

На правах рукописи

ТИУНОВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

**РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНО-ИНТЕГРАТИВНОЙ
ТЕРАПИИ СИНДРОМА «ПЫЛАЮЩЕГО РТА»
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Тверь – 2018 г.

Работа выполнена на кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты: **Жулев Евгений Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ
Трошин Владимир Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Официальные оппоненты: **Гилева Ольга Сергеевна**
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
Кисельникова Лариса Петровна
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Макеева Ирина Михайловна
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета)

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 201__ года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.099.01 при ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Тверь, ул. Советская, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» по адресу: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д.4 и на сайте www.tvergma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 201__ года

Ученый секретарь диссертационного совета
к.м.н., доцент

Мурга
Владимир Вячеславович

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Синдром «пылающего рта» (СПР, код по МКБ-Х G44.847) - хроническое заболевание, главным проявлением которого является боль в сочетании с ощущением жжения в языке либо остальных участках полости рта, не сопровождающиеся поражением слизистой оболочки (Пузин М.Н., 2003; Пузин М.Н., Скуридин П.И., 2010; Aravindhyan J.R. et al., 2014; Spanemberg J.C. et al., 2014; Zhang C. et al., 2015; Jaaskelainen S.K., Woda A., 2017 и др.).

По статистическим данным около одного миллиона человек во всем мире страдает данной патологией, а в последние годы наблюдается тенденция роста этого заболевания в развитых странах (Филиппова Е.В. с соавт., 2013; Ducasse D. et al., 2013).

Среди пациентов, впервые обратившихся к врачу-стоматологу по поводу заболеваний слизистой оболочки рта, жалобы на чувство жжения наблюдаются у 35% больных (Лукиных Л.М., 2000; Боровский Е.В., Машкилейссон А.Л., 2001; Mock D., Chugh D., 2010; Torgerson R.R., 2010).

По данным специальной литературы, синдром «пылающего рта» наблюдается у больных в возрасте от 22 до 80 лет, но наиболее часто страдают данной патологией лица в возрасте от 35 до 55 лет, отмечается тенденция к «омоложению» заболевания (Казарина Л.Н. с соавт., 2008; Грудянов А.И., Фоменко Е.В., 2012; López-Jornet P. et al., 2010; Nasri-Heir C., 2012; Crow H., Gonzalez Y., 2013 и др.).

СПР чаще встречается у женщин среднего возраста в период гормональных перестроек (Казарина Л.Н. с соавт., 2008; Скуридин П.И. с соавт., 2010; Абдикаримов С.Ж., 2014; Либих Д.А. с соавт., 2015; Ferensztajn E. et al., 2013; Chimenos-Küstner E. et al., 2014; Kohorst J.J. et al., 2015).

СПР является одним из наиболее распространенных в группе нейростоматологических заболеваний, а частота его в настоящее время не уменьшается. Длительное и упорное течение данной патологии, не редко приводящее к личностной дезорганизации больных, достаточно продолжительная, а иногда и малоуспешная терапия имеют важное медицинское и социальное значение (Pigatto P.D., Guzzi G., 2012; Javali M.A., 2013).

По-прежнему актуальным является разработка новых методов лечения СПР, воздействующих на основные патогенетические звенья, обладающих высокой эффективностью и направленных на устранение болевых ощущений.

В Нижегородской государственной медицинской академии были разработаны информационно-структурная теория боли (Назаров В.М., Трошин В.Д., 2001), концепция системно-интегративного подхода в медицине (Трошин В.Д., 2009) и научное открытие «Явление миграции ноциогенной зоны в сенсорноалгической системе организма человека» (Трошин В.Д. с соавт., 2015). Однако результаты данных научных разработок не нашли отражения в области оказания помощи больным с нейростоматологическими заболеваниями, что создало предпосылки к проведению настоящего исследования, результаты которого послужили основой для разработки новых теоретических и терапевтических стратегий патогенеза и лечения больных с СПР.

Степень разработанности темы исследования. В исследованиях, посвященных изучению СПР, отмечается, что вопросы этиологии и патогенеза этой патологии, а также разработка организационных и лечебно-профилактических мероприятий на сегодняшний день остаются нерешенными (Абдулазимов М.С., 2014; Арутюнов В.А., 2009; Булгакова А.И., 2011; Гречко В.Е., 1994; Золотарёв А.С., 2011; Скуридин П.И., 2010; Хубаев С.-С.З., 2010; Шумский А.В. с соавт., 2011; Crow Н.С., Gonzalez Y., 2013; Spanemberg J.C. et al., 2014 и др.).

Кроме того, остаются не изученными четкие диагностические критерии СПР, основанные на данных клинического обследования больных с использованием основных и дополнительных методов обследования.

Не изучены патофизиологические процессы в области шейного отдела позвоночника, состояние кровообращения в интракраниальных и транскраниальных артериях, а также процессы окислительного стресса в сыворотке крови у больных с СПР. Не изучено влияние местного вибрационного воздействия на функциональное состояние тканей языка у больных с СПР.

Известно, что инфракрасная термометрия используется в стоматологии для прогнозирования послеоперационных осложнений у стоматологических пациентов (Марочкина М.С., 2013), для оценки функционального состояния собственно жевательных и височных мышц, височно-нижнечелюстного сустава (Вельмакина И.В., 2016), для оценки состояния тканей пародонта (Саакян М.Ю., 2017; Алексеева Н.А., 2018). Однако этот метод диагностики, не требующий специального дорогостоящего оборудования, ранее не использовался для определения микроциркуляторных нарушений в языке и оценки эффективности проведенного лечения.

В настоящее время изучена эффективность модулированного лазерного излучения в комплексном лечении больных с СПР (Борисова Э.Г., 2014), однако

изучение воздействия низкоинтенсивным широкополосным красным светом на ткани головного мозга и языка лабораторных животных в условиях эксперимента и у больных, страдающих данной патологией, в условиях клиники не проводилось.

Цель исследования: разработать и внедрить концепцию динамических соотношений патогенеза и саногенеза синдрома «пылающего рта» и систему регионально-интегративной терапии на основании экспериментальных, клинικο-стоматологических, клинικο-неврологических, клинικο-инструментальных, нейропсихологических, нейрофизиологических и лабораторных методов исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить характер воздействия широкополосного красного света на состояние микроциркуляции в кончике языка, структуру тканей слизистой оболочки рта и языка, на показатели окислительного стресса в тканях головного мозга и языка в эксперименте.
2. Определить частоту встречаемости синдрома «пылающего рта» в структуре первичной обращаемости, выявить и оценить влияние местных, системных и психогенных факторов на его развитие и течение.
3. Дать клиническую оценку стоматологического и неврологического статуса, изучить психоэмоциональное состояние, уровень боли и качество жизни больных с синдромом «пылающего рта».
4. Оценить состояние микроциркуляции в болевых участках с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и инфракрасной термометрии у больных с синдромом «пылающего рта».
5. Изучить состояние биоэлектрической активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии и биоэлектрической активности жевательных мышц с помощью электромиографии у больных с синдромом «пылающего рта».
6. Оценить состояние кровообращения в транскраниальных и интракраниальных артериях с помощью ультразвуковой доплерографии и состояние патофизиологических процессов в области шейного отдела позвоночника с помощью магнитно-резонансной томографии у больных с синдромом «пылающего рта».
7. Изучить динамику показателей окислительного стресса сыворотки крови у больных с синдромом «пылающего рта».
8. Разработать концепцию динамических соотношений патогенеза и саногенеза синдрома «пылающего рта» и обосновать механизм хронизации боли;
9. На основании анализа полученных результатов использования различных

методов исследования оценить эффективность регионально-интегративной терапии синдрома «пылающего рта».

10. Определить диагностическую ценность предикторов синдрома «пылающего рта», разработать и внедрить экспертную систему выбора методик исследования при синдроме «пылающего рта» и экспертную систему выбора регионально-интегративной терапии и прогнозирования ее эффективности.

Научная новизна. В ходе проведенного исследования впервые проведено экспериментальное обоснование применения широкополосного красного света у больных с синдромом «пылающего рта».

Впервые оценена клиническая и прогностическая значимость психоэмоционального состояния, показателей мозгового кровообращения по данным ультразвуковой доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, биоэлектрической активности жевательных мышц, показателей лазерной доплеровской флоуметрии и инфракрасной термометрии, окислительного стресса сыворотки крови у больных с синдромом «пылающего рта» при различных вариантах регионально-интегративной терапии.

Впервые проведена оценка состояния патофизиологических процессов в области шейного отдела позвоночника у больных синдромом «пылающего рта», которая выявила дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника в различных вариантах.

На основании данных клинического, инструментального и лабораторного обследования впервые разработана компьютерная экспертная система выбора методик исследования при СПР, позволяющая определить индивидуальный комплекс диагностических мероприятий для каждого конкретного пациента в соответствии с клинической картиной, а в качестве вспомогательного средства при диагностике определены предикторы СПР.

Впервые разработана концепция динамических соотношений патогенеза и саногенеза синдрома «пылающего рта», включающая такие аспекты как нейроонтогенез, нейрореактивность и нейропластичность, множественность факторов риска и их динамизм, стадийность и фазность течения, и обоснован патогенез хронизации боли при синдроме «пылающего рта».

Впервые предложена и внедрена система регионально-интегративной терапии синдрома «пылающего рта», позволившая получить стабилизацию клинической картины и достигнуть улучшения психоэмоционального состояния, состояния биоэлектрической активности головного мозга, микроциркуляции языка и биохимических параметров сыворотки крови.

Впервые разработана компьютерная экспертная система выбора регионально-интегративной терапии синдрома «пылающего рта» и оценки ее эффективности, позволяющая прогнозировать эффективность регионально-интегративной терапии по выбранному варианту лечения с учетом таких факторов как возраст, длительность заболевания, лечебный эффект от ранее проведенной терапии или его отсутствие.

Впервые разработан алгоритм ведения больного с СПР, основанный на последовательном изучении клинической картины, сборе анамнеза, выявлении предикторов и использовании экспертной системы выбора методик исследования, постановке предварительного диагноза СПР с последующим уточнением его после обследования у врачей других специальностей и постановке окончательного патогенетического диагноза и составлении при помощи экспертной системы выбора метода лечения обоснованного плана регионально-интегративной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе исследования разработана концепция динамических соотношений патогенеза и саногенеза синдрома «пылающего рта», обоснованы патогенетические аспекты хронизации боли при данной патологии, что позволяет проводить эффективное лечение с учетом воздействия на основные патогенетические звенья.

Использование комплексной методики диагностики СПР, основанной на клинических и функциональных методах обследования, изучении психоэмоционального состояния, оценке вегетативной нервной системы, состояния мозгового кровообращения и патофизиологических процессов в области шейного отдела позвоночника, инфракрасной термометрии языка, а также экспертной системы определения методик исследования позволяет повысить эффективность диагностики этого заболевания.

Выявленные в результате обследования больных изменения стоматологического и неврологического статуса, вегетативные нарушения, нейропсихологические, нейрофизиологические, биохимические изменения позволяют выбрать метод лечения с учетом комплексного междисциплинарного подхода.

Использование инфракрасной термометрии языка позволяет оценить состояние микроциркуляции на основании выявления температурного градиента и термоасимметрии и применить данный метод для диагностики и оценки эффективности проведенного лечения.

Разработанная с использованием комплексного обследования больных регионально-интегративная терапия СПР способствует существенному повышению

эффективности лечения больных с данной патологией и улучшению их качества жизни.

Использование разработанной компьютерной экспертной системы выбора регионально-интегративной терапии СПР и прогнозирования ее эффективности позволяет составить индивидуальный план лечения.

Использование разработанного нами алгоритма ведения больного с СПР повышает эффективность обследования, диагностики и лечения заболевания.

