаг 0)	-1,520	0,209	53,068	0,000	0,219
Немодифицируемые факторы					
Пол	-0,076	0,428	0,031	0,860	0,927 (0,401-2,145)
Возраст	-0,031	0,019	2,607	0,106	0,97 (0,934-1,007)
Внешние и внутренние потенциально опасные факторы для развития рецидива					
Регион проживания	0,200	0,459	0,189	0,663	1,221 (0,497-3,000)
Длительность заболевания НТН	0,060	0,032	3,602	0,058	1,062 (0,998-1,130)
Наличие атрофии мозга по данным КТ/МРТ	1,466	0,762	3,706	0,054	4,333 (0,974-19,282)
Выраженность атрофии мозга по данным КТ/МРТ			8,850	0,031	
легкая	-1,291	0,881	2,146	0,143	0,275 (0,049-1,547)
умеренная	-0,253	0,613	0,170	0,680	0,776 (0,233-2,583)
выраженная	0,831	0,610	1,855	0,173	2,296 (0,694-7,59)

Продолжение таблицы 17					
Наличие фактора спровоцировавшего развитие НТН	-0,809	0,528	2,349	0,125	0,445 (0,158-1,253)
Наличие 2-х и более факторов риска развития ССЗ	0,682	0,425	2,577	0,108	1,978 (0,86-4,548)
Наличие артериальной гипертензии	0,318	0,459	0,482	0,487	1,375 (0,56-3,377)
Степень артериальной гипертензии			0,961	0,811	
АГ 1 степени	-0,182	0,739	0,061	0,805	0,833 (0,196-3,546)
АГ 2 степени	0,248	0,725	0,117	0,732	1,282 (0,31-5,309)
АГ 3 степени	0,297	0,762	0,152	0,697	1,346 (0,302-5,999)
Наличие прочих ССЗ	-0,188	0,418	0,203	0,652	0,829 (0,365-1,878)
Наличие атеросклероза	-0,244	0,688	0,126	0,723	0,783 (0,204-3,015)
Наличие ожирения	0,447	0,845	0,281	0,596	1,564 (0,299-8,188)
Наличие сахарного диабета 2 типа	0,730	0,724	1,015	0,314	2,074 (0,502-8,576)
Наличие герпетических высыпаний	0,246	0,430	0,328	0,567	1,279 (0,551-2,97)
Возможные клинические предикторы развития рецидива					
Интенсивность болевого синдрома до лечения (по ВАШ)	0,160	0,267	0,360	0,548	1,174 (0,695-1,982)
Частота приступов НТН до лечения	-0,009	0,007	1,688	0,194	0,991 (0,978-1,005)
Прямая зависимость частоты приступов от подъема АД	0,219	0,515	0,181	0,670	1,245 (0,454-3,416)
Величина поддерживающей дозы карбамазепина	0,000	0,000	0,793	0,373	1,000 (0,999-1,000)

Продолжение таблицы 17					
Участие зон иннервации (1,2 или 3 ветви) в болевом синдроме			3,222	0,200	
по 2 ветвям	-1,276	0,752	2,883	0,089	0,279 (0,064-1,218)
по 3 ветвям	-1,191	0,701	2,886	0,089	0,304 (0,077-1,201)
Суточная принадлежность боли	-0,420	0,561	0,560	0,454	0,657 (0,219-1,974)
Наличие предшествующих госпитализаций для консервативного лечения	-0,157	0,423	0,138	0,710	0,855 (0,373-1,957)
Наличие спаек в зоне нейроваскулярного конфликта	0,305	0,431	0,502	0,478	1,357 (0,583-3,159)
Выраженность спаек в зоне нейроваскулярного конфликта			1,803	0,406	
умеренные	0,016	0,556	0,001	0,977	1,016 (0,342-3,019)
грубые	0,732	0,687	1,137	0,286	2,080 (0,541-7,993)
Наличие конфликта с ВМА (вариант конфликта)	1,350	1,053	1,644	0,200	3,857 (0,490-30,370)
Тип конфликта			9,344	**0,009**	
Тип 1	-2,079	1,073	3,758	0,053	0,125 (0,015-1,023)
Тип 2	-1,192	0,443	7,258	**0,007**	0,304 (0,128-0,723)
Сочетания возможных предикторов					
Пол/возраст	-0,005	0,007	0,483	0,487	0,995 (0,982-1,009)
Пол/наличие 2 типа конфликта	1,047	0,472	4,928	**0,026**	2,848 (1,130-7,177)

Примечание - B – коэффициент регрессионного уравнения для фактора; SE – стандартная ошибка коэффициента B; ExpB (95% CI) – экспонента B отражающая изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения и 95% доверительный интервал.

Как следует из данных таблицы 17, на вероятность развития рецидива классической НТН у пациентов хирургического профиля значимое влияние (при значимости критерия Вальда меньше 0,05) оказывает фактор наличия 2 типа нейроваскулярного конфликта, а также его связь с половой принадлежностью больного. Таким образом, итоговая модель будет включать только один предиктор (тип конфликта), а ее предсказательная способность вероятности безрецидивного исхода у пациентов хирургического профиля лишь на 1,3% лучше, чем у константы (константа модели правильно рассчитывает 82% значений), в связи с чем, клиническое ее применение сомнительно. Однако, анализ параметров логистических уравнений введенных предикторов наглядно демонстрирует их влияние на вероятность развития рецидива НТН. Так, наличие у пациентов хирургического профиля нейроваскулярного конфликта 2 типа, увеличивает шансы на рецидив заболевания в 3,3 раза (p=0,007). Сочетание таких показателей как пол и наличие 2 типа нейроваскулярного конфликта, также указывали на увеличение шансов развития рецидива (p=0,026). Детальный логистический анализ с использованием в качестве переменной отбора наблюдений пола пациента показал, что у женщин со 2 типом конфликта шансы на развитие рецидива НТН увеличиваются в 3,8 раза (ExpB (95% CI) 0,261 (0,087-0,784); p=0,017), тогда как у мужчин статистически значимого влияния типа конфликта на вероятность развития рецидива выявлено не было (p>0,05).

3.5 Оптимизация подходов к лечению пациентов с классической НТН

Поиск путей оптимизации подходов к лечению пациентов с классической НТН должен осуществляться с привязкой к прогностической модели развития рецидива заболевания, а также с учетом длительности безрецидивного периода у пациентов, к которым применялись различные подходы в терапии. Взяв за основу полученную ранее прогностическую модель безрецидивного исхода лечения классической тригеминальной невралгии (Таблица 18) нами были определены группы пациентов с различными степенями риска развития рецидива заболевания.

Таблица 18 - Параметры итогового уравнения логистической регрессии у пациентов терапевтического профиля

Предиктор	B	SE	Критерий Вальда	Уровень значимости критерия Вальда	ExpB (95% CI)
Суточная принадлежность боли	-1,963	0,484	16,43	0,000	0,140 (0,054-0,363)
Наличие атеросклероза	1,447	0,486	8,873	0,003	4,249 (1,640-11,00)
Величина поддерживающей дозы карбамазепина			14,16	0,001	
Нет	-	-	-	-	-
До 600 мг/сут	1,185	0,922	1,651	0,199	3,272 (0,536-19,95)
Более 600 мг/сут	2,779	0,996	7,786	0,005	16,10 (2,286-113,3)
Частота приступов НТН после лечения			10,14	0,006	
отсутствуют	-	-	-	-	-
до 10 в сутки	0,258	0,504	0,262	0,609	1,294 (0,482-3,477)
более 10 в сутки	2,106	0,727	8,394	0,004	8,218 (1,977-34,16)

Примечание - B – коэффициент регрессионного уравнения для фактора; SE – стандартная ошибка коэффициента B; ExpB (95% CI) – экспонента B отражающая изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения и 95% доверительный интервал.

На основании параметров полученной модели множественной логистической регрессии, были установлены числовые весовые коэффициенты (баллы) для всех категорий переменных, статистически значимо влиявших на прогноз (Таблица 19). Общая сумма баллов для каждого пациента рассчитывается путем сложения по каждому из показателей и может находиться в пределах от 0 до 8 баллов.

Таблица 19 - Весовые коэффициенты для расчета риска развития НТН у пациентов терапевтического профиля

Показатель	Весовой коэффициент для расчета риска развития рецидива НТН
Круглосуточный характер боли	
Нет	0
Да	2
Наличие атеросклероза	
Нет	0
Да	2
Величина поддерживающей дозы карбомазепина	
Нет	0
до 600 мг/сут	1
более 600 мг/сут	2
Частота приступов в сутки после лечения	
отсутствуют	0
до 10 в сутки	1
более 10 в сутки	2

В зависимости от суммы баллов пациенты были разделена на три группы: умеренного (0-2 балла), среднего (3-5 баллов) и высокого (6 и более баллов) риска развития рецидива НТН (Таблица 20).

Таблица 20 - Вероятность развития рецидива классической НТН в группах риска у пациентов терапевтического профиля

Сумма баллов	Количество пациентов (%)	Вероятность развития рецидива НТН, % (95% CI)
0-2	35 (20,6%)	11,4 (3,7-27,7)
3-5	115 (67,6%)	40,9 (31,9-50,4)
6 и более	20 (11,8%)	85,0 (61,1-96,0)

В группе низкого риска вероятность развития рецидива классической НТН составила 11,4%, а в группе высокого – 85,0%. Различия между рисками развития рецидива НТН были статистически значимы как при сравнении трех групп одновременно ($p<0,001$), так и при их попарном сравнении. Данный подход к

оценке риска развития рецидива позволяет с достаточной прогностической точностью определить вероятность развития рецидива НТН.

Как уже было отмечено, в последнее время в нашей клинике активно применяется схема лечения пациентов, включающая в себя сочетание препарата ангиопротективного действия (L-лизина эсцинат) и аминокислоты (L-аргинин) способствующей нормализации эндотелиальной функции. Учитывая, что одним из статистически значимых предикторов развития рецидива НТН является атеросклероз, применение данной схемы лечения является обоснованным и наиболее приемлемым. Степень патологических изменений в сосуде участвующем в нейроваскулярном конфликте (изменение его демпфирующих свойств), вероятнее всего находится в прямой зависимости с другими выявленными предикторам развития рецидива. Постоянная травматизация, поток ритмических болевых импульсов запускает механизмы центральной сенситизации, с развитием изменений уже на гипоталамо-гипофизарном уровне. Таким образом, без разрыва «порочного круга», каким и является наличие нейроваскулярного конфликта, достичь желаемого эффекта от медикаментозной терапии маловероятно, а присутствие предикторов только подтверждает это.

