



Глеб О.В.✉, Чернуха Т.Н., Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Оценка динамики эстеziометрических показателей у пациентов с хронической мигренью на фоне лечения инъекциями ботулотоксина

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Глеб О.В. – обзор литературы, формирование цели и дизайна исследования, сбор первичного материала, формирование базы пациентов, проведение статистического анализа, обработка результатов, аналитическая трактовка полученных результатов, формулирование выводов; Чернуха Т.Н. – формирование цели и дизайна исследования, аналитическая трактовка полученных результатов; Лихачев С.А. – формулирование выводов, редактирование.

Подана: 16.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: hlebovolha@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить пороги тактильной и болевой чувствительности (ТЧ и БЧ) по данным эстеziометрии у пациентов с хронической мигренью (ХМ) до и после лечения инъекциями ботулинического токсина типа А (БТА).

Материалы и методы. В исследование вошли 67 пациентов с ХМ, из них 52 женщины и 15 мужчин. Соотношение женщин и мужчин в группе было 3,16 : 1. Средний возраст – 38 [31; 47] лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, соотношение женщин и мужчин составило 1,14 : 1, по возрасту группы мужчин и женщин были идентичны исследуемым ($p > 0,05$).

Определение порогов ТЧ и БЧ выполнялось на приборе «ЭстеziметрЭ-01». Был разработан протокол для исследования порогов ТЧ и БЧ для пациентов с ХМ. Исследование порогов у пациентов с ХМ проводилось до начала лечения и через 3–4 недели после проведенной терапии. Инъекции abobotulinumtoxinA (Dysport) в заинтересованные мышцы лица и шеи выполнялись в точки согласно международной стандартной схеме, предложенной А. Блюменфельдом и соавторами. Всего 23 пациента получили лечение БТА, из них 18 женщин и 5 мужчин. Изменения схемы медикаментозной терапии в оцениваемый период не проводилось.

Результаты. В результате исследования было установлено статистически значимое снижение порогов ТЧ и БЧ у пациентов женского и мужского пола с ХМ, по сравнению с группой здоровых лиц, в области лба, щек, височной области, в проекции височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц, а также порогов БЧ в области трапецевидных мышц. При оценке динамики показателей после лечения локальными инъекциями БТА в группе женщин наблюдалась тенденция к повышению порогов ТЧ и БЧ, но при этом значения не достигали условной нормы по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Полученные новые научные данные соответствуют современной концепции патофизиологии ХМ. Считается, что ключевым механизмом в разворачивании приступа мигрени является активация и сенситизация тригемино-васкулярной системы.



Заключение. Полученные данные указывают на повышенную активацию и сенситизацию тригемино-васкулярной системы при ХМ. Инъекции БТА уменьшали пороги ТЧ и БЧ при ХМ, что свидетельствует о воздействии БТА на нейрональную гипервозбудимость при ХМ.

Ключевые слова: хроническая мигрень, эстеziометрия, порог тактильной чувствительности, порог болевой чувствительности, ботулинический токсин типа А

Hleb V.✉, Charnukha T., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Evaluation of the Dynamics of Esthesiometric Parameters in Patients with Chronic Migraine during Treatment with Botulinum Toxin Injections

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hleb V. – review of the literature, formation of the purpose and design of the study, collection of primary material, formation of a database of patients, statistical analysis, processing of results, analytical interpretation of the results, formulation of conclusions; Charnukha T. – formation of the purpose and design of the study, analytical interpretation of the results; Likhachev S. – formulation of conclusions, editing.

Submitted: 16.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: hlebvoha@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the thresholds of tactile and pain sensitivity (TS and PS) according to esthesiometry in patients with chronic migraine (CM) before and after treatment with injections of botulinum toxin type A (BTA).

Materials and methods. The study included 67 patients with CM, including 52 women and 15 men. The female to male ratio in the group was 3.16 : 1. The mean age was 38 [31; 47] years. The control group consisted of 30 healthy individuals, the ratio of women and men was 1.14 : 1, the groups of men and women were identical in age to the studied ones ($p>0.05$).

Determination of TS and PS thresholds was carried out on the device "EstezimetrE-01". A protocol for the investigation of TS and PS thresholds has been developed for the patients with CM. The study of thresholds in patients with CM was carried out before the start of treatment and 3–4 weeks after the therapy. Injections of abobotulinumtoxinA (Dysport) into the affected muscles of the face and neck were performed at points according to the international standard scheme proposed by A. Blumenfeld et al. A total of 23 patients received BTA treatment, of which 18 were women and 5 were men. There were no changes in the drug therapy regimen during the period under review.