Полученные нами данные о патогенезе и эффективности регионально-интегративной терапии СПР явились основой для выделения нового направления – стоматологологии как науки, занимающейся лечением хронической боли в орофациальной области.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена согласно принципам и правилам доказательной медицины. Типы исследований – когортное одноцентровое клиническое исследование, исследование случай-контроль и экспериментальное исследование на животных. В работе использовались следующие методы исследования: экспериментальные (изучение микроциркуляции в области кончика языка крыс, морфологическое исследование эпителия слизистой оболочки рта кроликов, трансмиссионная электронная микроскопия слизистой оболочки языка крыс, оценка показателей окислительного стресса в гомогенатах тканей сердца, головного мозга и языка крыс), клинико-эпидемиологическое исследование с использованием данных по обращаемости, клинико-стоматологические методы (выявление жалоб, сбор анамнеза, осмотр полости рта, изучение стоматологического статуса), клинико-неврологические методы исследования (оценка неврологического статуса, двигательной, рефлекторной сферы и чувствительности), оценка состояния вегетативной нервной системы (тестирование по методике А.М. Вейна, исследование глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера и индекса Кердо), оценка уровня боли, клинико-инструментальные методы исследования (определение кислотности ротовой жидкости, определение величины микротоков, определение летучих сернистых соединений в выдыхаемом воздухе, метод лазерной доплеровской флоуметрии и инфракрасной термометрии и термографии, нейропсихологические методы (оценка тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, оценка уровня тревоги по личностной шкале тревоги J.Teulog в модификации Т.А. Немчина, оценка уровня тревоги по опроснику депрессии А.Т. Бека), нейрофизиологические методы исследования (электроэнцефалография, глобальная электромиография, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи), магнитно-резонансная

томография (МРТ), лабораторные методы исследования (оценка состояния окислительного стресса сыворотки крови, оценка микробной адгезии съемных протезов), оценка сухости полости рта, оценка качества жизни, определение диагностической ценности предикторов СПР. Экспериментальный и клинический этапы исследования соответствует плану, одобренному Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 8 от 18 сентября 2017 г.). Статистическая обработка результатов исследования при условии нормального распределений значений признака проводилась с использованием пакета компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016, если распределение значений признака отличалось от нормального, расчет проводился в программной среде R. Объект изучения – больные с СПР в возрасте от 25 до 82 лет, экспериментальные животные. Предмет исследования – синдром «пылающего рта» и его экспериментальная модель.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Система комплексного обследования больных с СПР, основанная на использовании данных клинического, инструментального и лабораторных методов исследования, позволяет детально изучить нарушения стоматологического и неврологического статуса, микроциркуляции в тканях языка, психоэмоционального состояния, мозгового кровообращения, биоэлектрической активности головного мозга, изменений в области шейного отдела позвоночника, биохимических показателей окислительного стресса сыворотки крови и способствует уточнению патогенеза этого заболевания.
2. Разработанная система регионально-интегративной терапии с включением озонотерапии, фотонейромодуляции благоприятно влияет на состояние биоэлектрической активности головного мозга и мозгового кровообращения, показатели окислительного стресса, улучшает микроциркуляцию тканей полости рта, восстанавливает психоэмоциональное состояние и снижает уровень болевых ощущений у больных с СПР.
3. Разработанные экспертные системы выбора методик исследования, выбора и прогнозирования результатов регионально-интегративной терапии позволяют определить индивидуальный комплекс диагностических и лечебных мероприятий при СПР.

Степень достоверности

В исследовании приняло участие достаточное количество больных (378 человек) и экспериментальных животных (10 кроликов и 120 крыс). Степень

достоверности подтверждается наличием основных групп, группы сравнения и контрольной группы, а также современными методами исследования и статистической обработки полученных результатов. Научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации следуют из результатов клинико-экспериментального исследования, которые наглядно представлены в рисунках и таблицах. Достоверность полученных результатов подтверждается статистически.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета, кафедры стоматологии Кировского государственного медицинского университета, кафедры стоматологии с курсом челюстно-лицевой хирургии Института ФСБ России (г. Нижнего Новгорода), в клиническую практику стоматологической поликлиники Приволжского исследовательского медицинского университета, Нижегородского филиала №2 ГАУЗ НО «ОСП», ООО «Имидж лаб», ООО «Доктор дент+» г. Н. Новгорода, ООО «Мед-НН» г. Кстово, в клиническую практику стоматологической клиники «Стоматология 32 ЗДОРОВЫХ» (г. Рязань).

Апробация диссертации

Основные положения диссертации представлены и обсуждались на 72 Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики (Запорожье, 19 апреля 2012 г.), на международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 1 июня 2014 г.), на II международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 10 февраля 2015 г.), II международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины» (Екатеринбург, 12 марта 2015 г.), II международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 8 июня 2015 г.), II международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» (Челябинск, 6 июля 2015 г.), II международной научно-практической конференции «Информационные технологии в медицине и фармакологии» (Ростов-на-Дону, 10 августа 2015 г.), II международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (г. Волгоград, 10 октября 2010 г.), II международной научно-практической конференции «Проблемы медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 10 ноября 2015 г.), II международной научно-практической конференции «Перспективы развития

современной медицины» (г. Воронеж, 8 декабря 2015 г.), на III международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 10 февраля 2016 г.), на заседании общества неврологов (Нижний Новгород, 11 февраля 2016 г.), в научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 16 марта 2016 г.), III международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине» (г. Самара, 11 апреля 2016 г.), III международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 11 июня 2016 г.), на IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с инфекционными заболеваниями и травмами» (г. Иваново, 28 ноября 2016 г.), в научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Нижний Новгород, 16 марта 2017 г.), международной научно-практической конференции «Озон и другие газы в биологии и терапии» (Грузия, г. Тбилиси, 27 мая 2017 г.), на международном конгрессе FDI World Dental Congress (Испания, г. Мадрид, 31 августа 2017 г.), в научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21 марта 2018 г.), на совместном заседании кафедр стоматологического факультета и стоматологии ФДПО 17.09.2018 г. (протокол № 3), на расширенном заседании кафедр стоматологического факультета ФГБОУ ВО «ТГМУ» МЗ РФ (11.12.2018 г.).

Личный вклад

Автором лично проведено комплексное стоматологическое и инструментальное обследование 378 больных с СПР, лечение и диспансерное наблюдение 240 больных, анкетирование исследуемых лиц, забор крови, изучение 32290 медицинских карт стоматологического больного (форма № 043/у) и историй болезни пациентов неврологического отделения НОКБ им. Н.А. Семашко, морфологическое исследование эпителия ротовой полости у 10 кроликов, трансмиссионная электронная микроскопия слизистой оболочки языка и исследование микроциркуляции в области кончика языка у 120 беспородных крыс. При участии автора были проведены нейрофизиологические исследования 180 больных до и после лечения и 30 пациентов контрольной группы, биохимические исследования сыворотки крови 180 больных СПР и 30 пациентов контрольной группы и гомогенатов тканей 120 лабораторных животных, статистическая обработка результатов исследования, разработка регрессионной модели определения диагностической ценности предикторов СПР и создание компьютерных экспертных систем.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 24 работы в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, глава в учебном пособии и монография.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 353 источника, в том числе 177 отечественных и 176 зарубежных авторов, и 12 приложений. Диссертация изложена на 381 странице машинописного текста, из них 31 страницу составляет список литературы, 61 страницу – приложения, содержит 137 таблиц и 115 рисунков.

2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы исследования и терапии

Научное исследование, посвященное разработке и внедрению регионально-интегративной терапии синдрома «пылающего рта», для достижения поставленной цели было разделено на следующие этапы:

1 этап. Экспериментальное изучение характера воздействия широкополосного красного света на состояние микроциркуляции в кончике языка, структуру тканей слизистой оболочки рта и языка, на состояние показателей окислительного стресса в тканях головного мозга и языка лабораторных животных.

2 этап. Ретроспективное описательно-оценочное выборочное научно-эпидемиологическое исследование с целью определения распространенности СПР на основе ретроспективного анализа медицинских карт стоматологического больного (форма № 043/у) пациентов с диагнозом синдром «пылающего рта», первично обратившихся в стоматологическую поликлинику Приволжского исследовательского медицинского университета за период с 2012 по 2017 гг.

3 этап. Комплексное клинико-стоматологическое обследование 378 больных с СПР, проведение профессиональной гигиены полости рта, обучение рациональной гигиене полости рта и языка с оценкой результатов галиметрии и микробной адгезии частичных и полных съемных протезов, проведение санации полости рта, рационального протезирования, назначение лечения сопутствующей соматической патологии у врача соответствующего профиля.

4 этап. Деление больных с СПР (180 человек), которые прошли лечение сопутствующей соматической патологии у профильных специалистов, на группы, оценка неврологического статуса и состояния шейного отдела позвоночника врачом-неврологом, а также оценка уровня боли, проведение клинико-инструментальных,

нейропсихологических, нейрофизиологических и лабораторных методов исследования, оценка качества жизни у исследуемых больных и пациентов контрольной группы.

5 этап. Изучение динамики уровня боли, результатов клинико-инструментальных, нейропсихологических, нейрофизиологических и лабораторных методов исследования, а также качества жизни у больных с СПР после проведенной регионально-интегративной терапии.

6 этап. Определение диагностической ценности предикторов СПР, разработка компьютерных экспертных систем выбора методик исследования, выбора регионально-интегративной терапии СПР и оценки ее эффективности, а также алгоритма ведения больного с СПР.

Экспериментальная часть работы была выполнена на 10 кроликах (шиншиллы, 5 самцов и 5 самок) и 120 белых крысах-самцах линии Wistar в виварии центральной научно-исследовательской лаборатории Приволжского исследовательского медицинского университета. На проведение исследования было получено разрешение локального Этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол №8 от 18.09.2017). Условия содержания животных были одинаковыми, питание осуществлялось по нормам приказа № 1179 от 10 октября 1983г. «Об утверждении нормативов затрат для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».

Критериями включения в экспериментальное исследование были: масса тела кроликов в начале исследования – 4,5-5 кг, крыс – 200-270 г., возраст на начало исследования – 3-4 месяца. Критериями исключения из исследования были больные животные и животные с поврежденным кожным покровом.

Экспериментальная часть работы с кроликами в опытной группе (5 кроликов) включала моделирование ишемии (как важного патогенетического аспекта патологии) внутрибрюшинным введением 0,1% раствора адреналина (0,1 мл/кг), а затем воздействие широкополосным красным светом транскраниально, в области шейно-воротниковой зоны и в области полости рта ежедневно с облучением каждой области по 2-3 минуты в течение 20 дней. Для облучения использовались светодиоды, дающие свет с длиной волны в центре спектра 660 нм. Контрольную группу составили 5 кроликов, у которых моделировалась ложная ишемия путем введения физиологического раствора. Эвтаназию осуществляли под эфирным наркозом методом воздушной эмболии с последующим морфогистологическим исследованием эпителия ротовой полости.

Экспериментальная часть работы с крысами включала моделирование ишемии миокарда. Животные были разделены на три группы: контрольную, опытную и группу сравнения по 40 крыс в каждой. Крысам опытной группы и группы сравнения моделировалась ишемическая болезнь сердца (Гаман Д.В. с соавт., 2011). В течение 7 дней этим животным подкожно вводили 0,2 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона ацетата. Затем в опытной группе проводили воздействие широкополосным красным светом транскраниально и в области полости рта (языка) ежедневно с облучением каждой области по 2-3 минуты, в течение 14 дней, а в группе сравнения проводилось ложное облучение.

Крысам контрольной и опытной групп до и после воздействия широкополосным красным светом проводили измерение микроциркуляции в области кончика языка с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. После указанных процедур эвтаназию осуществляли под эфирным наркозом, животных выводили из эксперимента методом декапитации. Затем были проведены биохимические исследования с целью изучения показателей окислительного стресса в гомогенатах тканей сердца, головного мозга и языка и изучение с помощью трансмиссионной электронной микроскопии ультраструктуры эпителия слизистой оболочки вентральной поверхности языка в области грибовидных сосочков.