Опираясь на выше изложенное, мы рекомендуем всем пациентам с умеренным риском развития рецидива (0-2 балла) проводить общепринятую консервативную терапию с обязательным добавлением к ней препаратов L-лизина эсцината и L-аргинина. У пациентов с количеством баллов от 3 до 5 (средний риск), обратить особое внимание на состояние сосудистой системы, а именно жесткости сосудов, участвующих в нейроваскулярном конфликте. При показателях жесткости П> - 21 %, больному целесообразно продлить прием L-аргинина в дозе по 500 мг утром и вечером еще в течение 30 дней с общей продолжительностью 60 дней. Учитывая статистически доказанное отсутствие целесообразности консервативного лечения у пациентов с высокими показателями риска рецидива (6 и более баллов), больным стоит рекомендовать хирургическое лечение. Однако следует отметить, что многие больные предпочитают повторный курс медикаментозной терапии с последующим

приемом L-аргинина хирургическому лечению, что, во многих случаях обеспечивает им дожитие до естественного исхода без болей и без хирургического лечения. Эта тенденция подтверждается уменьшением количества микроваскулярных декомпрессий с момента внедрения разработанного нами метода (Патент № 2738831от 17.12.2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная эффективность существующих методов лечения как медикаментозного, так и хирургических с широким использованием деструктивных вмешательств лежит в основе продолжающейся дискуссии о диагностике и патогенетическом лечении классической НТН. Отсюда следует необходимость дальнейцшей разработки патогенетически ориентированных, более эффективных методов диагностики и лечения этой тяжелой лицевой боли. Среди изученных нами больных классической НТН преобладали лица пожилого и старческого возраста: средний возраст - составил 55 лет, при этом у мужчин – 56,5 лет (95%CI 53,6-59,4), у женщин – 55 лет (95%CI 53,3-56,8) и значимо не различался (p=0,7853), как и в отношении региона (городское или сельское население) проживания (p=0,4145). Распространенность классической НТН среди женщин статистически значимо была выше и составила 11,0 (95% CI 9,68-12,21) против 5,5 (95% CI 4,66-6,74) среди мужчин. При этом статистически значимых различий в распространенности НТН по гендерному признаку среди городского и сельского населения не выявлено (p=0,2037).

Большинство исследователей подчеркивают большую частоту аномалий сосудов головного мозга у женщин, в особенности в постменопаузальном возрасте (Nefize Turan et al., 2016; Mizobuchi Y. et al., 2017; Shruthi S. Ramesh et al., 2019; Javier Ros de San Pedro, 2020; Jozélio Freire de Carvalho, 2021), т.е. в том возрасте, когда возникает НТН. Как следует из результатов нашего исследования, группой риска по возникновению НТН являются лица с врожденной долихоэктазией артерий вертебробазилярного бассейна и преимущественно верхней мозжечковой артерии (85%), в том периоде, когда артериальная стенка теряет демпфирующие способности за счет увеличения жесткости ее стенки. Анализ распространенности классической НТН среди городского и сельского населения регионов РО показывает четкую тенденцию влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на развитие данного заболевания. Среди населения городских округов наибольший показатель распространенности НТН (13,8 на 100000 населения) отмечался в административном центре области – Ростове-на-

Дону – имеющим максимальные значения по всем показателям антропогенной нагрузки, высокий уровень загрязнения в большинстве сред (концентрация отдельных вредных веществ в 5 раз превышают допустимые нормы). Высокие показатели общей заболеваемости НТН за изучаемый период отмечались в Новочеркасске (8,7 на 100000 населения) и Таганроге (9,1 на 100000 населения) – города с кризисной экологической обстановкой, а также в Шахтах (8,8 на 100000 населения) и Азове (10,9 на 100000 населения), где экологическая обстановка рассматривается как напряженная (высокие показатели антропогенной нагрузки при относительно низком уровне загрязнения окружающей среды). Наибольшее количество случаев заболевания классической НТН (9 и более случаев) установлено в 3 районах области – Аксайском, Константиновском и Сальском. В Юго-Западной и Донецкой природно-ресурсных зонах, степень напряженности экологической обстановки которых расценивается как «критическая», относительная частота случаев составила 22,4% (95% CI 15,9-31,4) и 20,3% (95% CI 13,8-28,7) соответственно, тогда как в Северо-Восточной природно-ресурсной зоне области с минимальным средним значением показателя экологической ситуации относительная частота случаев составляла 4,2% (95% CI 1,5-9,7). Взаимосвязь состояния экологической обстановки в регионах РО с заболеваемостью по отдельным группам болезней («болезни нервной системы», «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением», «эндартериит, тромбангиит облитерирующий) подчеркивается также и в докладах Ростовского отделения Роспотребнадзора. Из 368 пациентов с установленным диагнозом классическая НТН отсутствие какого-либо сопутствующего заболевания отмечалось у 26 (7,1% (4,8-10,3)) пациентов. В подавляющем большинстве случаев у данной категории имелись клинические проявления атеросклероза у 323 (87,8%) больных и наличие артериальной гипертензии у 279 (75,8%) больных. У 52 пациентов - 14,1% (95% CI 10,8-18,2) отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение частоты приступов НТН, связанное с подъемом артериального давления. Все это говорит в пользу сосудистого механизма запуска нейроваскулярного конфликта у больных с долихоэктазией артерий вертебро-

базилярного бассейна. Интересно, что при оценке общей заболеваемости населения за период 2006-2015 гг. выявлены статистические различия между городским и сельским населением по группам «ожирение» и «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением», при этом заболеваемость «ожирением» сельского населения была почти в 2 раза выше, а заболеваемость в группе «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» значимо выше у представителей города. Частота встречаемости артериальной гипертензии у пациентов с НТН среди городского и сельского населения статистически значимо не различалась (χ^2=0,52, p=0,4729), что свидетельствует о равном распределении признака в группах, и косвенно указывает о прямом участии факторов развития данного патологического состояния в формировании нейроваскулярного конфликта. Частота встречаемости атеросклероза у пациентов с НТН среди городского и сельского населения также оставалась высокой и значимо не различалась. Данных в отношении распространенности атеросклероза среди городского и сельского населения в официальных источниках не найдено.

Как видно из результатов нашего исследования, 175 больных, которым была выполнена микроваскулярная декомпрессия, у 149 пациентов (85,1%) в формировании нейроваскулярного конфликта была задействована верхняя мозжечковая артерия (ВМА), и лишь у 26 пациентов (14,9%) в патологический процесс были вовлечены другие сосуды: нижняя передняя мозжечковая артерия (НПМА), верхняя каменистая вена (ВКВ), базилярная артерия (БА) и другие вариации в виде артерио-артериального и артериовенозного «сэндвича». Также было отмечено, что нейроваскулярный конфликт с ВМА 1 типа, встречался у жителей области вдвое чаще, чем 2 типа. Возраст дебюта НТН у пациентов в зависимости от типа конфликта с ВМА значимо не различался (U=2168,5; p=0,3408) и составил по медиане у 1 типа 55 лет (95%CI 52,2-57,8), у 2 типа – 54,0 лет (95%CI 51,6-58,4). Пациенты женского пола значимо преобладали над мужским как среди пациентов первого, так и среди пациентов второго типов нейроваскулярного конфликта (p>0,00001). Таким образом, наличие

нейроваскулярного конфликта как первого, так и второго типов, у женщин встречается как минимум вдвое чаще, чем у мужчин. Распространенность 1 и 2 типа конфликтов среди городского и сельского населения была примерно одинакова (p>0,05), при этом гендерное распределение внутри каждой из групп соответствовало выборочному. Отсюда следует, что варианты синтопии корешка тройничного нерва с ВМА при нейроваскулярном конфликте не зависят от факторов внешней среды, а частота встречаемости того или иного типа, как и половое соотношение, соответствуют популяционному. Следовательно, влияние артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений сосудистой стенки на формирование нейроваскулярного конфликта при различных вариантах анатомических взаимоотношений нерва и артерии равнозначно.

Практически у трети оперированных пациентов (63 случая) интраоперационная картина была осложнена присутствием спаечного процесса различной степени выраженности: от умеренного до формирования спаечного конгломерата. Причинами развития спаек в зоне нейроваскулярного конфликта может быть, как предшествующий патологический фактор (синуситы, кариозные зубы и др.), так и длительность самого конфликта. Нами установлена прямая зависимость спаечного процесса от длительности заболевания (U=2558,5; p=0,002594).

Результативность терапевтического лечения 253 пациентов оценивалась с учетом применявшейся им схемы. Количество пациентов 1 группы (схема-1) составило 170 человек (67,2%), 2 группы (схема-2) – 56 человек (22,1%), а 3 группы (схема-3) – 27 человек (10,7%). Соотношение мужчин и женщин в получившихся группах пациентов отражало общую тенденцию с заболеваемостью (1:2,5) и значимо не различалось, как и распределение по возрасту (p>0,05). При анализе времени до наступления рецидива у пациентов терапевтического профиля получены следующие данные. В первой группе за трехлетний период наблюдения у 68 пациентов (40,0%, 95%CI 32,7-47,8) произошел рецидив заболевания, причем у 50 пациентов (29,4%, 95%CI 22,8-37,0) в срок через 6 месяцев после выписки. Во второй группе пациентов рецидив

заболевания отмечен в 21 случае (37,5%, 95%CI 25,2-51,5), при этом в первые полгода наблюдения у 8 пациентов (14,3%, 95%CI 6,8-26,8). В третей группе количество рецидивов за период наблюдения составило 4 случая (14,8%, 95%CI 4,9-34,6), половина из которых приходилась на первые 6 месяцев после окончания лечения. Доля цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения в группах была примерно одинакова и составила в первой группе 5,3% (95% CI 2,6-10,1), во второй – 8,9% (95% CI 3,3-20,4), в третьей – 7,4% (95% CI 1,3-25,8). Среднее значение безрецидивного периода у пациентов первой группы составило 23,4 месяца, у второй – 25,9 месяца, у третей – 32,2 месяца, а у пациентов с пролонгированным приемом L-аргинина – 33,7 месяца. Из полученных данных видно, что пациенты, получавшие лечение, включающее в себя L-аргинин в сочетании с L-лизина эсцинатом с продленым приемом L-аргинина статистически значимо ($p<0,05$) имели наименьшую частоту рецидивов за период наблюдения из всех примененных схем лечения.

Таким образом, применение схемы лечения пациентов с классической НТН, включающей в себя сочетание препарата антиэксудативного и ангиопротективного действия (L-лизина эсцинат) и аминокислоты (L-аргинин) способствующей нормализации эндотелиальной функции артериальной стенки, значимо увеличивает длительность безрецидивного периода. Добавление к схеме лечения данной категории больных ангиопротектора (L-лизина эсцинат) существенно не влияют на длительность ремиссии, хотя и улучшают ближайшие (до 6 месяцев) результаты лечения. В развитии классической НТН кроме димиелинизации, обусловленной нейроваскулярным конфликтом, существенную роль играют патологические изменения в сосудистой стенке характеризующиеся снижением ее упругости и эластичности. Средний возраст этих больных уже предполагает развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке в сочетании с возрастной гибелью миелинизированных волокон. По нашему мнению, добавление к терапии, стимулирующей процесс ремиелинизации препаратов, направленных на улучшение демпфирующих свойств сосудов, является патогенетически обоснованным.