Results. As a result of the study, a statistically significant decrease in TS and PS thresholds was found in female and male patients with CM compared with a group of healthy individuals in the forehead, cheeks, temporal region, in the projection of the temporomandibular joints and masticatory muscles, as well as PS thresholds in areas of the trapezius muscles. There was a tendency to increase the thresholds for TS and PS in

the assessment of the dynamics of indicators after treatment with local injections of BTA in the group of women, but the values did not reach the conditional norm compared to the group of healthy individuals ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained new scientific data correspond to the modern concept of the pathophysiology of CM. It is believed that the key mechanism in the development of a migraine attack is the activation and sensitization of the trigeminovascular system.

Keywords: chronic migraine, esthesiometry, tactile sensitivity threshold, pain sensitivity threshold, botulinum toxin type A

■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является одной из самых частых причин головной боли. По данным систематического анализа за 1990–2016 гг., выполненного Институтом показателей и оценки здоровья (США), общая распространенность мигрени достигает 16,3% среди взрослого населения [1]. Чаще всего мигрень начинается в период полового созревания, но наиболее распространена в возрасте 35–45 лет. Женщины страдают мигренью примерно в два раза чаще, чем мужчины [2]. Каждый год примерно у 2,5% пациентов с мигренью заболевание переходит в хроническую форму [3]. Согласно Международной классификации головных болей (МКГБ-3 бета) при хронической мигрени (ХМ) головная боль беспокоит более 15 дней в месяц на протяжении 3 месяцев и более, при этом мигрени соответствуют как минимум 8 приступов в месяц [4].

Мигрень является хроническим нейроваскулярным заболеванием. Во время приступа мигрени запускается вазоконстрикторный механизм, который сменяется вазодилатацией сосудов твердой мозговой оболочки, важная роль отводится развитию асептического нейрогенного воспаления стенок сосудов. Активация тригемино-васкулярной системы является триггером приступа мигрени. Немаловажное значение в возникновении симптомов мигрени имеет участие парасимпатической нервной системы, приступу мигрени часто сопутствуют вегетативные проявления: тошнота, рвота, слезотечение [5]. При хронической мигрени важная роль отводится сенситизации центральной нервной системы, что клинически выражается в изменениях ряда временных (хронизация), пространственных (иррадиация) и пороговых (аллодиния и гипералгезия) характеристик болевой чувствительности [6].

Патогенетические механизмы формирования ХМ стали предпосылкой для изучения эстеziометрических показателей у данной категории пациентов. Одним из эффективных методов лечения ХМ являются инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) [7]. Основным механизмом действия БТА является нарушение нервно-мышечной передачи за счет блокирования высвобождения ацетилхолина из пресинаптической нервно-мышечной терминали путем расщепления синаптосомального протеина Snar-25. БТА оказывает дополнительные эффекты в форме подавления нейрогенного воспаления и опосредованно снижает периферическую сенситизацию, воздействует на центральную сенситизацию, в связи с чем возникает научный интерес влияния лечения БТА на параметры эстеziометрии [8].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение порогов тактильной и болевой чувствительности (ТЧ и БЧ) по данным эстеziометрии у пациентов с ХМ до и после лечения инъекциями БТА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 67 пациентов с ХМ, из них 52 женщины и 15 мужчин. Соотношение женщин и мужчин в группе было 3,16 : 1. Средний возраст – 38 [31; 47] лет. Пациенты, вошедшие в исследование, находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии г. Минска. Для контрольного обследования через 3–4 недели после проведенного лечения обращались на амбулаторный прием консультативно-поликлинического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, соотношение женщин и мужчин составило 1,14 : 1, по возрасту группы мужчин и женщин были идентичны исследуемым ($p > 0,05$).

Протокол исследования включал сбор жалоб и данных анамнеза, изучение медицинской документации, неврологический осмотр с последующим установлением диагноза ХМ в соответствии с критериями диагностики согласно Международной классификации головных болей 2018 г. [9].

Определение порогов ТЧ и БЧ выполнялось на приборе «ЭстеziметрЭ-01» производства ОАО «МПОВТ» (Республика Беларусь), где в качестве раздражителя использовались электрические импульсы стабильного тока, величина и последовательность которых задавались программой, сила тока изменялась в диапазоне от 0 до 2,55 мА. Показания эстеziометра регистрировались в миллиамперах, при воздействии которых возникают сначала тактильные, а затем и болевые ощущения. С целью устранения внешних раздражителей обследование проводилось в изолированном помещении.