В основу клинической части работы положено комплексное стоматологическое и неврологическое обследование 378 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 82 лет с диагнозом синдром «пылающего рта», которые находились на лечении и диспансерном наблюдении в стоматологической поликлинике Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) и НОКБ им. Семашко в период с 2012 по 2017 гг. Для диагностики заболевания мы использовали международную классификацию болезней МКБ-10 (1997).

Основной контингент составили лица женского пола – 78% больных. Лица мужского пола составили 22% обследованных. Средний возраст больных составил $47,5 \pm 3,42$ года. Характер распределения больных по полу и возрасту представлен в табл. 1.

Из 378 больных после клиничко-стоматологического обследования и лечения сопутствующей соматической патологии у врачей соответствующего профиля были отобраны 180 больных, которые дали согласие на лечение и проведение клинических, функциональных и лабораторных исследований.

Распределение больных с СПР по полу и возрасту

Пол	Всего (чел.)		Возраст					
	(абс.)	(%)	21-30 (%)	31-40 (%)	41-50 (%)	51-60 (%)	61-70 (%)	71-80 (%)
Женщины	296	78	6 (1,6%)	39 (10,3%)	126 (33,3%)	54 (14,3%)	53 (14%)	18 (4,8%)
Мужчины	82	22	–	6 (1,6%)	37 (9,8%)	28 (7,4%)	8 (2,1%)	3 (0,8%)
Всего	378	100	6 (1,6%)	45 (11,9%)	163 (43,1%)	82 (21,7%)	61 (16,1%)	21 (5,6%)

В зависимости от применяемых методов лечения эти больные были разделены на три группы:

- 1 группа (60 человек), где назначали медикаментозную терапию с включением тенотена (или по показаниям дулоксетина канон), мильгаммы, актовегина и проводили местное вибрационное воздействие на болевые точки языка.

- 2 группа (60 человек), где назначали медикаментозную терапию с включением тенотена (или по показаниям дулоксетина канон), мильгаммы, актовегина, местное вибрационное воздействие на болевые точки языка. После медикаментозного лечения и местного вибрационного воздействия в схему включали внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, подкожное введение озон-кислородной смеси и подслизистое введение в проекции болевых точек языка.

- 3 группа (60 человек), где назначали медикаментозную терапию с включением тенотена (или по показаниям дулоксетина канон), мильгаммы, актовегина, местное вибрационное воздействие на болевые точки языка. После медикаментозного лечения и местного вибрационного воздействия в схему лечения больных этой группы включали фотонейромодуляцию транскраниально, в области шейно-воротниковой зоны и местное воздействие ШКС в области болевых точек языка.

Все группы больных были сопоставимыми по возрасту, половому составу, анамнестическим данным, жалобам при первичном обращении, исходным значениям стоматологического статуса, уровня тревоги и депрессии.

Контрольную группу составили 30 человек в возрасте $42 \pm 3,5$ лет без сопутствующей соматической патологии (полость рта санирована, в индексе КПУ преобладает константа П).

На участие в исследовании и прием лекарственных препаратов, применение физиотерапевтических методов в схеме комплексного этиопатогенетического лечения СПР было получено информированное согласие самих испытуемых и разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол №8 от 18.09.2017).

Критерии включения в исследование: жалобы на боли и чувство жжения, локализующиеся в области кончика и боковых поверхностей языка, в области твердого неба, десен, в области задней стенки глотки, которые уменьшаются или проходят во время приема пищи.

Критерии не включения в исследование: тяжелая общесоматическая патология, наличие нерациональных ортопедических конструкций, конструкций из разнородных металлов, наличие частичных и полных съемных конструкций, сопутствующие заболевания слизистой оболочки рта, нестабильный психоэмоциональный статус.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от лечения и участия в исследовании.

Экспериментальные методы исследования.

Исследование микроциркуляции в области кончика языка у экспериментальных животных проводили с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Гистологическое исследование проводили на тканях слизистой оболочки рта, взятых у кроликов после облучения широкополосным красным светом. Материал фиксировался в 10% забуференном растворе формалина в течение 24 часов, затем проводили заливку в парафин с последующей монтировкой парафиновых блоков. С блоков на микротоме Leica 450 изготавливали срезы ткани толщиной 15-20 мкм с последующим депарафинированием в батарее спиртов возрастающей концентрации. Срезы помещали на предметное стекло, окрашивали гематоксилин-эозином по методике Ван-Гизон (Сапожников А.Г., Доросевич А.Е., 2000) с заключением под покровное стекло. Для компьютерного анализа гистологических препаратов использовали систему анализа изображений, состоящую из микроскопа Leica DM 1000 (Германия) с встроенной цифровой камерой ICC 50E с последующей визуализацией на экране монитора компьютера.

Трансмиссионную электронную микроскопию слизистой оболочки языка крыс выполняли по стандартной методике: фиксация в 2,5% растворе глutarового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором четырёхоксида осмия, обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации и заливкой в смесь эпоксидных смол аралдита и эпона (Бисерова Н.М., 2013). Ультратомию для получения полутонких и ультратонких срезов проводили на ультрамикротоме UC7

Leica Microsystems (Германия). Затем срезы помещались на сетки и окрашивались спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца по Рейнольдцу. Полученные срезы просматривались на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI, США) и фотографировались с помощью видеокамеры MegaViewIII.

Биохимические методы исследования для анализа показателей окислительного стресса включали определение общей антиокислительной активности гомогенатов тканей сердца, головного мозга и языка биохемилюминесцентным методом (Кузьмина Е.И. с соавт., 1983), определение содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) в гомогенатах тканей сердца, головного мозга и языка по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989) с оценкой направленности процесса перекисного окисления по коэффициенту окисления (Е.А. Дурново с соавт., 2006) и определение степени окислительной модификации белка по уровню карбонильных производных по методике Е.Е. Дубининой с соавт. (1995).

Клинико-эпидемиологические методы исследования. С целью определения распространенности СПР изучали медицинские карты стоматологического большого МКСБ (форма № 043/у) пациентов с диагнозом синдром «пылающего рта», первично обратившихся в стоматологическую поликлинику ПИМУ за период с 2012 по 2017 гг. Статистическая и логическая обработка результатов проводилась с использованием программы EpiInfo 3.1.6.

Клинико-стоматологическое обследование включало выявление жалоб пациента, тщательный сбор анамнеза, осмотр полости рта. При сборе анамнеза выявляли время появления жалоб, причины их возникновения по мнению больного, тактику и эффективность проведенного ранее лечения. Также учитывали влияние местных (экзогенных) факторов риска, системных (эндогенных) факторов риска, а именно, сопутствующей соматической патологии, а также психогенных факторов (длительное пребывание в состоянии нервно-психического напряжения, перенесенные стрессовые ситуации) на развитие СПР.

При осмотре определяли состояние слизистой оболочки полости рта и языка, цвет, степень увлажненности, состояние несъемных и съемных ортопедических конструкций, местные экзогенные факторы риска: острые края зубов, отложения зубного камня, нерациональные протезы, явление гальванизма, аллергические реакции на протезы из акриловой пластмассы, снижение межальвеолярного расстояния, полная или частичная потеря зубов, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, парафункции.

Исследование стоматологического статуса включало определение интенсивности кариеса зубов (КПУ), оценку повышенной чувствительности твердых тканей зубов с использованием индексов распространенности и интенсивности гиперестезии зубов (Шторина Г.Б., 1986), уровня гигиены полости рта по упрощенному индексу гигиены Грин-Вермиллиона (ОHI-S, J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964) и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА, Parma C., 1960).

Клинико-неврологические методы исследования

Для оценки неврологического статуса совместно с врачом-неврологом определяли состояние черепно-мозговых нервов по стандартной методике, двигательной сферы (по результатам пальцевого, пяточно-коленного проб и позы Ромберга), рефлекторной сферы (оценка сухожильных и периостальных рефлексов), чувствительности (исследование стереогностического чувства по модифицированной нами методике Э.Г. Борисовой (2014)). Для оценки вегетативного статуса проводили тестирование по методике А.М. Вейна (2003) с использованием опросника и исследование глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера и индекса Кердо.

Оценку уровня боли проводили по вербальной описательной шкале оценки боли – Verbal Descriptor Scale (Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E. et al., 1990).

Клинико-инструментальные методы исследования

Для определения кислотности ротовой жидкости использовали индикаторные полоски («Дельта Хим-Тэк», Россия).

Определение величины микротоков проводили с помощью мультиметра у пациентов при наличии в полости рта штампованно-паянных ортопедических конструкций либо конструкций с включениями металла.

Для определения летучих сернистых соединений в выдыхаемом воздухе пациентам с СПР проводилось исходное исследование на галиметре и повторное измерение на галиметре после профессиональной гигиены и через 1 месяц после контролируемой чистки зубов с применением зубной пасты и ополаскивателя President defence с применением прибора HALIMETER (Interscan corporation), USA.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии применяли с целью оценки состояния капиллярного кровотока в языке. Использовали лазерный анализатор скорости поверхностного капиллярного кровотока «ЛИАКК - 01» (НПП «ЛАЗМА», Россия), анализ проводили по данным среднего арифметического значения М.

С помощью метода инфракрасной термометрии измеряли температуру в области кончика языка, боковых поверхностей языка симметрично справа и слева, в области центральной части языка с определением градиента температур (у больных с СПР – разницы между температурой в центре и температурой в болевых точках, у

пациентов контрольной группы - максимальную разницу между температурой в центре языка и каждой точке) с помощью инфракрасного термометра «СЕМ-Thermo Diagnostics», для построения термограмм использовали программу «СЕМ ТЕРМОИМИДЖ БИО».

Нейропсихологические методы исследования включали оценку тревоги и депрессии у больных СПР с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), A.S. Zigmond, R. P. Snaith, 1983). Для углубленной диагностики использовали личностную шкалу тревоги J. Teylor (1955) в модификации Т.А. Немчина (1966) и опросник депрессии А.Т. Бека (1961).

Нейрофизиологические методы исследования включали проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), глобальной электромиографии (ЭМГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) артерий головного мозга и шеи.

ЭЭГ проводилась с использованием аппарата Нейрон-спектр 2 (Нейрософт, Россия). Запись осуществляли с 16 отведений, расположенных в симметричных точках правого и левого полушарий головного мозга от лобно-полюсных (Fp1-Fp2), лобных (F3-F4), центральных (C3-C4), теменных (P3-P4), затылочных (O1-O2), передне-височных (F7-F8), средне-височных (T3-T4), задне-височных (T5-T6) отведений. ЭМГ проводили с применением аппарата «Нейро-МВП-4» (Нейрософт, Россия) с изучением биоэлектрической активности жевательных мышц справа и слева. Для УЗДГ-исследования применяли аппарат Ангиодин (Биосс, Россия), а для УЗИ-визуализации – аппарат GE VividE (General electric, США), и учитывали основные характеристики кровотока: S (скорость во время систолы), PI (индекс пульсации), RI (индекс Пурсело).

Для оценки изменений шейного отдела позвоночника проводили МРТ шейного отдела позвоночника 127 больным с СПР (на приборе MRI «SIGNA TNFIMTI 1.5 THiSPEED PLUS» GENERAL ELECTRIC, с напряжением магнитного поля 1,5 Тл) и рассчитывали индекс расстройств шейного отдела позвоночника Neck Disability Index (NDI) по H. Vernon, S. Mior (1991).

Лабораторные методы исследования

Для анализа показателей окислительного стресса определяли общую антиокислительную активность сыворотки крови биохемиллюминесцентным методом (Е.И. Кузьмина, А.С. Нелюбин, М.К. Щенникова, 1983) и содержание продуктов ПОЛ (ДК, ТК и ОШ) по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989) с оценкой направленности процесса перекисного окисления по коэффициенту окисления (Е.А. Дурново с соавт., 2006).