Из 261 пациента хирургического профиля, вошедших в исследование, у 46 (17,6%) больных (группа 1) проведена транслокация петли ВМА в пространство под наметом мозжечка и корешком тройничного нерва (бесконфликтное положение). У 156 (59,8%) больных, вошедших во вторую и группу, нейроваскулярный конфликт устранен путем заключения артериального сосуда в муфтообразный полипропиленовый микропротектор, при сохранении артерии в положении, обнаруженном во время ревизии, а у 59 (22,6%) больных (группа 3) выполнено наложение нескольких («гирлянды») микропротекторов. Статистически значимых различий в возрастном и гендерном распределении в группах выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ времени до наступления рецидива у пациентов хирургического профиля показал: в первой группе за пятилетний период наблюдения у 2 пациентов (4,4%, 95%CI 0,8-16,0) произошел рецидив заболевания, причем у 1 пациента (2,2%, 95%CI 0,1-13,0) в срок через 36 месяцев после выписки. Во второй группе пациентов рецидив заболевания отмечен в 28 случаях (18,0%, 95%CI 12,5-25,1), при этом в первые 3 года наблюдения у 15 пациентов (9,6%, 95%CI 5,7-15,6). В третьей группе количество рецидивов за период наблюдения составило 7 случаев (11,9%, 95%CI 5,3-23,5), два из которых (3,4%, 95%CI 0,6-12,8) приходилась на первые 3 года после окончания лечения. Доли цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения в группах были сопоставимы и составили в первой группе 6,5% (95% CI 1,7-18,9), во второй – 11,5% (95% CI 7,2-17,9), в третьей – 15,3% (95% CI 7,6-27,5). Среднее значение безрецидивного периода у пациентов первой группы составило 59,3 месяца, у второй – 55,7 месяца, а у третей – 57,4 месяца. Анализ парных сравнений групп больных хирургического профиля выявил статистически значимые отличия ($p=0,022$) в пятилетнем безрецидивном периоде между пациентами, которым выполнялась транслокация петли ВМА в бесконфликтное положение (1 группа) и пациентами у которых выполнялось наложение микропротектора (2 группа). Между тем статистически значимых различий ($p>0,05$) между второй и третей группой, как и между первой и третей, выявлено не было.

Интраоперационные данные повторных госпитализаций пациентов хирургического профиля при рецидиве НТН, объективно показывают, что ключевой причиной развития рецидива заболевания является возобновление нейроваскулярного конфликта вследствие возвращения сосуда в конфликтное положение (при выполнении транслокации) или миграции микропротектора (микропротекторов). В свою очередь, средние значения безрецидивного периода, а также промежуточные данные за пятилетний период наблюдения указывают на некоторое преимущество третей группы пациентов над первой, из чего следует, что при невозможности выполнения транслокации артериальной петли в бесконфликтное положение целесообразно использовать несколько микропротекторов («гирлянды»), максимально отделяющих артерию от корешка тройничного нерва, так как миграция «гирлянды» протекторов менее вероятна, нежели одного микропротектора. По степени надежности разъединения компонентов сосудистонервного конфликта у больных тригеминальной невралгией транслокация петли ВМА занимает ведущую позицию, нежели наложение «гирлянды» протекторов или наложение одного микропротектора, однако при тенденции к возвращению сосуда в состояние конфликта с корешком тройничного нерва, необходимо применение микропротектора, препятствующего возвращению артерии в исходное положение..

Подходы к консервативному лечению пациентов с классической НТН за изучаемый 26 летний период имели значительные изменения с тенденцией к «наибольшему» воздействию на зону нейроваскулярного конфликта, и, как следствие, достижение наибольшего клинического эффекта (длительности ремиссии заболевания). При этом ко всем пациентам обратившихся в клинику РостГМУ по поводу классической НТН по возможности (отсутствие противопоказаний, невралгического статуса) сохранялся принцип первоочередности консервативного лечения. Нами проведен анализ динамики госпитализаций пациентов хирургического и терапевтического профиля с классической НТН за период 1994-2020 гг. На начало периода доля пациентов хирургического профиля при классической НТН составляла 93,8% (95%CI 84,0-

98,0) против 6,2% (95%CI 2,0-16,0) пациентов, госпитализированных для консервативного лечения, что в полной мере обусловлено результатами лечения данной категории больных. С момента внедрения в клиническую практику лечения пациентов терапевтического профиля препаратов, направленных на патогенетическую причину развития НТН, доля госпитализаций терапевтического профиля резко возрастает и к концу периода приближается к 80,8% (95%CI 72,4-87,2), тогда как количество хирургических вмешательств в лечении классической НТН значительно снизилось (19,2%, 95%CI 12,8-27,6). Данная динамика во многом обусловлена непосредственными результатами лечения данной категории больных. Так за период с 2001 по 2020 год в клинике РостГМУ доля пациентов хирургического профиля у которых в анамнезе были госпитализации для консервативного лечения снизилась с 74,0% (95%CI 62,6-83,1) до 47,8% (95%CI 27,4-68,9) (p=0,0181), что косвенно указывает на улучшение результатов терапевтического лечения классической НТН за последние годы сопряженное с изменением подходов к нему. При этом за весь период наблюдения показаниями для первичного хирургического лечения оставались пациенты с наличием противопоказаний к применяемым лекарственным препаратам, а также наличие невралгического статуса.

Таким образом, применение у пациентов терапевтического профиля препаратов, направленных на нивелирование патогенетической причины развития классической НТН, в виде улучшения демпфирующих свойств сосуда в зоне нейроваскулярного конфликта, позволяет увеличить длительность ремиссии заболевания, а вместе с тем снизить количество хирургических вмешательств у данной категории больных.

Развитие рецидива классической НТН у пациентов терапевтического профиля отмечено в 68 (40%) случаях, а у пациентов хирургического – 28 (18%) случаях. Нами установлено, что вероятность возникновения рецидива классической НТН при наличии у больного атеросклероза увеличивается в 3 раза (p=0,009), при круглосуточном характере приступов в 5 раз (p=0,000). Кроме того, при увеличении частоты болевых приступов после лечения (на единицу

измерения), шансы развития рецидива НТН увеличиваются на 6,2% (p=0,005), каждый балл по ВАШ при сохранившемся болевом синдроме после выписки увеличивает вероятность на 22% (p=0,011), а каждые 100 мг поддерживающей дозы карбамазепина на 20% (p=0,005).

Анализ параметров логистических уравнений введенных предикторов наглядно демонстрирует их влияние на вероятность развития рецидива НТН. Так, наличие у пациентов хирургического профиля нейроваскулярного конфликта 2 типа, увеличивает шансы на рецидив заболевания в 2,8 раза (p=0,022), а наличие вегетативных явлений в развитии приступа НТН до 10 раз (p=0,009). Сочетание таких показателей как пол и наличие 2 типа нейроваскулярного конфликта, также указывали на увеличение шансов развития рецидива (p=0,026). Детальный логистический анализ с использованием в качестве переменной отбора наблюдений пола пациента показал, что у женщин со 2 типом конфликта шансы на развитие рецидива НТН увеличиваются в 3,8 раза (ExpB (95% CI) 0,261 (0,087-0,784); p=0,017), тогда как у мужчин статистически значимого влияния типа конфликта на вероятность развития рецидива выявлено не было (p>0,05).

Поиск путей оптимизации подходов к лечению пациентов с классической НТН должен осуществляться с привязкой к прогностической модели развития рецидива заболевания, а также с учетом длительности безрецидивного периода у пациентов, к которым применялись различные подходы в терапии. Взяв за основу полученную ранее прогностическую модель безрецидивного исхода лечения классической тригеминальной невралгии нами были определены группы пациентов с различными степенями риска развития рецидива заболевания.

На основании параметров полученной модели множественной логистической регрессии, были установлены числовые весовые коэффициенты (баллы) для всех категорий переменных, статистически значимо влиявших на прогноз Общая сумма баллов для каждого пациента рассчитывается путем сложения по каждому из показателей и может находиться в пределах от 0 до 8 баллов. В зависимости от суммы баллов пациенты были разделена на три группы:

умеренного (0-2 балла), среднего (3-5 баллов) и высокого (6 и более баллов) риска развития рецидива НТН.

В группе низкого риска вероятность развития рецидива классической НТН составила 11,4%, а в группе высокого – 85,0%. Различия между рисками развития рецидива НТН были статистически значимы как при сравнении трех групп одновременно ($p<0,001$), так и при их попарном сравнении. Данный подход к оценке риска развития рецидива позволяет с достаточной прогностической точностью определить вероятность развития рецидива НТН.

Разработанная нами схема лечения НТН включающая в себя сочетание препарата ангиопротективного действия (L-лизина эсцинат) и аминокислоты (L-аргинин) способствует нормализации эндотелиальной функции. Учитывая, что одним из статистически значимых предикторов развития рецидива НТН является атеросклероз, применение данной схемы лечения является обоснованным и наиболее приемлемым. Степень патологических изменений в сосуде, участвующем в нейроваскулярном конфликте (изменение его демпфирующих свойств), вероятнее всего, находится в прямой зависимости с другими выявленными предикторам развития рецидива. Постоянная травматизация, поток ритмических болевых импульсов запускает механизмы центральной сенситизации, с развитием изменений уже на гипоталамо-гипофизарном уровне. Таким образом, без разрыва «порочного круга», каким и является наличие нейроваскулярного конфликта, положительный эффект от консервативной терапии маловероятен, а присутствие предикторов только подтверждает это.

Опираясь на выше изложенное, мы рекомендуем всем пациентам с умеренным риском развития рецидива (0-2 балла) проводить общепринятую консервативную терапию с обязательным добавлением к ней препаратов L-лизина эсцината и L-аргинина. У пациентов с количеством баллов от 3 до 5 (средний риск), обратить особое внимание на состояние сосудистой системы, а именно жесткости сосудов, участвующих в нейроваскулярном конфликте. При жесткости сосудов П > - 21 % больным этой категории целесообразно продлить прием L-аргинина в дозе по 500 мг утром и вечером в течение 60 дней. Учитывая

статистически доказанное отсутствие целесообразности консервативного лечения у пациентов с высокими показателями риска рецидива (6 и более баллов), больным стоит рекомендовать хирургическое лечение. Однако следует отметить, что многие больные предпочитают повторный курс медикаментозной терапии с последующим приемом L-аргинина хирургическому лечению, что, во многих случаях обеспечивает им дожитие до естественного исхода без болей и без хирургического вмешательства. Эта тенденция подтверждается постепенным уменьшением количества микроваскулярных декомпрессий с того времени, когда в составе медикаментозной терапии, начинают применяться препараты, воздействующие на структуры нейроваскулярного конфликта.