Был разработан протокол для исследования порогов ТЧ и БЧ для пациентов с ХМ. Обследование проводилось в следующих зонах: области лба (в области лобной мышцы на 2 см выше надбровной дуги на уровне зрачка с обеих сторон); височной области (зона височной мышцы на 5 см выше проекции нижнечелюстного сустава); в области щеки (проекция височно-нижнечелюстного сустава); жевательной мышцы (на 2 см выше края нижней челюсти, отступая на 3 см кнутри от угла нижней челюсти), а также в области затылочной мышцы, ременных мышц и трапециевидных мышц.

Исследование порогов ТЧ и БЧ у пациентов с ХМ проводилось до начала лечения и через 3–4 недели после проведенной терапии. Инъекции abobotulinumtoxinA (Dysport) в заинтересованные мышцы лица и шеи выполнялись в точки согласно международной стандартной схеме, предложенной А. Блюменфельдом и соавторами [10]. Для ботулинотерапии использовалось лекарственное средство диспорт в дозе 300 ЕД впервые, разведение физиологическим раствором 1,5 мл на 300 ЕД препарата. Учитывая, что в перечень официальных показаний к лекарственному препарату диспорт ХМ не входит, пациентам разъяснялась возможность лечения по off-label показаниям и в обязательном порядке подписывалось информированное согласие [11]. Всего 23 пациента получили лечение БТА, из них 18 женщин, 5 мужчин. Изменения схемы медикаментозной терапии в оцениваемый период не проводилось.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе программы Statistica 8,0. Для проверки нормальности использовался критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При распределении признака, отличном от нормального, признак характеризовали медианой (Me), нижним (25 перцентиль) и верхним (75 перцентиль) квартилями Me [25%; 75%]. Критерий Краскела – Уоллиса использовался для анализа нескольких выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе эстеziометрического исследования установлены существенные различия порогов ТЧ и БЧ в зависимости от пола, в связи с чем данные эстеziометрического исследования в группе мужчин и группе женщин анализировались отдельно.

В группе женщин с ХМ по сравнению с контрольной группой выявлено снижение порогов ТЧ в области лба, щек, височной области, области затылочных, ременных, трапециевидных мышц по сравнению с группой здоровых женщин ($p < 0,05$). Результаты исследования ТЧ и БЧ в группе женщин до и после лечения и контрольной группе представлены в табл. 1.

При оценке порогов БЧ выявлена аналогичная тенденция к снижению порогов БЧ в исследуемой группе женщин. Статистически значимое снижение порога БЧ было установлено во всех исследуемых областях: в области лба, щек, височной области, области затылочных, ременных, трапециевидных мышц по сравнению с группой здоровых женщин ($p < 0,05$).

При анализе порогов ТЧ через 30 дней после лечения инъекциями БТА выявлено повышение порогов ТЧ в область лба, висков, щеки ($p < 0,05$). При этом при сравнении показателей порогов ТЧ после лечения БТА с данными контрольной группы они не достигали значений показателей группы здоровых женщин ($p < 0,05$). В области затылочных, ременных и трапециевидных мышц при исследовании ТЧ после лечения инъекциями БТА статистически значимой разницы установлено не было ($p > 0,05$).

Имелось четкое повышение порогов БЧ во всех изучаемых точках после ботулинотерапии в группе женщин ($p < 0,05$), причем исследуемые показатели были ниже, чем в группе здоровых женщин ($p < 0,05$).

При исследовании порогов ТЧ в группе мужчин с ХМ были выявлены аналогичные изменения. В области лба имелось снижение порогов ТЧ до 0,16 [0,11; 0,18] по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин – 0,18 [0,14; 0,21] ($p < 0,05$). В височных областях пороги ТЧ составили 0,15 [0,13; 0,17] в исследуемой группе, что было меньше по сравнению с контрольной группой – 0,21 [0,21; 0,29] ($p < 0,05$). В области щеки показатель составил 0,23 [0,16; 0,26] и был снижен по сравнению с контролем – 0,25 [0,19; 0,32] ($p < 0,05$). В области затылочных, ременных, трапециевидных мышц показатели в группе мужчин с ХМ составили 0,22 [0,17; 0,28], 0,19 [0,17; 0,25], 0,21 [0,19; 0,27], что было также статистически меньше ($p < 0,05$).