Микробную адгезию съёмных протезов при частичной и полной потере зубов у пациентов с СПР оценивали до и после проведения гигиены ортопедических конструкций с применением щетки и пасты «Detartrine» (Septodont) и активации в ультразвуковой ванне с растворенной воде таблеткой Corega tabs в течение 15 минут в 1 группе (30 протезов) и активации водой в течение 15 минут во 2 группе (30 протезов). Забор материала для микробиологического исследования выполняли путем смыва с наружной и внутренней поверхности протеза. Качественное изучение микрофлоры протезной биопленки проводили с использованием техники аэробного и анаэробного культивирования при температуре 37°C. Для количественной оценки микроорганизмов брали смыв с поверхности протеза смоченным в физиологическом растворе тампоном и помещали его в пробирку с 5 мл физиологического раствора, встряхивали и делали посев по методу Голда на твердые питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Эндо и среду Сабуро, инкубировали в течение суток при 37°C. На вторые сутки чашки просматривали и подсчитывали каждый вид микроорганизма. Антимикробную эффективность обработки протезов определяли по отсутствию видимого роста микроорганизмов на питательных средах в смывах с поверхности протеза после очищения поверхности и обработки протеза.

Оценка сухости полости рта у пациентов с СПР проводилась по методике А.И. Крюкова с соавт. (2014).

Для оценки качества жизни использовали анкету, составленную на основе опросника качества жизни института неврологии РАМН, опросника качества жизни, разработанного на кафедре стоматологии общей практики МГМСУ и кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии НижГМА (Е.Н. Жулев, А.А. Александров, 2013) с нашими дополнениями.

Методика определения диагностической ценности предикторов СПР включала гистический многофакторный регрессионный анализ, с помощью которого мы определяли влияние таких факторов, как возраст, пол, профессиональная деятельность и наличие сопутствующей соматической патологии на риск развития СПР. Объектами исследования являлись больные, первично обратившиеся за медицинской помощью с 2013 по 2017 гг. как с клиническими признаками СПР, так и без таковых. Материалом для исследования служили 417 медицинских карт стоматологического больного (форма № 043/у). Статистический анализ данных проводился с использованием SPSS 24 и программного обеспечения с открытым кодом «R» (R Core Team).

Всем больным с СПР было проведено комплексное, индивидуализированное, этиопатогенетическое лечение:

- 1) Профессиональная гигиена полости рта с применением ультразвукового скейлера, по показаниям воздушно-абразивной системы и полирование поверхности зубов пастой «Cleanic» (Kerr).
- 2) Обучение рациональной гигиене полости рта и языка с назначением при выраженном галитозе – зубной пасты President defence вместе с одноименным ополаскивателем полости рта, а при сухости в полости рта – спрея Dentaïd Xeros.
- 3) Санация полости рта.
- 4) Избирательное пришлифовывание зубов по показаниям.
- 5) Консультация врача-ортопеда с целью оценки имеющихся в полости рта конструкций, в частности протезов из разнородных металлов, рационального протезирования.
- 6) Консультация, лечение и динамическое наблюдение у врача невролога или врача соответствующего профиля при наличии сопутствующей соматической патологии.
- 7) Общее лечение назначали совместно с врачом-неврологом:

- Согласно проведенному анкетированию по шкале HADS, шкале тревоги J. Teylor в модификации Т.А. Немчина, шкале Бека в зависимости от выраженности тревоги или депрессии назначались противотревожные препараты или антидепрессанты. При преобладании тревоги назначали анксиолитик тенотен (Материа Медика Холдинг НПФ ООО, регистрационный номер ЛС-000542) по 1 таблетке 3 раза в день, 2 недели; далее по 1 таблетке 2 раза в день, 2 недели; затем по 1 таблетке 1 раз в день, 2 недели, 2-3 курса лечения в год. При уровне депрессии выше 20 баллов по шкале Бека совместно с врачом-неврологом назначали ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», регистрационный номер ЛП-002148) по 30-120 мг в сутки (дозировка определялась врачом-неврологом индивидуально для каждого больного).

- Мильгамма (Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ, регистрационный номер П №012551/02), по 2 мл внутримышечно, через день, 10 инъекций на курс лечения.

- Актовегин (ООО «Такеда Фармасьютикалс», регистрационный номер ЛС-001323) по 10 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора, 5 инъекций на курс лечения.

8) Местное вибрационное воздействие на болевые точки языка. С этой целью использовали электрическую зубную щетку «Oral-B Triumph 5000» с модифицированной насадкой: на головку насадки вместо щетинок щетки устанавливали шарик диаметром 1,5*1,5 см. Воздействие осуществляли в области болевых точек языка модифицированной насадкой в течение 10 минут. Курс лечения составлял 14 дней.

Всем больным при отсутствии противопоказаний рекомендовали регулярную лечебную гимнастику, профессиональный массаж головы, шеи, спины, №20, 2-3 раза в год, регулярный ежедневный самомассаж головы, шейного отдела позвоночника и спины.

В 1 группе назначали медикаментозную терапию и местное вибрационное воздействие.

Во 2 группе после медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия в схему включали внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора (озонатор «Медозонс БМ-03»). Доза озона в изотоническом растворе хлорида натрия 350 мг. Также пациентам проводили подкожное введение озono-кислородной смеси с концентрацией озона – 2500 мкг/л в области шейно-воротниковой зоны и подслизистое введение в проекции болевых точек языка. Курс состоял из 10 процедур, проводимых через день.

При отборе пациентов на лечение учитывались основные противопоказания к назначению озонотерапии: геморрагический инсульт, нарушения свертываемости крови, тромбоцитопении, гипертиреоз, острый панкреатит.

В 3 группе после медикаментозного лечения и местного вибрационного воздействия проводили фотонейромодуляцию – воздействие широкополосным красным светом с применением излучателя прибора АФС-К660 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09189 от 31.07.2015, ООО «Полироник», Россия) с длиной волны в центре спектра 660 нм, интенсивностью 200 мВт/см² транскраниально в течение 9 минут, в области шейно-воротниковой зоны 3 минуты и в проекции болевых точек языка по 3 минуты, ежедневно, 15 минут суммарно, курс лечения составлял 20 дней.

При отборе пациентов на лечение учитывались основные противопоказания к назначению фотонейромодуляции: гипертоническая болезнь II и III степени, светочувствительность, предраковые и раковые заболевания.

На основе проведенных исследований нами были разработаны компьютерные экспертные системы выбора методик исследования при СПР и выбора регионально-интегративной терапии СПР и оценки ее эффективности.

Статистическая обработка результатов исследования при условии нормального распределений значений признака проводилась с использованием пакета компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016 в операционной системе Windows 10. Сравнение средних значений двух выборок производилось с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$. Если распределение значений признака отличалось от нормального, для сравнения

нескольких независимых выборок (пациентов из контрольной группы, 1, 2, 3 групп или независимых групп экспериментальных животных) применялся Н-критерий Краскела-Уоллиса, для попарного сравнения всех групп до и после лечения использовали W-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Различия между двумя зависимыми выборками (до и после лечения в одной группе) оценивали по V-критерию Манна-Уитни, между тремя выборками (до, после лечения и через 6 месяцев после лечения в одной группе) – по критерию Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При расчете критического уровня значимости при сравнении трех и более зависимых выборок была введена поправка Бонферрони для учета множественных сравнений. Для сравнения групп пациентов по номинальному признаку (норма, не норма) мы использовали критерий хи-квадрат. Расчет проводился в программной среде R, предназначенной для статистической обработки данных и работы с графикой.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования гомогенатов тканей сердца, мозга и языка экспериментальных животных контрольной группы и группы сравнения показали, что при моделировании ишемической болезни сердца наблюдается усиление окислительных процессов, как в тканях сердца, так и тканях головного мозга и языка, а следовательно, наблюдается ишемия мозга и нарушение микроциркуляции в тканях языка, подтвержденное результатами лазерной доплеровской флоуметрии, что позволило нам создать экспериментальную модель синдрома «пылающего рта» у лабораторных животных.

Результаты применения ЛДФ в эксперименте показали, что на фоне воздействия ШКС наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение микроциркуляции в тканях языка экспериментальных животных.

Проведенный нами анализ структурных изменений слизистой оболочки рта после воздействия ШКС демонстрирует отсутствие тяжелых, необратимых изменений эпителия, подслизистого слоя и его компонентов, слабую выраженность и обратимость расстройств кровообращения в тканях, что коррелирует с данными электронно-микроскопического исследования эпителия слизистой оболочки языка.

Результаты проведенного биохимического исследования гомогенатов тканей головного мозга и языка позволили сделать вывод о том, что после воздействия ШКС показатели окислительного стресса в гомогенатах тканей головного мозга и языка у экспериментальных животных опытной группы отличались от аналогичных показателей в группе сравнения: в гомогенатах тканей головного мозга статистически достоверно ($p < 0,00833$) уменьшились показатели S, I_{\max} , ДК, ТК и ОШ, достоверно увеличился K_0 ($p < 0,00833$), в гомогенатах тканей языка

статистически достоверно ($p < 0,00833$) уменьшились показатели S , I_{\max} и ДК, в гомогенатах тканей головного мозга и языка статистически достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась оптическая плотность динитрофенилгидразонов при длинах волн 356, 363, 370, 430 и 530 нм по сравнению и теми же показателями группы сравнения, что говорит о снижении интенсивности окислительных процессов под действием ШКС.

Результаты клинико-эпидемиологического исследования показали, что зашестилетний период наблюдения абсолютное количество пациентов с СПР возросло в 1,64 раза, что на наш взгляд, можно объяснить увеличением частоты стрессовых реакций, а также несвоевременно назначенным лечением или его отсутствием. Среднемноголетняя превалентность находилась на уровне 12,05 (95%ый ДИ 11,03-13,08) на 1000 обратившихся пациентов. При рассмотрении распределения случаев СПР в динамике отмечено, что частота выявления больных за период наблюдения достоверно возросла в 2,2 раза (критерий $t=3,5$). Многолетняя динамика распространенности СПР характеризовалась выраженной статистически значимой тенденцией к росту. Темп среднемноголетнего прироста был равным +12,9%. Помесячный анализ распределения случаев обращений за медицинской помощью по поводу СПР выявил максимальные показатели в весенне-осенний период. Результаты проведенного нами клинического обследования 378 пациентов с СПР показали, что это заболевание встречается преимущественно у женщин в возрасте 35-60 лет, при этом число женщин в 3,5 раза превышало долю пациентов мужского пола.

Больные предъявляли жалобы на боли и чувство жжения, локализующиеся в кончике языка (35% больных), на боковой поверхности языка (8,5%), в области кончика и боковой поверхности языка (6%), в области спинки, кончика и боковых поверхностей языка (6,5%), в области твердого неба (3,5%), в области десны верхней и нижней челюсти (2%), в области задней стенки глотки (2,5%), в области твердого неба и языка (6%), в области губ и языка (5,5%), в области губ, неба и языка (3%), в области губ, неба, языка и задней стенки глотки (1,5%), в области задней стенки глотки, языка и неба (4,5%), в области неба и глотки (3,5%), в области губ и неба (4%), в области десен и языка (5%), в области десен, языка и неба (3%). Болевые ощущения уменьшались или проходили во время приема пищи. 32% больных обратилось с жалобами на неэффективность проведенного ранее лечения в других стоматологических поликлиниках. При изучении жалоб пациентов выявлены сенестопатии, а именно: ощущение обложенности языка (8% больных), увеличения и отека языка (7% больных), тяжести в языке, чувство «усталости» языка (2%

больных), чувство «одеревенелости» (1% больных), чувство языка как инородного тела (5% больных), ощущения сдавления в глотке (4% больных), инородного тела в глотке (2% больных), ощущение «посыпания перцем» (12% больных).

При сборе анамнеза у 93% больных выявлены перенесенные стрессовые ситуации (психогенные факторы развития СПР), у 94% больных выявлены сопутствующие соматические заболевания, которые можно рассматривать как эндогенные факторы риска развития СПР. Среди сопутствующей соматической патологии выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (38% больных), гипертоническая болезнь (49%), нейроциркуляторная дистония (51%), дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (87%). Среди больных - 48% пациенток на стадии предклимактерического и климактерического периода. Длительность заболевания составила от 1 месяца до 12 лет. Появление жалоб 204 больных (54%) связывали с перенесенными стрессовыми ситуациями, психоэмоциональными перенапряжениями, 148 больных (39%) – с проведенным ранее протезированием, 53 больных (14%) – с сопутствующим заболеванием, 6 больных (1,5%) – с перенесенным вирусным заболеванием или рецидивом герпеса, 7 больных (1,8%) связывали появление болевых ощущений в языке в связи с болезнью или смертью родственников по поводу рака языка или слизистой оболочки рта. При выявлении жалоб установлена канцерофобия у 88% больных.