ВЫВОДЫ

1. Среднегодовой показатель распространенности классической НТН у населения РО за изучаемый 26-летний период составил 8,5 (95% CI 7,64-9,49) случаев на 100000 населения с наибольшим показателем распространенности (13,8 на 100000 населения) в административном центре области – Ростове-на-Дону – имеющим максимальные значения по всем показателям антропогенной нагрузки и высокий уровень загрязнения окружающей среды. Общая заболеваемость НТН выше среди городского населения и составила 9,5 (95% CI 8,5-10,9) на 100000 населения РО, сельского населения – 6,5 (95% CI 5,1-7,98) при уровне значимости меньше 0,00001. При этом показатель распространенности и заболеваемости у женщин были в 2 раза выше, чем у мужчин.

2. Включение в схему медикаментозного лечения ангиопротекторов L-аргинина и L-лизина эсцината, обладающего и антиэксудативным действием, направленных на разобщение нейроваскулярного конфликта, статистически значимо ($p<0,05$) улучшало результаты лечения и обеспечивало уменьшение частоты рецидивов за трехлетний период наблюдения. Из трех способов хирургического устранения нейроваскулярного конфликта наиболее результативным оказался способ перемещения артериальной петли в пространство под наметом мозжечка.

3. Риск развития рецидива классической НТН после медикаментозного лечения зависит от появления круглосуточного характера приступов, увеличения их суточной частоты, наращивания дозы употребляемого карбамазепина. Наличие у пациентов хирургического профиля нейроваскулярного конфликта 2 типа, увеличивает риск появления рецидива заболевания в 2,8 раза ($p=0,022$).

4. Пролонгированный прием у больных терапевтического профиля, ангиопротектора L-аргинина, способствующего улучшению эластических свойств артериальной стенки в зоне нейроваскулярного конфликта, увеличивает продолжительность безрецидивного периода и способствует снижению количества рецидивов. Наиболее результативным и безрецидивным методом хирургического лечения больных классической НТН является транслокация артериальной петли в бесконфликтное положение, в пространство между наметом мозжечка и корешком тройничного нерва.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики типа нейроваскулярного конфликта, определяющего хирургическую тактику устранения нейроваскулярного конфликта целесообразно использование мультиспиральной рентгенкомпьютерной ангиографии в режиме 3D.

2. С целью прогнозирования рецидива заболевания рекомендуется использовать разработанную нами оценочную шкалу весовых коэффициентов. В зависимости от суммы баллов устанавливаются три группы риска: умеренного (0-2 балла), среднего (3-5 баллов) и высокого (6 и более баллов) риска развития рецидива НТН. Учитывая статистически доказанное отсутствие целесообразности консервативного лечения у пациентов с высокими показателями риска рецидива (6 и более баллов), таким больным стоит рекомендовать хирургическое лечение.

Шкала расчета степени риска рецидива классической невралгии тройничного нерва.

Показатель	Весовой коэффициент для расчета риска развития рецидива НТН
Круглосуточный характер боли	
Нет	0
Да	2
Наличие атеросклероза	
Нет	0
Да	2
Величина поддерживающей дозы карбомазепина	
Нет	0
до 600 мг/сут	1
более 600 мг/сут	2
Частота приступов в сутки после лечения	
отсутствуют	0
до 10 в сутки	1
более 10 в сутки	2

Вероятность развития рецидива классической НТН в группах риска у пациентов терапевтического профиля

Сумма баллов	Количество пациентов (%)	Вероятность развития рецидива НТН, % (95% CI)
0-2	35 (20,6%)	11,4 (3,7-27,7)
3-5	115 (67,6%)	40,9 (31,9-50,4)
6 и более	20 (11,8%)	85,0 (61,1-96,0)

3. С целью более эффективного медикаментозного лечения и профилактики рецидива заболевания, рекомендуется, наряду с традиционными противосудорожными препаратами и витаминами группы В, назначать ангиопротекторы – L-аргинин и L-лизщина эсцинат, с пролонгированным приемом L-аргинина, что способствует восстанавлению эластических свойств стенки артерии, переводя нейроваскулярный конфликт в нейроваскулярный контакт, тем самым увеличивая безрецидивный период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балязин, В. А. Интраоперационная профилактика рецидива невралгии тройничного нерва при его микроваскулярной декомпрессии. / В. А. Балязин, С. М. Салах // Нейрохирургия. – 2013. - №1. – С. 47-52.

2. Балязин, В. А. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с классической невралгией тройничного нерва до и после консервативного лечения. / В. А. Балязин, Е. В. Балязина, О. И. Бондарева, О. М. Евусяк // Российский журнал боли. – 2021. - №19(2). – С. 5-9.

3. Балязин, В. А. Пути уменьшения осложнений и рецидивов после микроваскулярной декомпрессии у больных с тригеминальной невралгией / В. А. Балязин, Е. В. Балязина // Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2003. – № 2. – С. 6–9.

4. Балязина, Е.В. Топографоанатомические взаимоотношения ствола тойничного нерва с верхней мозжечковой ар-терией у больных с невралгией тройничного нерва. // Морфология. – 2009. - №136(5). – С.27-31.

5. Балязина, Е. В. Классическая невралгия тройничного нерва: монография / Рост. гос. мед. ун-т. – Новочеркасск: Лик, 2015. – 278 с

6. Балязина, Е. В. Диагностика классической невралгии тройничного нерва. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. - №9(4). – С. 94-99.

7. Балязина, Е. В. Имеют ли значение размеры выходных черепных отверстий ветвей тройничного нерва в патогенезе классической невралгии тройничного нерва? / Е. В. Балязина, В. А. Балязин, Д. П. Аксенов, И. М. Блинов [и др.] // Сиб. мед. журн. (Иркутск). - 2015. - №1. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/imeyut-li-znachenie-razmery-vyhodnyh-cherepnyh-otverstiy-vetvey-troynichnogo-nerva-v-patogeneze-klassicheskoy-nevralgii-troynichnogo (дата обращения: 09.05.2022).

8. Балязина, Е. В. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного кон-фликта у больных классической невралгией тройничного нерва. / Е. В. Балязина, В. А. Балязин, Т. А. Исаханова, О. И. Бондарева [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. - №4. – С. 190-197.

9.Балязина Е.В. Способ лечения невралгии тройничного нерва: пат. 2612936 Рос. Федерации / Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова. – № 2015149838; зарег. 13.03.2017 – приоритет 19.11.2015.

10.Балязина Е.В. Способ лечения невралгии тройничного нерва: пат.2651767 Рос. Федерации / Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова. - № 2017124774; зарег.23.04.2018 – приоритет 11.07.2017.

11. Балязина, Е. В. Комплексная диагностика нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. / Е. В. Балязина, О. И. Бондарева, В. А. Балязин, О. М. Евусяк // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. - №1(1). – С.70-77

12. Балязина, Е. В. Невралгия тройничного нерва у больной с глиоматозом шейного отдела спинного мозга (клиническое наблюдение). / Е. В. Балязина, О. М. Евусяк, И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. - №2(9). – С.19-21.

13. Балязина, Е. В. Комплексная терапия классической невралгии тройничного нерва / Е. В. Балязина, Т. А. Исаханова, Н. А. Алексеева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - №2. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-klassicheskoy-nevralgii-troynichnogo-nerva (дата обращения: 21.05.2022).

14. Балязина, Е. В. Терапия классической невралгии тройничного нерва / Е. В. Балязина // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - №2. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-klassicheskoy-nevralgii-troynichnogo-nerva (дата обращения: 05.06.2022).

15. Балязина, Е.В. Демиелинизация корешка – основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва / Е. В. Балязина // Неврологический журнал. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 27 – 31.

16. Бондарева, О. И. Особенности ЭЭГ у больных классической невралгией тройничного нерва до и после микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. / О. И. Бондарева, Е. В. Балязина, Н. Г. Короткиева // Российский журнал боли. – 2018. - №58(4). – С.42-45

17. Герасимов, А. Н. Определение статистической достоверности различий в заболеваемости / А. Н. Герасимов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2014. - №5 (78). – С. 54-60

18. Гржибовский, А. М. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие / А. М. Гржибовский, Т. Н. Унгуряну. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. – 293с.

19. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – М.: Триада, 2005. – 227 с.

20. 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

21. Крыжановский, Г. Н. Детерминированные структуры в патологии нервной системы. Генераторные механизмы нейропатологических синдромов / Г. Н. Крыжановский. – М: Медицина, 1980. – С. 82–89.

22. Крыжановский, Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство / Г. Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. - 352 с.

23. Крыжановский, Г. Н. Спонтанная активность и вызванные потенциалы в каудальном тригеминальном ядре, вентробазальном таламусе и коре головного мозга у крыс с нейропатической тригеминальной невралгией / Г. Н. Крыжановский, В. Г. Долгих, В. К. Решетняк // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – №1. – С. 26–29.

24. Курапова, М. В. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М. В. Курапова, А. Р. Низямова, Е. П. Ромашева, И. Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра РАН. - 2013. - №3-6. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-hronicheskoy-boleznyu-pochek (дата обращения: 02.06.2022).

25. Магдалиц, Т. И. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности и влияние на нее ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы /

Т. И. Магдалиц // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина. - 2005. - №10 (658). Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-pri-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-i-vliyanie-na-nee-ingibitorov-renin-angiotenzinovoy-sistemy (дата обращения: 02.06.2022).

26. Меринова, Ю. Ю. Комплексная оценка экологического состояния городских округов Ростовской области / Ю. Ю. Меринова, А. Д. Хованский, Ю. Н. Меринов — Ростов н/Д: Южный федеральный университет, 2016. — 187 с.

27. Оттева, Э. Н. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. / Э. Н. Оттева, Е. В. Клинкова, О. Г. Гарбузова, В. Н. Исакова, Е. В. Бандурко // Клиническая медицина. – 2012. - №90(1). – С. 4–12.

28. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О. Ю. Реброва – М., изд-во МедиаСфера, 2003. – 312 с.

29. Степанов, Ю. М. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы). / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Журн. АМН України. - 2004. - №10. – С. 340–352.

30. Хованский, А. Д. Комплексная экологическая оценка Ростовской области / А. Д. Хованский, В. В. Латун, А. М. Иванченко, Ю. Ю. Меринова [и др.] // International agricultural journal. - 2021. - №1. - С. 257-270.