При анализе порогов БЧ в группе мужчин с ХМ установлено снижение показателей в области лба до 0,23 [0,20; 0,28] по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин – 0,26 [0,22; 0,30] ($p < 0,05$). В области висков пороги БЧ были равны 0,22 [0,16; 0,28] в исследуемой группе, что было меньше по сравнению с контрольной группой – 0,25 [0,21; 0,29] ($p < 0,05$). В области щеки показатель составил 0,23 [0,19; 0,26] и был



Таблица 1

Пороги тактильной чувствительности в группе женщин с ХМ до и после лечения и в контрольной группе, Ме [25%; 75%]

Table 1

Thresholds of tactile sensitivity in the group of women with CM before and after treatment and in the control group, Me [25%; 75%]

Точки исследования	Группа 1, женщины с ХМ, n=52	Группа 2, женщины с ХМ после лечения, n=19	Группа 3, здоровые лица женского пола, n=15	Статистическая значимость в группах по критерию Краскела – Уоллиса (H, p)		
				Группа 1–3	Группа 1–2	Группа 2–3
Область лба медиально	0,11 [0,09; 0,12]	0,15 [0,12; 0,19]	0,17 [0,13; 0,19]	p<0,001*	p=0,02*	p=0,03*
Область лба латерально	0,12 [0,08; 0,13]	0,14 [0,09; 0,17]	0,16 [0,11; 0,18]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,02*
Височная область	0,12 [0,08; 0,14]	0,14 [0,11; 0,16]	0,15 [0,12; 0,17]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,01*
Область щеки	0,15 [0,12; 0,26]	0,19 [0,15; 0,22]	0,22 [0,21; 0,29]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,02*
Область затылочной мышцы	0,18 [0,14; 0,20]	0,20 [0,15; 0,24]	0,24 [0,16; 0,29]	p<0,01*	p>0,05	p=0,03*
Область ременных мышц	0,19 [0,14; 0,22]	0,20 [0,14; 0,23]	0,23 [0,16; 0,28]	p=0,04*	p>0,05	p>0,05
Область трапецевидной мышцы	0,18 [0,13; 0,20]	0,18 [0,15; 0,22]	0,23 [0,17; 0,27]	p=0,03*	p>0,05	p>0,05

Примечание: * статистическая значимость различия между группами p<0,05.

Таблица 2

Пороги болевой чувствительности в группе женщин с ХМ до и после лечения и в контрольной группе, Ме [25%; 75%]

Table 2

Pain sensitivity thresholds in the group of women with CM before and after treatment and in the control group, Me [25%; 75%]

Точки исследования	Группа 1, женщины с ХМ, n=52	Группа 2, женщины с ХМ после лечения, n=19	Группа 3, здоровые лица женского пола, n=15	Статистическая значимость в группах по критерию Краскела – Уоллиса (H, p)		
				Группа 1–3	Группа 1–2	Группа 2–3
Область лба медиально	0,16 [0,14; 0,19]	0,18 [0,16; 0,20]	0,22 [0,19; 0,28]	p<0,001*	p<0,01*	p<0,01*
Область лба латерально	0,17 [0,14; 0,20]	0,19 [0,15; 0,21]	0,21 [0,15; 0,27]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,02*
Височная область	0,17 [0,13; 0,21]	0,19 [0,16; 0,23]	0,22 [0,16; 0,29]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,01*
Область щеки	0,18 [0,14; 0,23]	0,20 [0,18; 0,25]	0,23 [0,18; 0,30]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,01*
Область затылочной мышцы	0,20 [0,17; 0,28]	0,22 [0,20; 0,29]	0,23 [0,20; 0,31]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,03*
Область ременных мышц	0,19 [0,15; 0,25]	0,20 [0,19; 0,29]	0,25 [0,19; 0,30]	p<0,001*	p=0,01*	p=0,04*
Область трапецевидной мышцы	0,16 [0,14; 0,24]	0,21 [0,18; 0,27]	0,24 [0,19; 0,32]	p<0,001*	p<0,01*	p=0,01*

Примечание: * статистическая значимость различия между группами p<0,05.

ниже по сравнению с контролем – 0,26 [0,21; 0,29] ($p < 0,05$). В области затылочных, ременных, трапециевидных – пороги БЧ в группе мужчин с ХМ составили 0,25 [0,21; 0,31], 0,26 [0,20; 0,31], 0,25 [0,21; 0,27], что было также статистически меньше ($p < 0,05$).