При осмотре полости мы выявили ряд местных факторов риска - раздражение слизистой оболочки полости рта острыми краями зубов (37% больных), отложения зубного камня (32%), нерациональные конструкции протезов (63%), явления гальванизма (19%), аллергические реакции на протезы из акриловой пластмассы (5%), снижение межальвеолярного расстояния у больных с повышенной стираемостью зубов (46%), полную или частичную потерю зубов (67%), дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (28%), парафункции жевательных мышц (11%).

У 93% обследованных больных выявлен пародонтоз, что свидетельствует о дистрофическом процессе в тканях пародонта. Явления хронического локализованного катарального гингивита и хронического локализованного пародонтита встречались реже, как правило, в сочетании с местными травмирующими факторами. При осмотре нами отмечена бледность слизистой оболочки полости рта у подавляющего большинства больных.

У 86% больных не обнаружены патологические процессы и элементы поражения на слизистой оболочке рта. У 46 больных выявлены следующие заболевания: лейкоплакия (К 13.2) – плоская форма у 3 обследуемых, веррукозная форма – у 1, лишай красный плоский папулезный (L 43.0) – у 5, сухая форма эксфолиативного хейлита (К 13.0) – у 1, гипертрофия сосочков языка (К 14.3) – у 4, десквамативный глоссит (географический язык, К 14.1) – у 32 больных. Как было указано выше, эти больные не включались в группы исследования.

При анализе структуры индекса КПУ до лечения СПР нами установлено, что константа «К» составляет 19% от его значения, константа «П» – 32%, константа «У» – 49%. При осмотре полости рта выявлены некариозные поражения твердых тканей зубов, у 31% больных отмечена гиперестезия твердых тканей зубов. Среднее значение индекса ИРГЗ 47%, что свидетельствует о генерализованной форме гиперестезии зубов, исходное среднее значение ИИГЗ 2,1 балла, что говорит о гиперестезии II степени. При первичном осмотре полости рта отмечался плохой уровень гигиены полости рта ($3,2 \pm 0,14$ балла), что достоверно ($p < 0,001$) выше аналогичного значения индекса в контрольной группе ($1,2 \pm 0,03$ балла), а впервые проведенная нами оценка содержания летучих сернистых соединений в выдыхаемом воздухе у больных с СПР свидетельствовала о наличии неприятного запаха изо рта (галитоза). Так, показания галиметра у больных с СПР $124 \pm 4,7$ ppb достоверно ($p < 0,001$) превышали показания в контрольной группе $57 \pm 4,3$ ppb. Также мы впервые провели оценку микробной адгезии съемных протезов у пациентов с СПР при частичной и полной потере зубов и выявили, что микробные биопленки с поверхности протезов представлены, в основном, ассоциациями факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов двух и более видов. При этом чаще в микробной биопленке выделялись грамположительные кокки *Enterococcus faecalis* и грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*: *Pantoea agglomerans*, *Citribacter diversus*, *E.coli*, которые не являются представителями нормальной микрофлоры полости рта и могут вызвать воспалительные изменения на слизистой оболочке полости рта, что в свою очередь может усугубить клиническое течение СПР. Удовлетворительный уровень гигиены полости рта и наличие галитоза обосновывают необходимость проведения профессиональной гигиены полости рта перед началом регионально-интегративной терапии, а у лиц с частичными и полными съемными протезами, как показали результаты нашего исследования, необходима гигиена съемных протезов путем

погружения в ультразвуковую ванну с растворенной в воде таблеткой Corega tabs в течение 15 минут и проведение тщательной гигиены, очистки и полировки протеза в профессиональных условиях один раз в шесть месяцев, а по истечении трехлетнего периода пользования протезом проводить его замену.

После проведенной профессиональной гигиены, обучения рациональной гигиене, санации достоверно ($p < 0,001$) снизился индекс гигиены ОНІ-S до $1,59 \pm 0,1$ балла, наблюдалась тенденция к снижению индекса РМА с $8,5 \pm 3,6\%$ до $6,8 \pm 3,2\%$, а применение десенситайзеров при гиперестезии твердых тканей зубов способствовало уменьшению ее распространенности и интенсивности у больных с СПР (после санации среднее значение ИРГЗ составило 22%, среднее значение ИИГЗ составило 1,4 балла). После проведения профессиональной гигиены у больных с СПР показания галиметра составили $34 \pm 3,8$ ppb, а через месяц – $59 \pm 5,4$ ppb, что достоверно ниже исходных показаний в данной группе ($p < 0,001$).

Проведенное совместно с врачом-неврологом клинико-неврологическое обследование больных с СПР показало наличие изменений неврологического статуса, а именно ослабление конвергенции и аккомодации у 68% больных, анизокорию у 4%, легкую дискоординацию при движении глазных яблок у 11% больных, горизонтальный нистагм 1 степени у 42% больных, анизорефлексию глоточного рефлекса у 8% больных, асимметрию носогубных складок у 18% больных, девиацию языка у 3% больных. У 14% больных мы отмечали нарушение вкусовой чувствительности с локализацией вкусовых парестезий в области кончика и передних двух третей языка.

При оценке состояния двигательной сферы отмечены явления гипералгезии в 82% случаев, что выражалось в общей двигательной реакции, у 87% больных пальценосовая и пяточно-коленная пробы были выполнены удовлетворительно, у 13% отмечено промахивание при выполнении данных проб, у 58% больных выявлена неустойчивость в позе Ромберга. Оценка рефлекторной сферы показала дистонию сухожильных и периостальных рефлексов у 67% больных, анизорефлексию сухожильных рефлексов у 49% больных, симптомы орального автоматизма, а именно назолабиальный рефлекс (рефлекс Аствацатурова) – у 43% больных, ладонно-подбородочный рефлекс (рефлекс Маринеску - Радовичи) – у 58% больных. При оценке чувствительности с помощью стереогнозии показатели количества правильных ответов у больных с СПР и пациентов контрольной группы различимы с

уровнем значимости $p < 0,05$, что свидетельствует о снижении чувствительности у больных с СПР по сравнению со здоровыми лицами.

Появление болей в полости рта при СПР связано с дисрегуляцией вегетативных центров, лабильностью вазомоторной системы, вызывающих изменения неврологического характера (Марулиди Р.Г. с соавт., 2001), поэтому с целью оценки вегетативного статуса нами впервые у больных с СПР было проведено тестирование по методике А.М. Вейна с использованием опросника и исследование глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера и индекса Кердо, по результатам которых выявлены признаки вегетативной дисфункции, а именно преобладание симпатикотонии, объясняющей выявленные у 68% больных с СПР жалобы на ощущение сухости в полости рта.

Проблема боли представляет актуальную медико-социальную проблему, поскольку болевой синдром способствует снижению качества жизни пациентов, что мы и выявили в нашем исследовании, а именно, при исходной оценке уровня боли у больных с СПР выявлен очень высокий уровень боли по вербальной описательной шкале оценки, а при изучении исходного качества жизни у больных с СПР нами выявлено, что больные не удовлетворены качеством жизни, общим состоянием здоровья и состоянием полости рта.

Все болевые расстройства подразделяются на острые и хронические. Острая боль сопровождается нарушением целостности тканей полости рта и представляет сенсорную реакцию с включением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов. Длительность острой боли обычно не превышает 3 месяца, что определяется временем восстановления поврежденных тканей (Кукушкин М.Л., 2004; Яхно Н.Н., 2005; Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., 2010).

Острая боль может перейти в хроническую, которая длится более 3 месяцев. Главным отличием острой боли от хронической являются качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Изучаемый нами синдром «пылающего рта» можно рассматривать как хроническую боль, а при существовании более трех месяцев – как отдельную нозологию (болезнь), формирование и поддержание которой зависят в большей степени от комплекса нейропсихологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия (Жулев Е.Н., Трошин В.Д., Тиунова Н.В., 2015).

Существует ряд предрасполагающих факторов развития заболевания. Так, в нейроонтогенезе можно выделить период, когда наблюдается манифестация СПР, чаще это совпадает с возрастом 40-50 лет, что у женщин соответствует климактерическому периоду. В данный критический период организм и нервная система оказываются в неустойчивом состоянии, подвергаясь более высокому риску развития СПР.

Вторым значимым моментом является состояние нейрореактивности и нейропластичности. Нейрореактивность характеризуется изменчивостью и индивидуальностью и зависит от непрерывно протекающих и динамичных фило- и нейроонтогенетических особенностей организма, рефлекторных, метаболических процессов, часто измененных сопутствующими соматическими заболеваниями. По данным проведенных нами клинко-нейрофизиологических исследований наиболее опасным возрастным периодом в плане возникновения СПР, как указывалось выше, является период 40-50 лет, связанный с дестабилизацией нервно-психической и нейроэндокринной реактивности организма. Изменение реактивности нервной системы под влиянием экзогенных и эндогенных факторов риска, перенесенных стрессовых ситуаций приводит к снижению нейропластичности и возникновению СПР.

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, в формировании СПР участвует несколько факторов риска: местные экзогенные факторы, эндогенные факторы и психогенные факторы, что указывает на многофакторность (множественность) факторов риска, и их динамизм (изменчивость) в зависимости от возраста, пола и течения основного заболевания. От качественных особенностей факторов риска зависит степень риска заболевания. Важную роль играют факторы риска в изменении индивидуальной реактивности.

В формировании СПР как хронического заболевания прослеживается определенная стадийность и фазность течения. Следует выделять 2 последовательные стадии: субклиническую и клиническую, протекающую в виде двух фаз – обострения и ремиссии.

СПР как хроническое заболевание является следствием постепенной перестройки нейро-морфофункциональных систем организма, которые обеспечивают оптимальные нейродинамические процессы, и клинически

проявляется в период, когда нейропластичность не обеспечивает достаточной компенсации под воздействием множественных факторов риска.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований представлена концепция динамических соотношений патогенеза и саногенеза СПР, которая базируется на теории нейропластичности и теории функциональных систем П.К. Анохина - К.В. Судакова, нейротопоинформационной теории И.В. Мухиной, В.Д. Трошина и включает следующие положения: нейронтогенез, нейрореактивность и нейропластичность, множественность факторов риска и их динамизм, стадийность и фазность течения.

Многофакторность СПР делает данную патологию важным объектом клинико-эпидемиологических исследований, направленных, в том числе на улучшение диагностики заболевания. Разработанная нами экспертная система определения методик исследования при СПР позволяет понять необходимость поиска индивидуального комплекса диагностических мероприятий для каждого конкретного пациента в соответствии с клинической картиной, а выявленные нами предикторы – пол, возраст, профессиональный статус, наличие сопутствующей соматической патологии могут быть использованы как вспомогательное средство при проведении предварительной диагностики СПР.

В соответствии с разработанной информационно-структурной теорией боли (Назаров В.М., Трошин В.Д., 2001), научным открытием «Явление миграции ноциогенной зоны в сенсорноалгической системе организма человека» ученых Нижегородской государственной медицинской академии (Трошин В.Д., Назаров В.М., Жулев Е.Н., Ермолин И.Л., Шпагин М.В., Воропаев А.А., Суслов А.Г.), а также результатами проведенного нами обследования больных можно сделать вывод о том, что хронизация боли при СПР обусловлена миграцией ноциогенных зон в ноцицептивной сенсорно-алгической системе. На основе открытого явления миграции ноциогенной зоны разработана система регионально-интегративной терапии СПР, основанная на том, что при возникновении ноциогенной зоны в ноциогенных структурах целесообразно инвазивно или неинвазивно воздействовать на них с помощью нейромодуляции. При формировании ноциогенной зоны в недоступных структурах нервной системы необходимо использовать различные методы фармакотерапии и нейромодуляции, то есть медикаментозные и

немедикаментозные методы лечения, что мы и применяли: медикаментозную терапию, местное вибрационное воздействие, озонотерапию, фотонейромодуляцию.