31. Шулев, Ю. А. Микроваскулярная декомпрессия в лечении тригеминальной невралгии / Ю. А. Шулев, К. С. Гордиенко, О. В. Посохина // Нейрохирургия.— 2004.— № 2.— С. 7—14

32. Экологический вестник Дона «О состоянии окружающей среды и природных ресурсов Ростовской области в 2020 году». [Электронный ресурс]. Доступно по: https://минприродыро.рф/projects/19

33. Alberione, F. Descompresiva microvascular en la neuralgia del trigémino: factores pronósticos [Microvascular descompression for trigeminal neuralgia: prognostic [corrected] factors]. / F. Alberione, A. Arena, R. Matera // Neurocirugia (Astur). – 2008. – Vol.19(3). – P.242-247.

34. Anderson, V. C. High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. / V. C. Anderson, P. C. Berryhill, M. A. Sandquist, D. P. Ciaverella [et al.] // Neurosurgery - 2006. – Vol. 58. – P.

35. Antonaci, F. Pitfals in recognition and management of trigeminal neuralgia. / F. Antonaci, S. Arceri, M. Rakusa [et al.] // J Headache Pain. – 2020. – Vol.21(1). – P.82.

36. Antonini, G. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. / G. Antonini, A. Di Pasquale, G. Cruccu, A. Truini [et al.]. // Pain. – 2014. – Vol. 155(8). – P.1464-1471.

37. Araya, E. I. Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. / E. I. Araya, R. F. Claudino, E. J. Piovesan, J. G.Chichorro // Curr Neuropharmacol. - 2020. – Vol.18(2). – P.109-119.

38. Arnone, G. D. Diabetes and morbid obesity are associated with higher reoperation rates following microvascular decompression surgery: An ACS-NSQIP analysis / G. D. Arnone, D. R. Esfahani, S. Papastefan et al. // Surgneurolint. - 2017. -№ 8. - P. 268.

39. Badel, T. Orofacial pain caused by trigeminal neuralgia and/or temporomandibular joint disorder. / T. Badel, I. S. Pavicin, V. B. Kes, I. Zavoreo [et al.]. // Periodicum Biologorum. – 2013. – Vol.115(2). – P.185-189.

40. Baliazina, E. Etio Pathogenesis of Trigeminal Neuralgia. / E. Baliazina // In: Ovallath S., editors. Textbook of Trigeminal Neuralgia. Chapter 3. Hauppauge. - Nova Science Publisher, New York, 2020. – P.48-85.

41. Balyazina, E. V. Diagnosis of classic trigeminal neuralgy. / E. V. Balyazina // Bulletin of Siberian Medicine (Byulleten' sibirskoj mediciny). – 2010. – Vol.9(4). – P.94-99.

42. Bangash, T. H. Trigeminal neuralgia: Frequency of occurrence in different nerve branches. / T. H. Bangash // Anesthesiol. Pain Med. – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 70- 72.

43. Barker 2nd, F. G. Quality of life and individual treatment choice in trigeminal neuralgia. / F. G. Barker 2nd // Pain – 2007. – Vol.131. – P.234–236.

44. Bender, M. T. Surgical treatment of pediatric trigeminal neuralgia: Case series and review of the literature. / M. T. Bender, G. Pradilla, C. James, S. Raza [et al.] // Childs Nerv. Syst. – 2011. – Vol. 27 (12). – P. 2123-2129.

45. Bendtsen, L. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. / L. Bendtsen, J. M. Zakrzewska, J. Abbott [et al.] // Eur J Neurol 2019. – Vol.26. – P. 831–849.

46. Bendtsena, L. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia 2019 / L. Bendtsena, J. M. Zakrzewskab, C. J. Abbottd, M. Braschinskye. // [Internet] uems-neuroboard.org 2019.

47. Benes, L. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. / L. Benes, K. Shiratori, M. Gurschi, U. Sure [et al.]. // Neurosurg Rev. – 2005. – Vol.28(2). – P.131-136.

48. Bennetto, L. Trigeminal neuralgia and its management. / L. Bennetto, N. K. Patel, G. Fuller // BMJ. – 2007. – Vol. 334 (7586). – P. 201-205.

49. Benoliel, R. Trigeminal neuralgia (Part II): Factors affecting early pharmacotherapeutic outcome. / R. Benoliel, A. Zini, J. Khan, G. Almoznino [et al.] // Cephalalgia. – 2016. – Vol., 36 (8). – P. 747-759.

50. Besi, E. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). / E. Besi, D. R. Boniface, R. Cregg, J. M. Zakrzewska // J Headache Pain – 2015. – Vol. 16. – P. 563.

51. Beydoun, A. Oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia: a meta-analysis of three double blind comparative trials. / A. Beydoun, D. Schmitt, J. D'Souza // Neurology. – 2002. – Vol. 58(suppl. 3). – P. 02–08.

52. Bohluli, B. Use of botulinum toxin A for Drug-refractory Trigeminal Neuralgia: Preliminary report. / B. Bohluli, M. H. K. Motamedi, S. C. Bagheri, M. Bayat [et al.]. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2011. – Vol. 111 (1). – P. 47-50.

53. Bowsher, D. Trigeminal neuralgia: A quantitative sensory perception threshold study in patients who had not undergone previous invasive procedures. / D. Bowsher, J. B. Miles, C. E. Haggett, P. R. Eldridge // J. Neurosurg. – 1997. - Vol. 86 (2). – P. 190-192.

54. Brisman, R. Microvascular decompression vs. gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. / R. Brisman // Stereotact Funct Neurosurg – 2007. – Vol. 85. – P. 94–98.

55. Burchiel, K. J. A new classification for facial pain / K. J. Burchiel // Neurosurgery. – 2003. – Vol. 53. – N 5. – P. 1164–1167.

56. Celermajer, D. S. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. J. Spiegelhalter, D. Georgakopoulos // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol.24(2). – P.471-476.

57. Cruccu, G. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. / G. Cruccu, G. Gronseth, J. Alksne, C. Argoff [et al.] // EurJNeurol. – 2008. – Vol.15(10). – P.1013–1028

58. Chai, W. Diffusion tensor imaging of microstructural alterations in the trigeminal nerve due to neurovascular contact/compression. / W. Chai, C. You, W. Zhang, W. Peng [et al.] //Acta Neurochirurgica. – 2019.

59. Cruccu, G. Trigeminal Neuralgia. / G. Cruccu, G. Di Stefano, A. Truini // New England Journal of Medicine. - 2020 – Vol.383(8). – P. 754–762.

60. Cunningham, V. L. Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe / V. L. Cunningham, C. Perino, V.J. D'Aco [et al.] // Regul Toxicol Pharmacol. – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 343–351.

61. DaSilva, A. F. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. / A. F. DaSilva, L. Becerra, G. Pendse, B. Chizh [et al.]. // PLoS One – 2008 – Vol.3. – P.e3396.

62. Davis, K. D. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. / K. D. Davis, M. Moayedi // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2013. – Vol.8. - P. 518–534.

63. De Silva, T. M. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. / T. M. De Silva, F. M. Faraci // Cell Mol Neurobiol. – 2016. - 36(2). – P.241-258.

64. De Toledo, I. P. Prevalence of trigeminal neuralgia. / I. P. De Toledo, J. Conti Réus, M. Fernandes, A. L. Porporatti [et al.] // The Journal of the American Dental Association. - 2016 – Vol.147(7). – P. 570–576.

65. DeSouza, D. D. Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia. / D. D. DeSouza, M. Hodaie, K. D. Davis // Front Neuroanat. – 2016. – Vol. 10. – P. 95.

66. DeSouza, D. D. Reversal of insular and microstructural nerve abnormalities following effective surgical treatment for trigeminal neuralgia. / D. D. DeSouza, K. D. Davis, M. Hodaie // Pain. - 2015 – Vol. 156. – P. 1112–1123.

67. DeSouza, D. D. Sensorimotor and pain modulation brain abnormalities in trigeminal neuralgia: a paroxysmal, sensory-triggered neuropathic pain. / D. D. DeSouza, K. D. Davis, M. Hodaie // PLoS One - 2013 – Vol.8 – P. e66340.

68. Devor, M. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. / M. Devor, R. Amir, Z. H. Rappaport // Clin J Pain. - 2002 – Vol.18(1). – P.4–13

69. Di Stefano, G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. / G. Di Stefano, S. La Cesa, A. Truini, G. Cruccu // J Headache Pain – 2014. – Vol. 15. – P. 34.

70. Di Stefano, G. Triggering trigem- inal neuralgia. / G. Di Stefano, S. Maarbjerg, T. Nurmikko, A. Truini [et al.] // Cephalalgia – 2018. – Vol.38. – P.1049- 1056.

71. Di Stefano, G. Natural history and Outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. / G. Di Stefano, S. La Cesa, A. Truini, G. Cruccu // J. Headache Pain – 2014. – Vol.15 (1). – P. 34.

72. Dieleman, J. P. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. / J. P. Dieleman, J. Kerklaan, F. J. Huygen, P. A. Bouma [et al.] // Pain - 2008 – Vol. 137. – P.681–688.

73. Donahue, J. H. Imaging of Vascular Compression Syndromes. / J. H. Donahue, D. A. Ornan, S. Mukherjee // Radiol Clin North Am. – 2017. – Vol.55(1). – P.123-138.

74. Donnet, A. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). / A. Donnet, E. Simon, E. Cuny, G. Demarquay [et al.] // Revue Neurologique. - 2017 – Vol.173(3). – P. 131–151.

75. Dubey, A. Paroxysmal neuralgia in pediatric population - a diagnostic dilemma for physicians and dental practioners. / A. Dubey, S. Mujoo, S. B. Sakarde, A. K. Dubey // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ) – 2018. – Vol. 10 (40). – P. 74-77.

76. Dzau, V. J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V. J. Dzau, G. N. Gibbon // J hypertens. - 1991. - Vol. 18, № 3. - P. 115121.

77. Eller, J. L., Raslan, A. M., & Burchiel, K. J. Trigeminal neuralgia: definition and classification. / J. L. Eller, A. M. Raslan, K. J. Burchiel // Neurosurgical Focus - 2005 – Vol. 18(5). – P. 1–3.

78. El-Tallawy, H. N. Prevalence of trigeminal neuralgia in Al-Quseir city (Red sea Governorate), Egypt. / H. N. El-Tallawy, W. M. Farghaly, T. A. Rageh [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2013. – Vol. 115(9). – P. 1792-1794.

79. Araya E. I. Piovesan Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. / E. I. Araya, R. F. Claudino, E. J. Piovesan // Curr Neuropharmacol. – 2020. – Vol. 18(2). – P. 109-119.

80. Feng, B. Management of different kinds of veins during microvascular decompression for trigeminal neuralgia: technique notes. / B. Feng, X. Zheng, X. Wang, X. Wang [et al.] // Neurol Res – 2015. – Vol. 37. – P.1090-1095.

81. Freeman, R. AAPT diagnostic criteria for peripheral neuropathic pain: focal and segmental disorders. / R. Freeman, R. Edwards, R. Baron et al. // J Pain – 2019. – Vol. 20. – P. 369-393.