Ввиду малочисленности группы пациентов с ХМ, которые получили инъекции БТА ($n=5$), анализ по динамике порогов чувствительности после лечения не проводился.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования было установлено статистически значимое снижение порогов ТЧ и БЧ у пациентов женского и мужского пола с ХМ, по сравнению с группой здоровых лиц, в области лба, щек, височной области, в проекции височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц, а также порогов БЧ в области трапециевидных мышц. При оценке динамики показателей после лечения локальными инъекциями БТА в группе женщин наблюдалась тенденция к повышению порогов ТЧ и БЧ, но при этом значения не достигали условной нормы по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Полученные новые научные данные соответствуют современной концепции патофизиологии ХМ. Считается, что ключевым механизмом в разворачивании приступа мигрени является активация и сенситизация тригемино-вазcuлярной системы [12]. Снижение порогов ТЧ и БЧ указывает на наличие повышения сенситизации периферических рецептов в ответ на воздействие электрическим током при выполнении эстеziометрического исследования.

Полученные при выполнении эстеziометрического исследования данные соответствуют результатам исследования зрительных, соматосенсорных, слуховых потенциалов о наличии первичной корковой активации при мигрени [13]. Факт наличия повышенного восприятия при ХМ подкрепляется данными функциональной МРТ головного мозга, которая продемонстрировала гипervозбудимость различных структур головного мозга на сенсорные стимулы [14].

Известно, что такие стимулы, как запахи, громкие звуки, могут спровоцировать приступ мигрени, а гипervчувствительность к свету и звуку сохраняется во время приступа мигрени. Предполагается наличие нейрональной гипervозбудимости при ХМ, что объясняет повышенную чувствительность к сенсорным стимулам и способствует формированию центральной сенситизации у пациентов с мигренью [15, 16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было выявлено снижение порогов тактильной и болевой чувствительности у пациентов с ХМ по сравнению с группой здоровых лиц в области зон головы и лица. При оценке динамики показателей после лечения локальными инъекциями БТА в группе женщин наблюдалась тенденция к повышению порогов ТЧ и БЧ. Полученные данные указывают на повышенную активацию и сенситизацию тригемино-вазcuлярной системы при ХМ. Инъекции БТА уменьшали пороги тактильной и болевой чувствительности при ХМ, что свидетельствует о воздействии БТА на нейрональную гипervозбудимость при ХМ.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD Neurology Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.*, no 18 (5), pp. 459–480.
2. Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. (2017) Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. *Journal of Neurology and Psychiatry*, no 2, p. 31. (in Russian)
3. Latysheva N.V., Filatova E.G., Tabeeva G.R. (2015) Practical issues in managing patients with chronic migraine. Recommendations of Russian experts. *Neuromuscular disease*, no 3, pp. 31–36. (in Russian)
4. Likhachev S.A., Charnukha T.N., Maryenka I.P., Hleb V.U. (2021) *Headache: variety of forms, diagnostic difficulties: a practical guide*. Minsk: Professional editions, 74 p. (in Russian)
5. Su M., Yu S. (2018) Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular Pain*, no 14.
6. Dodick D.W. (2018) A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, no 58, Suppl. 1, pp. 4–16.
7. Jabbari B. (2011) Treatment of refractory pain with botulinum toxins – an evidence-based review. *Pain Medicine*, no 12 (11), pp. 1594–1606.
8. Aurora S.K., Brin M.F. (2017) Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*, no 57 (1), pp. 109–125.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, no 38 (1), pp. 1–211.
10. Tassorelli C., Tedeschi G., Sarchielli P. et al. (2018) Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Review of Neurotherapeutics*, no 18 (2), pp. 167–176.
11. Artemenko A.R. (2014) *ABC of botulinum therapy*. M.: Pract. med., 411 p. (in Russian)
12. Tabeeva G.R., Katsarava Z. (2020) Modern concept of pathophysiology and new targets for migraine therapy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, no 12 (4), pp. 143–152. (in Russian)
13. Magis D., Lisicki M., Coppola G. (2016) Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Current Opinion in Neurology*, no 29, pp. 320–330.
14. Schwedt T.J., Chiang C.C., Chong C.D. (2015) Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.*, no 14, pp. 81–91.
15. Messlinger K., Fischer M.J., Lennerz J.K. (2011) Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine. *The Keio Journal of Medicine*, no 60, pp. 82–89.
16. Nosedà R., Burstein R. (2013) Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, no 154, Suppl. 1, pp. 44–53.