Проведенная регионально-интегративная терапия способствовала снижению уровня боли в ближайшем и отдаленном периодах после проведенного лечения. Так, в 1, 2, 3 группах уровень боли после лечения и через 6 месяцев был достоверно ($p < 0,00555$) ниже исходного. Причем после комплексного лечения с включением курса озонотерапии и фотонейромодуляции получен лучший результат по снижению уровня боли как в ближайшем, так и отдаленном периоде после лечения.

С целью оценки состояния капиллярного кровотока в языке мы использовали метод ЛДФ, который показал наличие асимметрии показателей микроциркуляции в области центральной части, боковых поверхностей и кончика языка симметрично справа и слева, причем у 91% пациентов локализация максимальной разницы показателя М совпадала с локализацией боли. Выявленное достоверное ($p < 0,00277778$) снижение перфузии в болевых точках языка по сравнению с показателями контрольной группы свидетельствует о нарушении микроциркуляции. Установленное при СПР изменение микроциркуляции в кровеносных сосудах влияет на состояние температурного режима в исследуемой области. Изучение температуры в области кончика языка, боковых поверхностей языка симметрично справа и слева, в области центральной части языка позволило выявить наличие выраженной термоасимметрии в этих точках, причем у 80% пациентов локализация максимальной разницы температур совпадала с локализацией боли. Нами впервые установлено, что у больных с СПР градиент температур (разница между температурой в центре и температурой в болевых точках языка) достоверно ($p < 0,00166667$) превышает аналогичный показатель в контрольной группе, что свидетельствует о снижении температуры в болевых точках языка и подтверждает выявленные нарушения микроциркуляции.

Регионально-интегративная терапии с применением медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия, озонотерапии и фотонейромодуляции способствует улучшению микроциркуляции в болевых точках языка, о чем свидетельствует достоверное увеличение показателя перфузии по данным ЛДФ (в 1, 2, 3 группах с достоверностью $p < 0,0166667$) и достоверное снижение градиента температур между болевыми точками и центром языка по данным инфракрасной термометрии (в 1, 2, 3 группах с достоверностью $p < 0,0166667$), причем после комплексного лечения с включением курса фотонейромодуляции получен лучший

результат по восстановлению микроциркуляции в тканях языка. Снижение показателя перфузии и увеличение градиента температур через 6 месяцев после проведенного лечения говорит о необходимости регулярного применения комплекса лечебных мероприятий (два раза в год) с включением в схему озонотерапии или фотонейромодуляции, что ведет к улучшению микроциркуляции в тканях языка.

Анализ исходного уровня тревоги и депрессии показал, что уровень тревоги по шкале HADS по подшкале «тревога» у больных во всех группах соответствовал клинически выраженной тревоге, а исходный уровень депрессии по подшкале «депрессия» – о клинически выраженной депрессии, что достоверно ($p < 0,000833333$) отличалось от показателей контрольной группы, где отсутствовали достоверно выраженные симптомы тревоги или депрессии, по шкале тревоги J. Teulor (1955) в модификации Т.А. Немчина у больных во всех группах наблюдался высокий уровень тревоги, что статистически значимо ($p < 0,000833333$) отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе, где уровень тревоги соответствовал среднему уровню с тенденцией к низкому, а исследование по шкале Бека выявило умеренную депрессию у больных во всех группах, что статистически значимо ($p < 0,000833333$) отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе, где не было отмечено депрессивных симптомов.

Проведенная регионально-интегративная терапия больных с СПР показала выраженный клинический эффект, что выразалось в уменьшении чувства беспокойства, страха, растерянности, напряженности, канцерофобии и достоверном ($p < 0,0125$) снижении уровней тревоги и депрессии. Так, после комплексного лечения с применением медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия снижается уровень тревоги по шкале HADS на 23,1%, снижается уровень депрессии по шкале HADS на 23,1%, снижается уровень тревоги по шкале J. Teulor в модификации Т.А. Немчина на 18,9%, снижается уровень депрессии по шкале Бека на 21,1%. После комплексного лечения с включением медикаментозной терапии, местного вибрационного воздействия и озонотерапии снижается уровень тревоги по шкале HADS на 30,8%, снижается уровень депрессии по шкале HADS на 36%, снижается уровень тревоги по шкале J. Teulor в модификации Т.А. Немчина на 24,3%, снижается уровень депрессии по шкале Бека на 36,8%. После комплексного лечения с включением медикаментозной терапии, местного вибрационного воздействия и фотонейромодуляции снижается уровень тревоги по шкале HADS на

38,5%, снижается уровень депрессии по шкале HADS на 41,7%, снижается уровень тревоги по шкале J. Teulog в модификации Т.А. Немчина на 26,4%, снижается уровень депрессии по шкале Бека на 42,1%. Проведенный нами анализ уровня тревоги и депрессии и процента их снижения между группами больных свидетельствует о лучшем результате по снижению уровней тревоги и депрессии после регионально-интегративной терапии с применением фотонейромодуляции.

Анализ показателей уровня тревоги и депрессии по шкале HADS в отдаленном периоде (через 6 месяцев) после лечения также свидетельствует о снижении данных показателей по сравнению с исходными данными после медикаментозной терапии с местным вибрационным воздействием (1 группа), после комплексного лечения с применением озонотерапии (2 группа) и фотонейромодуляции (3 группа), что свидетельствует о необходимости регулярного назначения регионально-интегративной терапии у больных с СПР.

Результаты проведенных нами нейрофизиологических исследований выявили у больных с СПР изменения биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ, свидетельствующие об умеренных диффузных общемозговых изменениях за счет усиления активирующих влияний ретикулярной формации срединных структур, дисфункции лимбико-таламических структур различной степени, дисфункции срединно-мозговых структур.

Отсутствие изменений биоэлектрической активности жевательных мышц по данным глобальной ЭМГ по сравнению с показателями контрольной группы позволяет, на наш взгляд, дифференцировать боль в языке при СПР от лингвоалгии при краниомандибулярной дисфункции, когда выявляется гипертонус жевательных мышц.

Оценка показателей кровотока в сосудах головного мозга и шеи у больных с СПР по данным ультразвуковой доплерографии позволила сделать вывод о нарушении кровотока в интракраниальных и транскраниальных артериях. Нами отмечена асимметрия кровотока справа и слева, причем данная асимметрия совпадает с локализацией болевых ощущений в языке: более выраженное нарушение кровоснабжения справа сопровождается болью в правой половине языка, и наоборот. Нами выявлены стенозы и спазм в средней мозговой артерии, сифоне внутренней сонной артерии, позвоночной и наружной сонной артериях, который сопровождается снижением линейной скорости кровотока, гипоехогенные бляшки, S-образная и петлеобразная извитость позвоночных артерий вследствие наличия

атеросклеротических бляшек или сдавления межпозвонковой грыжей, повышение тонуса интракраниальных и транскраниальных артерий и резкое повышение периферического сосудистого сопротивления. Данные изменения, как показали результаты нашего исследования, обусловлены сопутствующей соматической патологией у больных с СПР, а именно, гипертонической болезнью, атеросклерозом, дисциркуляторной энцефалопатией, дорсопатией.

После регионально-интегративной терапии у больных с СПР не выявлено отрицательной динамики по данным ЭЭГ, отсутствовали статистически значимые изменения показателей биоэлектрической активности (амплитуды и частоты) жевательных мышц по данным глобальной ЭМГ и показателей кровотока в сосудах головы и шеи по данным УЗДГ. Однако в группе больных с применением медикаментозной терапии, местного вибрационного воздействия и фотонейромодуляции отмечена тенденция к восстановлению кровотока в правой и левой средней мозговой артерии, в сифоне внутренней сонной артерии, в позвоночной артерии, в наружной сонной артерии справа и слева, а также тенденция к снижению сосудистого сопротивления.

При изучении результатов МРТ шейного отдела позвоночника у 100% больных выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, чаще наблюдаемые на уровне С5-С6, а по данным индекса NDI выявлено наличие легких нарушений шейного отдела позвоночника у 40%, средних нарушений – у 40% и выраженных нарушений – у 20% больных.

В ходе впервые проведенных нами у больных с СПР биохимических исследований по анализу показателей окислительного стресса в сыворотке крови выявлено усиление интенсивности окислительных процессов и снижение активности общей антиоксидантной системы защиты сыворотки крови. Так, показатели индуцированной биохемилюминесценции S и I_{\max} , отражающие состояние проантиоксидантного баланса, уровни первичных продуктов ПОЛ – ДК и ТК и конечных продуктов ОШ у больных с СПР до лечения статистически значимо ($p < 0,00138889$) превышали аналогичные показатели в контрольной группе, а значение коэффициента окисления, который свидетельствует о направленности процессов ПОЛ в сторону образования конечных продуктов, было достоверно ниже ($p < 0,00138889$) в группах больных с СПР по сравнению с лицами контрольной группы.

Регионально-интегративная терапия СПР с применением медикаментозной терапии и вибрационного воздействия, озонотерапии, фотонейромодуляции способствовала коррекции течения свободнорадикальных процессов за счет стимуляции работы общей антиоксидантной системы защиты и ингибирования свободнорадикального окисления, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей индуцированной биохемилюминесценции – S и I_{\max} , уровней продуктов перекисного окисления липидов и достоверное ($p < 0,00833333$) увеличение K_0 , что в свою очередь указывало на повышение способности организма больных СПР противостоять окислительным процессам, причем наилучший результат по изменению данных биохимических параметров получен после курса регионально-интегративной терапии с включением озонотерапии.

После регионально-интегративной терапии мы наблюдали улучшение качества жизни больных с СПР, причем после регионально-интегративной терапии с озонотерапией и фотонейромодуляцией получен лучший результат по улучшению качества жизни по сравнению с группой больных, у которых применяли только медикаментозную терапию и местное вибрационное воздействие. Снижение баллов ответов через 6 месяцев после проведенного лечения говорит о необходимости регулярного применения комплекса лечебных мероприятий (два раза в год) с включением в схему озонотерапии или фотонейромодуляции, что ведет к улучшению качества жизни больных, большей удовлетворенности своим общим состоянием здоровья и состоянием полости рта.

Как показали наши исследования, положительный эффект от проведенной регионально-интегративной терапии по уменьшению или исчезновению боли наблюдался при включении в схему озонотерапии у 85% больных, включении фотонейромодуляции – у 89%, в то время как при применении только медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия положительный эффект мы наблюдали у 68% больных. В ходе дальнейшего диспансерного наблюдения за больными с СПР в течение 1 года мы провели анализ сроков развития нового рецидива после проведенного комплексного этиопатогенетического лечения. В процессе динамического наблюдения рецидив наблюдали у 39% больных 1 группы, 16% больных 2 группы, и у 7% больных 3 группы.

Разработанная нами компьютерная экспертная система выбора регионально-интегративной терапии СПР и оценки ее эффективности позволяет прогнозировать

эффективность регионально-интегративной терапии СПР по выбранному варианту лечения с учетом таких факторов как возраст, длительность заболевания, успех ранее проведенной терапии или его отсутствие. Так, по данным изучения эффективности регионально-интегративной терапии мы сделали вывод о том, что при длительности заболевания до 1 года рекомендуется назначение медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия, от 1 года до 3 лет – медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия в комплексе с озонотерапией, при длительности заболевания более 3 лет – медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия в комплексе с фотонейромодуляцией.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что регионально-интегративная терапия с включением фотонейромодуляции, а также с включением озонотерапии существенно повышает эффективность лечебных мероприятий, способствует улучшению качества жизни больных. На современном этапе развития стоматологии лечение СПР должно быть комплексным, индивидуализированным, обоснованным, этиопатогенетическим, последовательным, динамичным, симптоматическим. Достичь положительного результата в лечении возможно только в случае тесного сотрудничества врача-стоматолога-терапевта с врачами других специальностей, в первую очередь с врачом-неврологом. Только комплексное лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов с СПР. Диспансерное наблюдение, регулярное посещение врача-стоматолога должны стать главными и основополагающими в жизни больного и работе врача-стоматолога. Кроме того, для повышения эффективности обследования, диагностики и лечения заболевания полезно использовать разработанный нами алгоритм ведения больного с СПР, основанный на последовательном изучении клинической картины, сборе анамнеза, выявлении предикторов и использовании экспертной системы выбора методик исследования, постановке предварительного диагноза СПР с последующим уточнением его после обследования у врачей других специальностей (невролога, терапевта, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.), что позволяет уточнить патогенетический диагноз и при помощи экспертной системы выбора метода лечения составить обоснованный план регионально-интегративной терапии СПР (рис. 1).