82. Fujiwara, S. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia

caused by neurovascular compression. / S. Fujiwara, M. Sasaki, T. Wada, K. Kudo, R. Hirooka, D. Ishigaki [et al.] // J. Neuroimaging – 2011 – Vol.21. – P. e102–e108.

83. Gagliardi, F. Effectiveness of Gamma Knife Radiosurgery in Improving Psychophysical Performance and Patient's Quality of Life in Idiopathic Trigeminal Neuralgia. / F. Gagliardi, A. Spina, M. Bailo, N. Boari [et al.] // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 110. – P. e776-e785.

84. Gaul, C. Classic trigeminal neuralgia and neurovascular contact: Diagnostic value of magnetic resonance imaging findings. / C. Gaul, // Pain. – 2014. – Vol. 155(8). – P. 1423.

85. Gawrys, G. W. The impact of rapid diagnostic testing, surveillance software, and clinical pharmacist staffing at a large community hospital in the management of Gram-negative bloodstream infections. / G. W. Gawrys, K. Tun, C. B. Jackson, B. Astorga [et al.]. // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2020. – Vol. 98(1). – P. 115084.

86. Gawrys, J. Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. / J. Gawrys, D. Gajecki, E. Szahidewicz-Krupska, A. Doroszko // Oxid Med Cell Longev. – 2020. – Vol. 3. - P. 1015908.

87. Gokce, N. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. / N. Gokce, J. F. Keaney Jr, L. M. Hunter, M. T. Watkins [et al.]. // Circulation. – 2002. – Vol. 105(13). - P. 1567-72.

88. Gronseth, G. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review). / G. Gronseth, G. Cruccu, J. Alksne, C. Argoff [et al.] // Neurology. - 2008 – Vol. 71. – P.1183–1190

89. Gustin, S. M. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. / S. M. Gustin, C. C. Peck, S. L. Wilcox, P. G. Nash [et al.] // J. Neurosci. – 2011. – Vol.31. – P. 5956–5964.

90. Hall, G. C. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: a descriptive study, 2002–2005. / G. C. Hall, D. Carroll, H. J. McQuay // BMC Fam Pract – 2008. – Vol. 9. – P. 26.

91. Hall, G. C. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. / G. C. Hall, D. Carroll, D. Parry, H. J. McQuay // Pain. – 2006. – Vol.122(1-2). – P. 156-162.

92. Hardaway, F. A. Sex-dependent posterior fossa anatomical differences in trigeminal neuralgia patients with and without neurovascular compression: a volumetric MRI age- and sex-matched case-control study. / F. A. Hardaway, K. Holste, G. Ozturk, D. Pettersson [et al.] // J Neurosurg. – 2019. – Vol. 132. – P.631–638.

93. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. // Cephalalgia. - 2018. – Vol.38(1). – P. 1–211.

94. Heffernan, K. S. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. / K. S. Heffernan, C. A. Fahs, S. M. Ranadive, E. A. Patvardhan // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2010. – Vol.15(1). – P.17-23.

95. Heinskou, T. Trigeminal neuralgia – a coherent cross-specialty management program. / T. Heinskou, S. Maarbjerg, P. Rochat, F. Wolfram [et al.] // J Headache Pain. – 2015. – Vol. 16. – P. 66.

96. Heinskou, T. B. Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. / T. B. Heinskou, P. Rochat, S. Maarbjerg [et al.] // Cephalalgia. – 2018. – Vol.1(0). – P. 1–12

97. Heinskou, T. B. Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program - a two-year prospective real-life study. / T. B. Heinskou, S. Maarbjerg, F. Wolfram, P. Rochat [et al.] // J. Headache Pain. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 23.

98. Heros, R.C. Results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia / R. C. Heros // J Neurosurg. – 2009. – Vol. 110. – P. 617–619.

99. Herweh, C. Loss of anisotropy in trigeminal neuralgia revealed by diffusion tensor imaging. / C. Herweh, B. Kress, D. Rasche, V. Tronnier [et al.] // Neurology - 2007 – Vol. 68. – P. 776–778.

100. Hilgenberg-Sydney, P. B. Quality of life in chronic trigeminal neuralgia patients. / P. B. Hilgenberg-Sydney, B. M. Calles, P. C. R. Conti, // Revista Dor. – 2015. – Vol. 16(3).

101. Ichida, M. C. Sensory abnormalities and masticatory function after microvascular decompression or balloon compression for trigeminal neuralgia compared with carbamazepine and healthy controls. / M. C. Ichida, A. N. de Almeida, J. C. Nobrega, M. J. Teixeira [et al.] // J. Neurosurg. – 2015. – Vol. 122 (6). – P. 1315-1323.

102. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). // Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40(2). – P. 129–221.

103. Jannetta, P. J. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia 1967. / P. J. Jannetta. // J Neurosurg – 2007. – Vol. 107. – P. 216-219.

104. Javier Ros de San Pedro Superior Cerebellar Artery Aneurysms Causing Facial Pain: A Comprehensive Review. / Javier Ros de San Pedro Superior // Javier Ros de San Pedro Oper Neurosurg (Hagerstown). – 2020. – Vol. 18(1). – P.2-11.

105. Johansen-Berg, H. Using diffusion imaging to study human connectional anatomy. / H. Johansen-Berg, M. F. Rushworth // Annu. Rev. Neurosci. - 2009 – Vol.32. – P.75–94.

106. Jozélio Freire de Carvalho. Aneurysms in primary antiphospholipid syndrome: a case-based review / Jozélio Freire de Carvalho, Yehuda Shoenfeld // Clin Rheumatol. – 2021. – Vol.40(7). – P.3001-3006.

107. Kanoto, M. Focal deformity of the cranial nerves observed on multislice motion-sensitized driven equilibrium (MSDE) in patients with neurovascular compression. / M. Kanoto, T. Hosoya, A. Oda, T. Honma. // J Comput Assist Tomogr. – 2012. – Vol.36(1). – P.121-124.

108. Katusic, S. Incidence and clinical fea- tures of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. / S. Katusic, C. M. Beard, E. Bergstralh, L. T. Kurland // Ann Neurol., 1990. – Vol. 27. – P.89-95.

109. Katusic, S. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota,

1945–1984. / S. Katusic, D. B. Williams, C. M. Beard, E. J. Bergstralh [et al.] // Neuroepidemiology. – 1991. – Vol.10. – P. 276–281.Katusic, S. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. / S. Katusic, C. M. Beard, E. Bergstralth, L. T. Kurland // Ann. Neurol. – 1990. – Vol. 27 (1). – P. 89-95.

111. Koopman, J. S. Incidence of facial pain in the general population. / J. S. H. A. Koopman, J. P. Dieleman, F. J. Huygen, M. de Mos [et al.]. // Pain. – 2009. – Vol.147(1). – P. 122–127.

112. Kress, B. Trigeminusneuralgie: Wie häufig gibt es einen Gefäss-Nerven-Kontakt bei schmerzfreien Probanden? [Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers]. / B. Kress, M. Schindler, D. Rasche, S. Hähnel [et al.] // Rofo. – 2006. – Vol.178(3). – P.313-315.

113. Lai, W. K. C. Homocysteine-induced endo- thelial dysfunction / W. K. C. Lai, M. Y. Kan // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2015. - Vol. 67. - N1. - P. 1–12.

114. Lambru, G. Trigeminal neuralgia: a practical guide. / G. Lambr , J. Zakrzewska, M. Matharu // Practical Neurology – 2021. – Vol.21. – P.392-402.

115. Leal, P. R. Structural abnormalities of the trigeminal root revealed by diffusion tensor imaging in patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression: a prospective, double-blind, controlled study. / P. R. Leal, J. A. Roch, M. Hermier, M. A. Souza // Pain. - 2011 – Vol. 152. – P. 2357–2364.

116. Lee, C. Epidemiology of trigeminal neuralgia: an electronic population health data study in Korea. / C. Lee, H. Jang, H. Won, J. Kim [et al.] // Korean J Pain – 2021. – Vol. 34. – P.332-338.

117. Lee, Y. S. Development of drug utilization review guidelines for therapeutic duplication of antipyretics, analgesics, and anti-inflammatory drugs registered in Korea. / Y. S. Lee, N. H. Kim, H. S. Sohn, K. E. Choi, H. T.Shin // Korean J Clin Pharm – 2010. – Vol.20. – P. 213-20.

118. Lemos, L. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. / L. Lemos, R. Fontes, S. Flores, P. Oliveira [et al.] // J Pain Res. – 2010. – Vol. 3. – P. 201–212.

119. Lerman, A. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. / A. Lerman, J. C. Burnett // Circulation. – 1992. – Vol.86(6). – P. III12-III19.

120. Li, S. Therapeutic effect of botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. / S. Li, Y. J. Lian, Y. Chen [et al.] // J. Headache Pain – 2014. –Vol. 15. – P. 43.

121. Li, M. Reduced volume of gray matter in patients with trigeminal neuralgia. / M. Li, J. Yan, S. Li, T. Wang [et al.] // Brain Imaging Behav. – 2016.

122. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. / P. Libby, // Nature. - 2002- Vol.420(6917). – P. 868–874.

123. Liebel, J. T. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. / J. T. Liebel, N. Menger, H. Langor // Nervenheilkunde – 2001. – Vol. 20. – P. 461–465.

124. Lin, J. Flatness of the Meckel cave may cause primary trigeminal neuralgia: a radiomics-based study. / J. Lin, Y. Zhang, W. Li, J. Yan [et al.]. // The Journal of Headache and Pain. – 2021. – Vol. 22.

125. Linskey, M. E. A prospective cohort study of microvascular decompression and gamma knife surgery in patients with trigeminal neuralgia. / M. E. Linskey, V. Ratanatharathorn, J. Penagaricano // J Neurosurg – 2008. – Vol. 109. – P. 160–172.

126. Lorenzoni, J. Patterns of neurovascular compression in patients with classic trigeminal neuralgia: a high-resolution MRI-based study. / J. Lorenzoni, P. David, M. Levivier // Eur. J. Radiol. - 2012 – Vol.81. – P. 1851–1857.

127. Love, S. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. / S. Love, D. A. Hilton, H. B. Coakham // Brain Pathol. – 1998. – Vol. 8(1). – P.1-11.

128. Luo, Y. A research on quality of life score (QOLS) of patients with trigeminal neuralgia (TN). / Y. Luo, M. He, C. Li, H. Yang // J. Infect Public Health. - 2019 – Vol.12(5). –P.690-694.

129. Lutz, J. Trigeminal neuralgia due to neurovascular compression: high-spatialresolution diffusion-tensor imaging reveals microstructural neural changes. / J. Lutz, J. Linn, J. H. Mehrkens, N. Thon [et al.] // Radiology - 2011 – Vol.258. – P. 524–530.