Полученные нами данные о патогенезе и эффективности регионально-интегративной терапии позволяют выделить новое направление в науке – стоматоалгологию, занимающуюся лечением хронической боли в орофациальной области, а для оказания высокоспециализированной помощи таким больным, на наш взгляд, необходима организация нейростоматологических центров с высококвалифицированными специалистами в области стоматологии, неврологии и др.

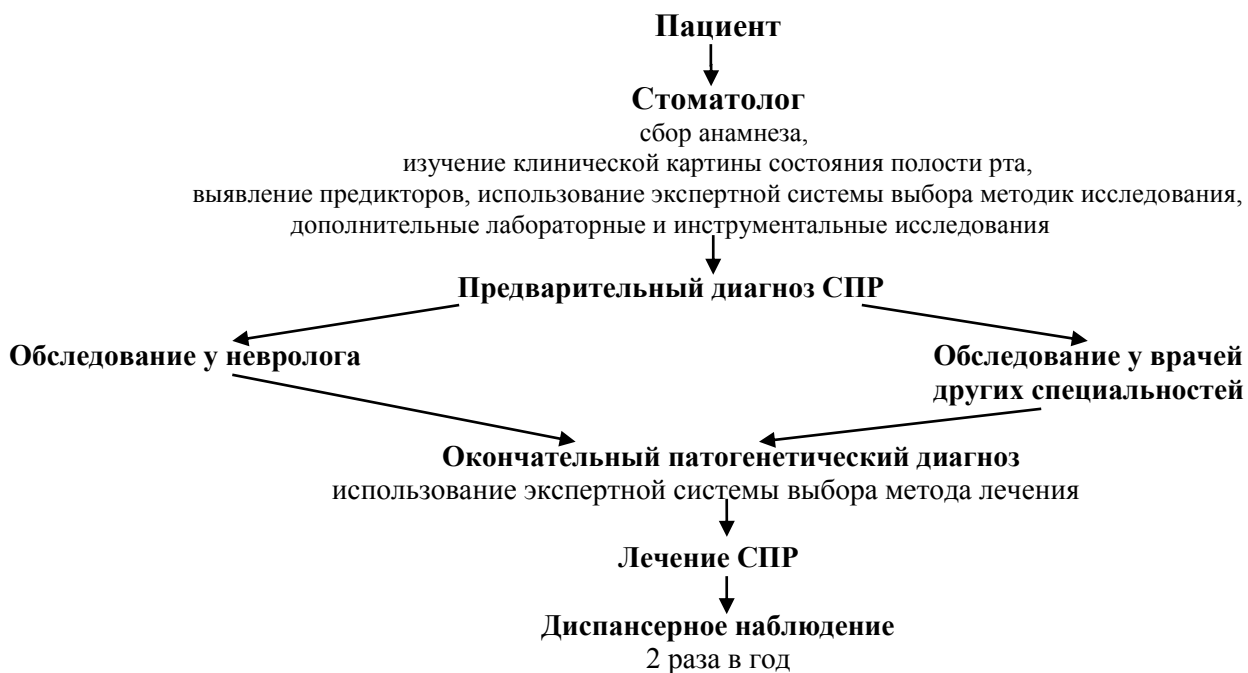


Рис. 1. Алгоритм ведения больного с СПР

ВЫВОДЫ

1) Результаты экспериментального исследования показали, что на фоне воздействия широкополосным красным светом наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение микроциркуляции в тканях языка экспериментальных животных, статистически достоверно улучшаются показатели индуцированной биохемилюминесценции, содержания продуктов ПОЛ ($p < 0,00833$) и оптической плотности динитрофенилгидразонов ($p < 0,01$) в гомогенатах тканей головного мозга и языка. Проведенный нами анализ структурных изменений слизистой оболочки рта после воздействия широкополосным красным светом демонстрирует отсутствие тяжелых, необратимых изменений эпителия, подслизистого слоя и его компонентов, слабую выраженность и обратимость расстройств кровообращения в тканях, что коррелирует с данными электронно-микроскопического исследования эпителия слизистой оболочки языка.

2) В структуре первичной обращаемости среднемноголетняя превалентность СПР находилась на уровне 12,05 на 1000 обратившихся пациентов, при этом частота выявления больных с СПР за шестилетний период наблюдения достоверно возросла в 2,2 раза. Среди больных СПР преобладали лица женского пола (78% больных), что в 3,5 раза больше доли пациентов мужского пола. На развитие и течение СПР оказывают влияние местные экзогенные факторы, эндогенные факторы (сопутствующая соматическая патология, 94% больных), психогенные факторы

(перенесенные стрессовые ситуации, 93% больных), устранение или ослабление действия которых существенно повышает эффективность лечебных мероприятий.

3) Стоматологический статус больных с СПР характеризуется высоким значением индекса КПУ ($20,3 \pm 0,7$), плохим уровнем гигиены полости рта ($3,2 \pm 0,14$ балла), генерализованной формой гиперестезии зубов, дистрофическим процессом в тканях пародонта. Неврологический статус больных с СПР характеризуется нарушением функции черепно-мозговых нервов, изменением двигательной, рефлекторной и чувствительной сферы. У больных с СПР наблюдается вегетативная дисфункция, чаще всего в виде симпатикотонии, изменения психоэмоционального состояния, очень высокий уровень боли (8 баллов по вербальной описательной шкале оценки боли), что сопровождается неудовлетворенностью качеством жизни, общим состоянием здоровья и состоянием полости рта.

4) По данным лазерной доплеровской флоуметрии и инфракрасной термометрии у больных с СПР имеет место нарушение микроциркуляции в области болевых точек языка.

5) У больных с СПР наблюдается изменение показателей биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствующие об умеренных диффузных общемозговых изменениях за счет усиления активирующих влияний ретикулярной формации срединных структур, дисфункции лимбико-таламических структур различной степени, дисфункции срединно-мозговых структур.

6) У больных с СПР выявляются различные варианты дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника на уровне С5-С6 с нарушением кровотока, повышением тонуса и периферического сосудистого сопротивления в транскраниальных и интракраниальных артериях.

7) При СПР наблюдается изменение показателей окислительного стресса, а именно, повышаются показатели индуцированной биохемилюминесценции S и I_{max}, повышается содержание диеновых и триеновых конъюгатов, увеличивается концентрация оснований Шиффа и снижается коэффициент окисления.

8) Проведенные исследования позволили разработать концепцию динамических соотношений патогенеза и саногенеза СПР, включающую такие аспекты как нейроонтогенез, нейрореактивность и нейропластичность, множественность факторов риска и их динамизм, стадийность и фазность течения СПР, а также обосновать механизм хронизации боли на основе явления миграции ноциогенных зон, что послужило основой для разработки системы регионально-интегративной терапии СПР.

9) Регионально-интегративная терапия с включением озонотерапии позволила снизить уровень тревоги по шкале HADS на 30,8%, уровень депрессии по шкале HADS на 36%, уровень тревоги по шкале J. Teylor (1955) в модификации Т.А. Немчина на 24,3%, уровень депрессии по шкале Бека на 36,8%. После курса фотонейромодуляции наблюдалось снижение уровня тревоги по шкале HADS на 38,5%, уровня депрессии по шкале HADS на 41,7%, уровня тревоги по шкале J. Teylor (1955) в модификации Т.А. Немчина на 26,4%, уровня депрессии по шкале Бека на 42,1%.

10) После регионально-интегративной терапии с включением озонотерапии и фотонейромодуляции снижается уровень боли до слабого уровня (2 балла по вербальной описательной шкале), улучшается микроциркуляция в тканях языка, отмечается стабилизация процесса по данным ЭЭГ, достоверно снижаются показатели индуцированной биохемилюминесценции и содержания продуктов ПОЛ и улучшается качество жизни больных. Наиболее высокая эффективность регионально-интегративной терапии СПР достигается при включении в схему лечения озонотерапии (85% больных) и фотонейромодуляции (89% больных).

11) Выявленные предикторы СПР (пол, возраст, профессиональный статус, сопутствующая соматическая патология) могут быть использованы как вспомогательное средство при проведении предварительной диагностики СПР и отнесении их в группу риска.

12) Разработанная экспертная система выбора методик исследования при СПР позволяет понять необходимость поиска индивидуального комплекса диагностических мероприятий для каждого конкретного пациента в соответствии с клинической картиной. Разработанная экспертная система выбора регионально-интегративной терапии позволяет прогнозировать ее эффективность по выбранному варианту лечения с учетом таких факторов как возраст, длительность заболевания, успех ранее проведенной терапии или его отсутствие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм диагностики СПР необходимо включать обследование у невролога с проведением нейропсихологического тестирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале депрессии Бека, нейрофизиологических методов исследования (электроэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи), МРТ шейного отдела позвоночника, обследование у врача соответствующего профиля при наличии сопутствующей соматической патологии, а также проведение инфракрасной термометрии языка, позволяющей выявить

нарушения микроциркуляции в тканях языка и оценить эффективность проведенной терапии на основании улучшения микроциркуляции и снижения уровня боли.

2. Для определения индивидуального комплекса диагностических мероприятий для каждого конкретного пациента и прогнозирования эффективности регионально-интегративной терапии СПР по выбранному варианту лечения необходимо использовать разработанные экспертные системы.

3. Для повышения эффективности обследования, диагностики и лечения необходимо использовать алгоритм ведения больного с СПР, основанный на последовательном изучении клинической картины, сборе анамнеза, выявлении предикторов и использовании экспертной системы выбора методик исследования, постановке предварительного диагноза СПР с последующим уточнением его после обследования у врачей других специальностей (невролога, терапевта, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.), что позволяет уточнить патогенетический диагноз и при помощи экспертной системы выбора метода лечения составить обоснованный план регионально-интегративной терапии СПР.

4. Регионально-интегративную терапию СПР необходимо начинать только после проведения профессиональной гигиены и обучения пациента рациональной гигиене полости рта, а при наличии частичных съемных или полных съемных протезов – после гигиены ортопедических конструкций; контролировать уровень гигиены полости рта в процессе диспансерного наблюдения.

5. Для повышения эффективности комплексной терапии СПР целесообразно включать в схему этиопатогенетического лечения:

- при преобладании тревоги анксиолитик тенотен по 1 таблетке 3 раза в день, 2 недели; далее по 1 таблетке 2 раза в день, 2 недели; затем по 1 таблетке 1 раз в день, 2 недели, курс лечения 6 недель; а при преобладании депрессии совместно с неврологом – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин канон;

- мильгамму по 2 мл внутримышечно, через день, 10 инъекций на курс лечения;

- актовегин по 10 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора, 5 инъекций на курс лечения.

- при отсутствии противопоказаний регулярную лечебную гимнастику, регулярный самомассаж головы, шейного отдела позвоночника и спины;

- при отсутствии противопоказаний профессиональный массаж головы, шеи, спины;

- регионально-интегративную озонотерапию: внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора с долей озона в изотоническом растворе хлорида натрия 350 мг, а также подкожное введение озono-кислородной смеси с концентрацией озона 2500 мкг/л в области шейно-воротниковой зоны и подслизистое введение в проекции болевых точек языка, курс включает 10 процедур, проводимых через день;

- регионально-интегративную фотонейромодуляцию: воздействие широкополосным красным светом с применением излучателя прибора АФС-К660 (ООО «Полироник», Россия) транскраниально в течение 9 минут, в области шейно-воротниковой зоны 3 минуты и в проекции болевых точек языка по 3 минуты, ежедневно, курс лечения 20 дней.