130. Maarbjerg, S. Association between neurovascular contact and clinical characteristics in classical trigeminal neuralgia: a prospective clinical study using 3.0 tesla MRI. / S. Maarbjerg, F. Wolfram, A. Gozalov, J. Olesen [et al.] // Cephalalgia. – 2015. – Vol.35(0). – P.1077–1084

131. Maarbjerg, S. Trigeminal neuralgia: a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. / S. Maarbjerg, A. Gozalov, J. Olesen, L. Bendtsen // Headache. - 2014. – Vol. 54 (10). – P. 1574-1582.

132. MacDonald, B. K. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. / B. K. MacDonald, O. C. Cockerell, J. W. Sander, S. D.Shorvon // J Brain. – 2000. – Vol.123(Pt 4). – P.665-676.

133. Mačianskytė, D. Associations between chronic pain and depressive Symptoms in patients with trigeminal neuralgia. / D. Mačianskytė, G. Janužis, R. Kubilius, V. Adomaitienė [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2011 – Vol. 47 (7). – P. 386-392.

134. Maier, C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on neuropathic pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with sifferent neuropathic pain syndromes. / C. Maier, R. Baron, T. R. Tölle, A. Binder [et al.] // Pain. – 2010. – Vol. 150 (3). – P. 439- 450.

135. Mammedova, J. T. The Mechanisms of L-Arginine Metabolism Disorder in Endothelial Cells. / J. T. Mammedova, A. V. Sokolov, I. S. Freidlin, E. A. Starikova // Biochemistry (Mosc). -2021. – Vol. 86(2). – P.146-155.

136. Manzoni, G. C. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. / G. C. Manzoni, P. Torelli, // Neurological Sciences. – 2005 – Vol.26(S2). – P. s65–s67.

137. Marinkovi, ´C. S. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. / C. S.Marinkovi, H. Gibo, C. V. Todorovi, C.´ B. Anti [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2009 – Vol.111. – P. 795–800.

138. Martínez Moreno N. E. Long-Term Outcomes in the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery: A Retrospective Study in Patients With Minimum 2-Year Follow-up. / N. E. Martínez Moreno, J. Gutiérrez-

Sárraga, G. Rey-Portolés, A. Jiménez-Huete [et al.] // Neurosurgery. – 2016 – Vol. 79(6). – P. 879-888.

139. Mason, W. E. Trigeminal neuralgia and its treatment in a 13-month-old child: A review and case report. / W. E. Mason, P. Kollros, P. J. Jannetta, // J. Craniomandib. Disord. – 1991. – Vol. 5 (3). – P. 213-216.

140. Meaney, J. F. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia with magnetic resonance imaging. Comparison with surgical findings in 52 consecutive operative cases. / J. F. Meaney, P. R. Eldridge, L. T. Dunn, T. E. Nixon [et al.] // J. Neurosurg. – 2009 – Vol. 83. – P. 799–805.

141. Menzel, D. L-Arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. / D. Menzel, H. Haller, M. Wilhelm, H. Robenek // Eur J Nutr. – 2018. – Vol. 57(2). – P. 557-568.

142. Messner B. Smoking and cardiovascular Disease / B. Messner, D. Bernhard // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2014. - Vol. 34, N 3. - P. 509–515.

143. Miller, J. P. Classification of trigeminal neuralgia: clinical, therapeutic, and prognostic implications in a series of 144 patients undergoing microvascular decompression. / J. P. Miller, F. Acar, K. J. Burchiel // J Neurosurg – 2009. – Vol. 111. – P. 1231-1234.

144. Miller, J. P. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. / J. P. Miller, F. Acar, B. E. Hamilton, K. J. Burchiel // J. Neurosurg. – 2009. – Vol. 110. – P. 627–632.

145. Mizobuchi, Y. The Current Status of Microvascular Decompression for the Treatment of Trigeminal Neuralgia in Japan: An Analysis of 1619 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. / Y. Mizobuchi, M. Ohtani, J. Satomi, K. Fushimi [et al.] // Neurol Med Chir (Tokyo). – 2017.

146. Moayedi, M. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. / M. Moayedi, I. Weissman-Fogel, A. P. Crawley, M. B. Goldberg [et al.] // Neuroimage. – 2011. – Vol. 55. – P. 277–286.

147. Monstad, P. Microvascular decompression as a treatment for cranial nerve hyperactive dysfunction--a critical view. / P. Monstad // Acta Neurol Scand Suppl. – 2007. – Vol. 187. – P. 30-33.

148. Morris, C. R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. / C. R. Morris, G. J. Kato, M. Poljakovic, X. Wang [et al.] // J Am Med Assoc – 2005.- Vol. 294(1). – P. 81–90.

149. Morris, C. R. Hydroxyurea and arginine therapy: impact on nitric oxide production in sickle cell disease. / C. R. Morris, E. P. Vichinsky, J. van Warmerdam, L. Machado [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol – 2003. – Vol. 25(8). – P. 629–634.

150. Mueller, D. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. / D. Mueller, M. Obermann, M. S. Yoon, F. Poitz [et al.] // Cephalalgia. – 2011. – Vol. 31(15). – P. 1542-1548.

151. Mukherjee, P. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. / P. Mukherjee, S. W. Chung, J. I. Berman, C. P. Hess [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2009. – Vol. 29. – P. 843–852.

152. Müller, S. Differentiation of arterial and venous neurovascular conflicts estimates the clinical outcome after microvascular decompression in trigeminal neuralgia. / S. Müller, E. Khadhraoui, A. Khanafer [et al.] // BMC Neurol. – 2020. – Vol. 20. – P. 279.

153. Nasir, S. A. Stevens-Johnson syndrome following failure of genetic screening prior to carbamazepine prescription / S. A. Nasir, H. L. Tan, H. J. Tan [et al.] // Case reports dentistry. - 2017. - Vol. 3. - P. 1-5.

154. Nefize Turan Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies / Nefize Turan, Robert Allen-James Heider, Dobromira Zaharieva, Faiz U Ahmad [et al.] // Transl Stroke Res. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 12-19.

155. Neto, H. S. Trigeminal neuralgia is caused by maxillary and mandibular nerve entrapment: Greater incidence of right-sided facial symptoms is due to the foramen rotundum and foramen ovale being narrower on the right side of the cranium. / H. S.

Neto, J. A. Camilli, M. J. Marques // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 65 (6). – P. 1179-1182.

156. Nova, C. V. Treatment Outcomes in Trigeminal Neuralgia-A Systematic Review of Domains, Dimensions and Measures. / C. V. Nova, J. M. Zakrzewska, S. R. Baker, R. N. Riordain // World Neurosurg X. – 2020. – Vol.6. – P. 100070.

157. Nurmikko, T. J. Altered cutaneous sensation in trigeminal neuralgia. / T. J. Nurmikko // Arch. Neurol. – 1991. – Vol. 48 (5). – P. 523-527.

158. Nurmikko, T. J. Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment. / T. J. Nurmikko, P. R. Eldridge // Br. J. Anaesth. – 2001. – Vol.87. – P. 117–132.

159. Nurmikko, T. J. Toward an etiology-based management of trigeminal neuralgia / T. J. Nurmikko // Pain Management. – 2017. – 7(3). – P. 149–154.

160. O'Brien, E. M. Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain. / E. M. O'Brien, R. M. Staud, A. D. Hassinger, R. C. McCulloch [et al.] // Pain Med – 2010. – Vol. 11(1). – P. 6–15

161. Obermann, M. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. / M. Obermann, R. Rodriguez-Raecke, S. Naegel, D. Holle [et al.] // Neuroimage - 2013. – Vol.74. – P. 352–358.

162. Obermann, M. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. / M. Obermann, M. Yoon, K. Sensen, M. Maschke [et al.] // Cephalalgia. – 2008. – Vol. 28 (2). – P. 174-181.

163. Otani, N. Birdlime technique using TachoSil tissue sealing sheet soaked with fibrin glue for sutureless vessel transposition in microvascular decompression: operative technique and nuances / N. Otani, T. Toyooka, K. Fujii et al. // J neurosurg. - 2017. - Vol. 11. - P. 1-8.

164. Pan, S.-L. Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension: A population-based study. / S. L. Pan, M. F. Yen, Y. H. Chiu, L. S. Chen [et al.] // Neurology - 2011. – Vol. 77 (17). – P. 1605-1610.

165. Patra, D. P. Repeat Gamma Knife radiosurgery versus microvascular decompression following failure of GKRS in trigeminal neuralgia: a systematic review

and meta-analysis. / D. P. Patra, A. R. Savardekar, R. H. Dossani, V. Narayan [et al.] // J Neurosurg. – 2018. – Vol. 1. – P.1-10.

166. Peker S. Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals: 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. / S. Peker, A. Dinçer, M. N. Pamir // Acta Neurochir – 2009. – Vol. 151. – P. 1081-1088.

167. Penman, J. Trigeminal neuralgia. / J. Penman // In: P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans, L. Harold. Handbook of Clinical Neurology. - Amsterdam: North-Holland, 1968.

168. Pinheiro, E. S. D. S. Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. / E. S. D. S. Pinheiro, F. C. D. Queirós, P. Montoya, C. L. Santos [et al.] // PLoS ONE – 2016. – Vol. 11 (2). – P. e0149085.

169. Pollock, B. E. Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with idiopathic trigeminal neuralgia. / B. E. Pollock, K. A. Schoeberl // Neurosurgery – 2010. – Vol. 67. – P. 633–638.

170. Prasad, S. Trigeminal neuralgia historical notes and current concepts. / S. Prasad, S. Galetta // Neurologist. – 2009. – Vol.15(2). – P.87–94

171. Rasmussen, P. Facial pain. II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: character of the attacks, onset, course, and character of pain. / P. Rasmussen // Acta Neurochir(Wien) – 1990 – Vol.107(3–4). – P.121–128

172. Rasmussen, P. Facial pain treated with carbamazepin (Tegretol). / P. Rasmussen, J. Riishede // Acta Neurol Scand – 1970. – Vol. 46. – P. 385–408.

173. Rasmussen, P. Facial pain. IV. A Prospective study of 1052 patients with a view of: Precipitating factors, associated symptoms, objective psychiatric and neurological symptoms. / P. Rasmussen // Acta Neurochir.(Wien). – 1991. – Vol. 108 (3-4). – P. 100-109.

174. Rathouska, J. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dys- function / J. Rathouska, K. Jezkova, I. Nemeckova, P. Nachtigal // Atherosclerosis. – 2015. - Vol. 243. - No. 2. - P. 383–388.

175. Régis, J. Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. / J. Régis, C. Tuleasca, N. Resseguier, R. Carron [et al.] // J Neurosurg. – 2016. - 124(4). – P.1079-87.

176. Reule, C. A. Effects of an L-arginine-based multi ingredient product on endothelial function in subjects with mild to moderate hypertension and hyperhomocysteinemia - a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. / C. A. Reule, B. Goyvaerts, C. Schoen // BMC Complement Altern Med. – 2017. – Vol. 17(1). – P.92.