6. При длительности заболевания до 1 года рекомендуется назначение медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия, от 1 года до 3 лет – медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия в комплексе с озонотерапией, при длительности заболевания более 3 лет – медикаментозной терапии и местного вибрационного воздействия в комплексе с фотонейромодуляцией.

7. Проводить диспансерное наблюдение при СПР 2 раза в год, в целях снижения частоты рецидивов при динамическом наблюдении назначать комплексную регионально-интегративную терапию с включением медикаментозной терапии, озонотерапии или фотонейромодуляции в зависимости от длительности течения заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тиунова, Н.В. Роль галиметрии в оптимизации рациональной гигиены полости рта / Н.В. Тиунова, Е.В. Серхель // 72 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики». - 2012 (9). – С.8-9.
2. Тиунова, Н.В. Психоэмоциональная сфера больных синдромом жжения полости рта / Н.В. Тиунова, И.А. Левин // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Новосибирск, 2015. - С.147-149.
3. Тиунова, Н.В. Коморбидные состояния у больных стомалгией / Н.В.Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» - Омск, 2015. - С. 88-89.

4. Тиунова, Н.В. Физиотерапевтические методы в комплексном лечении стомалгии / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» - Челябинск, 2015.- С. 120-122.
5. Тиунова, Н.В. Психофармакотерапия в комплексном лечении глоссалгии и стомалгии / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции «Информационные технологии в медицине и фармакологии» - Ростов-на-Дону, 2015.- С. 62-63.
6. Тиунова, Н.В. Дифференциально-диагностический подход к глоссалгии / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по материалам III международной научно - практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». - Белгород, 2015.- С. 142-144.
7. Тиунова, Н.В. О систематизации орофациальной боли и стоматалгий /Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова, М.Л. Жданова // Клиническая неврология. – 2015. – №1. – С. 38-39.
- 8.Тиунова, Н.В. Особенности клинического течения и комплексного лечения синдрома жжения полости рта / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова, И.А. Левин // Эндодонтия today. – 2015. – №2. – С. 9-11.
9. Тиунова, Н.В. Коррекция психоэмоционального состояния больных стомалгией / Е.Н. Жулев, Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №3. – С. 55-57.
- 10.Тиунова, Н.В. Оптимизация лечения сухости полости рта при стомалгии и кандидозе / Н.В. Тиунова, М.Л. Жданова, Е.В. Китаева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
- 11.Тиунова, Н.В. Особенности проведения профессиональной гигиены при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Н.В. Тиунова, Л.И. Егорова, С.М. Толмачева, М.Л. Жданова // Стоматология для всех. – 2015. – №32. – С. 19-21.
12. Тиунова, Н.В. Регионально-интегративная терапия стоматоалгий / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова // DENTAL FORUM. – 2015. - №4. – С. 33-34.
13. Тиунова, Н.В. Повышение эффективности гигиены съемных протезов с применением Corega tabs у пациентов со стомалгией / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова, И.А. Левин // Институт стоматологии. - 2015. - №3 (68). - С. 56-58.
14. Тиунова, Н.В. Систематизация ноциогенных зон в клинике стомалгии / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова // Российская стоматология. - 2015. - №3. - С. 13-17.

15. Тиунова, Н.В. Возрастные и половые особенности пациентов со стомалгией / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 2 «Перспективы развития современной медицины». – Воронеж, 2015. – С. 161-162.
16. **Тиунова, Н.В. Особенности патогенеза хронической стомалгии (стомалгической болезни) / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова // Эндодонтия today. – 2015. – №3. – С. 62-64.**
17. Тиунова, Н.В. Оптимизация рациональной гигиены полости рта у пациентов со стомалгией с применением галиметрии / О.А. Успенская, Н.В. Тиунова, И.З. Зардиашвили, Т.В. Пестова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 3 «Актуальные вопросы медицины в современных условиях». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 121-122.
18. Тиунова, Н.В. Обоснование применения мильгаммы в комплексном лечении стомалгии / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 3 «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом». – Новосибирск, 2016. – С. 199-200.
19. **Тиунова, Н.В. Комплексное этиопатогенетическое лечение стомалгии / Н.В. Тиунова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. - №5-6. – С. 303-305.**
20. Тиунова, Н.В. От хронической стомалгии к нозологии – стомалгической болезни / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, О.А. Успенская, Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 3 «Актуальные вопросы современной медицины». – Екатеринбург, 2016. – С. 116-117.
21. Тиунова, Н.В. Местные факторы риска развития синдрома жжения полости рта (Burning mouth syndrome) / Н.В. Тиунова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 3 «Актуальные проблемы и достижения в медицине». – Самара, 2016. – С. 172-174.
22. Тиунова, Н.В. Клинический случай комплексного лечения глоссалгии / Н.В. Тиунова, М.Л. Жданова // Сборник научных трудов по итогам международной научно - практической конференции № 3 «Проблемы медицины в современных условиях». – Казань, 2016. – С. 119-120.
23. Тиунова, Н.В. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника у больных стомалгией / Н.В. Тиунова // Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный

университет имени М.К. Аммосова» «Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера». – Якутск, 2016. – С. 76-79.

24. Тиунова, Н.В. Оценка стоматологического статуса у больных стомалгией / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова // Сборник материалов VII Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2016 «Клинические и теоретические аспекты современной медицины». - Москва, РУДН, 12–15 апреля 2016. – С. 201.

25. Тиунова, Н.В. Современные методы оценки микроциркуляции в языке у больных глоссалгией / Н.В. Тиунова, Л.В. Вдовина // Wschodnio europejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal). – 2016. – Vol. 8. – № 2. – P. 23-25.

26. Тиунова, Н.В. Сенестопатические проявления стомалгической болезни / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Том 18. – №2. – С. 63-65.

27. Тиунова, Н.В. Концептуальные основы неинвазивной нейромодуляции при глоссалгии и стомалгии / Н.В. Тиунова // Dental forum. – 2016. – №4. – С. 69-70.

28. Тиунова, Н.В. Состояние полости рта у пациентов со стомалгией / Н.В. Тиунова, Л.В. Вдовина, С.М. Толмачева // Эндодонтия Today. – 2016. – №3. – С. 28-30.

29. Тиунова, Н.В. Изучение состояния микроциркуляции в тканях языка с помощью инфракрасной термометрии / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова // Сборник материалов IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами». – Иваново, 28-29 ноября 2016. – С. 129-131.

30. Тиунова, Н.В. Современные представления об орофациальной боли и стомалгии / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, О.А. Успенская, Н.В. Тиунова // Медицинский Альманах. – 2016. – № 5. – С. 183-186.

31. Тиунова, Н.В. Изменение состояние микроциркуляции языка у больных глоссалгией при воздействии широкополосным красным светом / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, В.А. Монич, Н.В. Тиунова, К.А. Соколова // Лазерная медицина. – 2017. – Том 21, № 1. – С. 42-44.

32. Тиунова, Н.В. Нейростоматосоматические взаимодействия в нейроинформационном пространстве в норме и патологии (неврология, нейропсихология, нейростоматология / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова, Е.Ю. Николаева, А.В. Кочубейник, О.М. Брагина, А.А. Александров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19. – №5. – С. 58-63.

33. **Тиунова, Н.В. Модель интегративной стоматологии в нейроинформационном пространстве / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова, Е.Ю. Николаева, А.В. Кочубейник, О.М. Брагина, А.А. Александров // Эндодонтия Today. – 2017. – №2. – С. 51-54.**
34. Тиунова, Н.В. Опыт применения озонотерапии в комплексном лечении глоссалгии и стомалгии / Е.Н. Жулев, К.Н. Конторщикова, Н.В. Тиунова, М.В. Стрелкова, А.В. Баранова // Сборник Азиатско-европейской научной международной конференции «Озон и другие медицинские газы в биологии и терапии» – Тбилиси, 2017. – С. 144-147.
35. Tiunova, N. The influence of ozone therapy on the lipid peroxidation in patients with burning mouth syndrome / Claudia Kontorshchikova, Natalia Tiunova, Ludmila Vdovina, Nikolay Saperkin, Svetlana Tolmacheva // International Dental Journal. – 2017. – Vol. 67 (Suppl. 1)/ - P. 159.
36. **Тиунова, Н.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома «пылающего рта» на региональном уровне / Н.В. Саперкин, Н.В. Тиунова, А.В. Сергеева // Медицинский Альманах. – 2017. – № 4(49). – С. 142-144.**
37. **Тиунова, Н.В. Сочетанная патология: десквамативный глоссит и синдром «пылающего» рта в практике врача-стоматолога / О.А. Успенская, Н.В. Тиунова, М.Л. Жданова // Эндодонтия today. – 2017. – №3. – С. 63-65.**
38. **Тиунова, Н.В. Вопросы и пути решения терминологии синдрома «пылающего рта» в стоматологии / Н.В. Тиунова, Л.В. Вдовина // Dental Forum. – 2017. – №4 (67). – С. 73-74.**
39. Тиунова, Н.В. Стоматоалгология: монография / Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, Н.В. Тиунова. – Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2017. – 226 с.: ил.
40. Тиунова, Н.В. Обоснование применения антиоксидантов и озонотерапии в комплексном лечении стомалгии / Е.Н. Жулев, К.Н. Конторщикова, Н.В. Тиунова, А.В. Баранова // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова [Электронное издание] / под ред. И.Д. Ушницкого. – Якутск: издательский дом СВФУ, 2017. – С. 66-67.
41. Тиунова, Н.В. Оценка изменений шейного отдела позвоночника у больных синдромом «пылающего рта» / Н.В. Тиунова, И.З. Зардиашвили, К.С. Котов // Медицинские этюды: сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов. – Н. Новгород, 2018. - С. 245-246.
42. Тиунова, Н.В. Оценка эффективности рациональной гигиены полости рта с применением зубной пасты и ополаскивателя President defence у пациентов с

синдромом «пылающего рта» с применением галиметрии / Н.В. Тиунова, Е.А. Еремеева // Медицинские этюды: сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов. – Н. Новгород, 2018. – С. 243 – 244.

43. Тиунова, Н.В. Интенсивность окислительных процессов и активности общей антиоксидантной системы сыворотки крови и ротовой жидкости у больных с синдромом «пылающего рта» на фоне фотонейромодуляции / Е.Н. Жулев, К.Н. Конторщикова, Н.В. Тиунова, А.В. Баранова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27579> (дата обращения: 28.08.2018).

44. Тиунова, Н.В. Применение фотонейромодуляции в комплексном лечении больных с синдромом жжения полости рта / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова // Стоматология. – 2018. – Т.97. – №5. – С. 19-22.

45. Tiunova, N.V. The changes of the epithelium of the mucous membrane of the mouth and tongue after exposure to broad-band red light (an experimental study) / E.N. Zhulev, S.S. Kuznetsov, V.A. Monich, S.L. Malinovskaya, N.V. Tiunova, M.L. Bugrova, E.I. Yakovleva, T.I. Vasyagina, V.V. Borzиков, A.A. Anikina // Морфология. – 2018. – №3. – С. 111.

46. Тиунова, Н.В. Оценка вегетативной дисфункции у больных с синдромом «пылающего рта» / Н.В. Тиунова // Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения: сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / под ред. О.А. Успенской, А.В. Кочубейник. – Нижний Новгород: изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – С. 657-662.

47. Тиунова, Н.В. Определение диагностической ценности предикторов синдрома «пылающего рта» / Е.Н. Жулев, Н.В. Тиунова, Н.В. Саперкин, М.Л. Жданова // Dental Forum. – 2018. – №4 (71). – С. 24-25.