177. Revuelta-Gutiérrez, R. Surgical treatment of trigeminal neuralgia without vascular compression: 20 years of experience. / R. Revuelta-Gutiérrez, M. A. López-González, J. L.Soto-Hernández // Surg Neurol. – 2006. – Vol.66(1). – P.32-36.

178. Rocca, M. A. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. / M. A. Rocca, A. Ceccarelli, A. Falini, B. Colombo [et al.] // Stroke – 2006 – Vol.37. – P. 1765–1770.

179. Rothman, K. J. Epidemiology of trigeminal neuralgia. / K. J. Rothman, R. R. Monson. // Journal of Chronic Diseases. – 1973 – Vol.26(1). – P. 3–12.

180. Rozen, T. D. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. / T. D. Rozen // Neurol. Clin. – 2004. – Vol. 22 (1). – P. 185-206.

181. Sandell, T. Hypertension in patients with cranial nerve vascular compression syndromes and comparison with a population-based Cohort. / T. Sandell, J. Holmen, P. K. Eide, // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 119 (5). – P. 1302-1308.

182. Satoh, T. Severity analysis of neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia: assessment with the inner view of the 3D MR cisternogram and angiogram fusion imaging. / T. Satoh, M. Omi, M. Nabeshima, K. Onoda [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2009. – Vol.30. – P. 603–607.

183. Scholz, J. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. / J. Scholz, N. B. Finnerup, N. Attal [et al.] // Pain –2019. – 160. – P. 53-59.

184. Sekula, R. F. Jr. Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia: a prospective study and systematic review with meta-analysis. / R. F. Sekula

Jr, A. M. Frederickson, P. J. Jannetta, M. R. Quigley [et al.] // J Neurosurg. – 2011. – Vol.114(1). – P.172-179.

185. Sharma, S. Prevalence of Facial Pain and Headache in Sweden. / S. Sharma, A. Lövgren, S. Åkerman, P. M. Nilsson [et al.] // J Oral Facial Pain Headache. – 2021. – Vol. 35(2). – P.139-149.

186. Shruthi, S. The vascular protective role of oestradiol: a focus on postmenopausal oestradiol deficiency and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. / S. Shruthi Ramesh, Rita Christophe, Bhagavatula Indira Devi, Dhananjaya Bhat // Biol Rev Camb Philos Soc. – 2019. – Vol.94(6). – P. 1897-1917.

187. Silva, M. Trigeminal Neuralgia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. / M. Silva, O. Aviv // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2020. – Vol.2. – P. 1585 - 1592.

188. Simms, H. N. The importance of autonomic symptoms in trigeminal neuralgia. / H. N. Simms, C. R. Honey // J. Neurosurg. – 2011. – Vol. 115(2). – P. 210- 216.

189. Sinay, V. Subclinical sensory abnormalities in trigeminal neuralgia. / V. Sinay, L. Bonamico, A. Dubrovsky // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23 (7). – P. 541- 544.

190. Sindou, M. Micro-vascular decompression for primary Trigeminal Neuralgia (typical or atypical). Long-term effectiveness on pain; prospective study with survival analysis in a consecutive series of 362 patients. / M. Sindou, J. Leston, T. Howeidy, E. Decullier, F. Chapuis // Acta Neurochir (Wien) – 2006. – Vol. 148. – P. 1235-1245.

191. Sindou, M. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression. / M. Sindou, J. Leston, E. Decullier, F. Chapuis. // Journal of Neurosurgery. – 2007 – Vol.107(6). – P. 1144–1153.

192. Sindou, M. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal Neuralgia with correlations between topography of pain and site of the Neurovascular conflict. Prospective study in a series of 579 Patients. / M. Sindou, T. Howeidy, G. Acevedo // ActaNeurochir. (Wien). – 2002. – Vol. 144 (1). – P.1-12.

193. Siqueira, S. R. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery. / S. R. Siqueira, M. J. Teixeira, J. T. Siqueira // Eur J Dent. – 2009. – Vol. 3(3). – P. 207-212.

194. Sjaastad, O. Vågå study of headache epidemiology. / O. Sjaastad, L. S. Bakketeig // J. Headache Pain. - 2007. – Vol.8(1). – P.19-27.

195. Spronk, D. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot stud. / D. Spronk, M. Arns, K. J. Barnett, N. J. Cooper [et al.] // Journal of Affective Disorders – 2011. – Vol.128(1-2). - P.41-48.

196. Steczkowska, M. Trigeminalgia caused by neurovascular compression in 12 years old girl. / M. Steczkowska, I. Herman-Sucharska, A. Gleń, A. Gergont [et al.]. // Przegl. Lek. – 2007. – Vol. 64 (11). – P. 952-955.

197. Stine, M. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia / M. Stine, W. Frauke, A. Gozalov, J. Olesen, L. Bendtsen // Brain. - 2015. - Vol. 138(2) – P. 311-319,

198. Tabit, C. E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg, J. A. Vita // Rev Endocr Metab Disord. – 2010. – Vol.11(1). – P.61-74.

199. Taddei, S. Endothelial dysfunction in hypertension / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni, I. Sudano [et al.] // Journal of Car- diovascular Pharmacology. – 2001. - Vol. 38. - P. S11-S14.

200. Tanaka, T. Relationship between the curative effects of carbamazepine administration and the neurovascular compression volume of the trigeminal nerve measured using magnetic resonance cisternography / T. Tanaka, E. Sakamoto, S. Shiiba et al. // Clin. J. Pain. – 2009. – Vol.25. – N 9. – P. 752–759.

201. Tanrikulu, L.; Hastreiter, P.; Bassemir, T.; Bischoff, B.; Buchfelder, M.; Dörfler, A.; Naraghi, R. New clinical and morphologic aspects in trigeminal neuralgia. / L. Tanrikulu, P. Hastreiter, T. Bassemir, B. Bischoff [et al.] // World Neurosurg. – 2016. – Vol. 92. – P. 189-196.

202. Tate, R. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. / R. Tate, L. M. Rubin, K. C. Krajewski // Am J Health Syst Pharm – 2011. – Vol. 68. – P. 2059–2061.

203. Cheshire, W. P. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. / W. P. Cheshire // J Pain Symptom Manage – 2001. – Vol. 21. – P. 506–510.

204. Taylor, J. C. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. / J. C. Taylor, S. Brauer, M. L. Espir // Postgrad Med. – 1981. – Vol. 57(663). – P.16–18.

205. Taylor, R. S. Multiple sclerosis potpourri. paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. / R. S. Taylor // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 1998. – Vol. 9 (3). – P. 551-559.

206. Techasatian, L. Carbamazepine-induced incomplete Stevens-Johnson syndrome: report of a case in children without mycoplasma pneumoniae infection / L. Techasatian, S. Panombualert, R. Uppala, C. Jetsrisuparb // J med assoc Thailand. - 2015. - Vol. 98(7). - P. 243-247.

207. The Royal College of Surgeons of England. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia 2021.

208. Tölle, T. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. / T. Tölle, E. Dukes, A. Sadosky // Pain Pract – 2006. – Vol. 6(3). – P.53–160.

209. Truelove, E. Management issues of neuropathic trigeminal pain from a dental perspective. / E. Truelove // J Orofac Pain. – 2004. – Vol.18(4). – P.374-80.

210. van Kleef, M. World institute of medicine. Trigeminal neuralgia. / M. van Kleef, W. E. van Genderen, S. Narouze, T. J. Nurmikko [et al.] // Pain Pract. – 2009. – Vol. 9 (4). – P. 252-259.

211. Vargas, A. Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. / A. Vargas, K. Thomas // Ther Adv Neurol Disord – 2015. – Vol. 8. – P. 187–188.

212. von Eckardstein, K. Unnecessary dental procedures as a consequence of trigeminal neuralgia. / K. von Eckardstein, M. Keil, V. Rohde // Neurosurg Rev. – 2015. – Vol.38(2). – P. 355-360.

213. Wang, D. D. Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. / D. D. Wang, K. P. Raygor, T. A. Cage [et al.] // J Neurosurg – 2018. – Vol. 128. – P. 68–77.

214. Wei, Y. Complex cis-regulatory landscape of the insulin receptor gene underlies the broad expression of a central signaling regulator. / Y. Wei, R. H. Gokhale, A. Sonnenschein, K.M. Montgomery // Development. – 2016. – Vol.143(19). – P. 3591-3603.

215. Wu, M. Microvascular decompression for classical trigeminal neuralgia caused by venous compression: novel anatomic classifications and surgical strategy. / M. Wu, X. Fu, Y. Ji [et al.] // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 113. – P.e707-e713.

216. Yoshimasu, F. Tic Douloureux in Rochester, Minnesota, 1945-1969. / F. Yoshimasu, L. T. Kurland, L. R. Elveback // Neurology – 1972. – Vol. 22 (9). – P. 952-956.

217. Younis, S. Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia-a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain. / S. Younis, S. Maarbjerg, M. Reimer, F. Wolfram [et al.] // Pain. – 2016. – Vol. 157 (7). – P. 1407-1414.

218. Zakrzewska, J. M. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. / J. M. Zakrzewska, H. Akram // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol.7(9). – P.CD007312.

219. Zakrzewska, J. M. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. / J. M. Zakrzewska, H. B. Coakham // Curr Opin Neurol. – 2012. – Vol.25(3). – P.296-301.

220. Zakrzewska, J. M. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. / J. M.

Zakrzewska, B. C. Lopez, S. E. Kim, H. B.Coakham // Neurosurgery – 2005. – Vol. 56. – P. 1304–1311

221. Zakrzewska, J. M. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. / J. M. Zakrzewska, J. Wu, M. Mon-Williams, N. Phillips [et al.]. // Pain. – 2017. – Vol. 158. – P.1166-1174.

222. Zakrzewska, J. M. Trigeminal neuralgia. / J. M. Zakrzewska, M. E. Linskey // BMJ – 2015 – P. 350.

223. Zakrzewska, J. M. Long-term cohort study comparing medical (Oxcarbazepine) and surgical management of Intractable trigeminal neuralgia. / J. M. Zakrzewska, P. N. Patsalos // Pain. – 2002. – Vol. 95 (3). – P. 259-266.

224. Zhang H, Lei D, You C, Mao BY, Wu B, Fang Y: The long-term outcome predictors of pure microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia. // World Neurosurg – 2013. – Vol. 79. – P. 756-762.

225. Zhao Y, Chen J, Jiang R, et al. MRI features of responsible contacts in vascular compressive trigeminal neuralgia and prediction modeling. / Y. Zhao, J. Chen, R. Jiang [et al.] // Acta Radiologica. – 2022. – Vol. 63(1). – P.100-109.