

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НИКОЛАЕВА

Анастасия Александровна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОГО
ГАНГЛИОНИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИЦЕВЫМИ БОЛЯМИ**

14.01.14 — Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

док. мед. наук, профессор

ЖУРАВЛЕВ Валерий Петрович

Научный консультант:

док. мед. наук, профессор

БАЗАРНЫЙ Владимир Викторович

Екатеринбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ЗНАНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКИМ ГАНГЛИОНИТОМ ГОЛОВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современные представления о лицевой боли как важном проявлении постгерпетического ганглионита.....	14
1.2. История изучения и современность морфологии парасимпатических узлов головы.....	16
1.3. Клинические аспекты ганглионитов головы.....	18
1.4. Этиология и иммунопатогенез постгерпетических ганглионитов головы.....	20
1.5. Проблемы диагностики герпесвирусной инфекции.....	25
1.6. Проблемы терапии постгерпетических ганглионитов.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	31
2.2. Оценка стоматологического статуса.....	34
2.3. Рентгенологическое исследование.....	39
2.4. Лабораторные методы исследования.....	40
2.4.1. Гематологический анализ.....	41
2.4.2. Лабораторные исследования ротовой жидкости.....	41
2.4.3. Лабораторное исследование иммунореактивности слизистой оболочки полости рта (реакция адсорбции микроорганизмов, РАМ).....	42
2.4.4. Используемые в исследовании препараты.....	43
2.5. Статистическая обработка результатов.....	44
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГАНГЛИОНИТАМИ ГОЛОВЫ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	45
3.1. Клиническая характеристика пациентов с постгерпетическим ганглионитом.....	45
3.2. Состояние полости рта у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии.....	54

3.2.1. Оценка интенсивности кариеса зубов у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы.....	54
3.2.2. Оценка гигиены полости рта у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы.....	57
3.2.3. Состояние тканей пародонта у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии	60
3.3. Показатели клинического анализа крови у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.....	61
Глава 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГОЛОВЫ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	62
4.1. Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с вирусными ганглионитами головы.....	62
4.2. Характеристика секреторного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии.....	65
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГОЛОВЫ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	72
5.1. Разработка этиопатогенетического лечения для пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.....	72
5.2. Оценка клинической эффективности применения комплексной схемы лечения у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии.....	77
5.3. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии на фоне этиопатогенетического лечения.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВПГ	вирус простого герпеса
ГВ	вирус герпеса
ЗОЖ	здоровый образ жизни
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН- α , γ	интерфероны α , γ
КНУ	крылонебный узел
КПУ	кариес, пломба, удаленный зуб
ЛФ	лактоферрин
МФ	макрофаг
НК	натуральные (естественные) киллеры
ППУГ	поражение вегетативных парасимпатических узлов головы
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РАШ	рейтинго-аналоговая шкала
Сыв. ИФН	сывороточный интерферон
Стим. ИФН	стимулированный интерферон
СОПР	слизистая оболочка полости рта
ЦМВ	цитомегаловирус
CD	кластер дифференцировки
IgA, M, G	иммуноглобулины A, M, G
IL-2, 4, 8	интерлейкин 2, 4, 8
HLA	главный комплекс гистосовместимости

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Постгерпетический ганглионит головы остается актуальной проблемой в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, неврологии, поскольку данное заболевание является одной из ведущих причин лицевых болей, тогда как эффективные методы его диагностики и лечения отсутствуют. Проблема ганглионитов головы в современной научной литературе представлена фрагментарно [251, 261]. Пик исследований поражения парасимпатических узлов головы (ППУГ) пришелся на 1990-е годы, затем активность научных исследований в данной области значительно снизилась. При этом осталась актуальной проблема диагностики и лечения данного заболевания в клинической практике, о чем свидетельствует увеличение на стоматологическом приеме количества пациентов с поражением парасимпатических узлов головы в геометрической прогрессии [107, 3, 145].

Клинические проявления у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов часто провоцируют неоправданные вмешательства стоматологов в зубочелюстную систему [28, 106, 19, 20, 310]. Нередкие случаи оказания неадекватной специализированной медицинской помощи объясняются отсутствием единой концепции диагностики и лечения постгерпетических ганглионитов [44, 100, 31, 285, 3, 34, 277].

Болевой синдром лица наблюдается у пациентов в результате поражения одного или нескольких парасимпатических узлов (крылонебный, поднижнечелюстной, подъязычный, ушной и ресничный). Боль в зубах и челюстях возникает преимущественно при ганглионите крылонебных и подчелюстных вегетативных парасимпатических узлов [104, 95, 62, 90, 106].

Многими авторами отмечается важнейшая этиологическая роль в ППУГ герпесвирусами. Одними из наиболее распространенных вирусов герпеса, поражающих вегетативные парасимпатические узлы головы, являются вирусы

простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ) [96, 1]. Известно, что носительство данных вирусов в популяции велико. ВПГ заражаются обычно в детстве, к 15 годам вирусами герпеса инфицировано почти 90% детей и подростков. Рост инфицированности ЦМВ довольно равномерный в течение жизни, а к 60 годам пик инфицированности населения достигает 99% [23, 43, 83, 49, 170, 22].

Достижения современной науки позволили доказать, что у лиц с нормальным противовирусным иммунитетом репликация ВПГ находится под иммунологическим контролем, а рецидивы возникают крайне редко. Заболевание развивается у иммунокомпromетированных пациентов. При длительном течении инфекции вирус простого герпеса оказывает многостороннее иммуносупрессивное действие, а его высокая изменчивость способствует ускользанию от иммунологического контроля [13, 73, 60].

В клинической практике нередки случаи тяжелого и рецидивирующего течения данного заболевания, что продиктовано необходимостью поиска новых диагностических подходов, в том числе иммуноориентированных. В последние годы отмечено повышение интереса к состоянию мукозального (секреторного) иммунитета при патологии челюстно-лицевой области [57, 229].

Именно понимание иммунологических механизмов имеет первостепенное значение для обоснования принципов диагностики и лечения пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии [57, 16, 92, 85, 209].

Анализ электронных баз данных показал отсутствие широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований о распространенности постгерпетического ганглионита. Кроме того, в литературе отсутствуют многоцентровые исследования по оценке эффективности терапии данного заболевания.

Таким образом, актуальность проблемы диагностики и лечение вирусных ганглионитов на сегодняшний день определяется рядом факторов:

- отсутствие координации действий врачей разных специальностей;
- недостаточная изученность многих вопросов патогенеза, что, в свою очередь, ограничивает возможности диагностики и лечения, результатом чего является формирование стойких рецидивов с выраженными функциональными нарушениями и болевыми приступами.

На современном этапе реструктуризации существующей системы здравоохранения РФ необходимо научно обоснованное создание комплексного алгоритма лечения (увеличение частоты ремиссии, исключение или снижение числа обострений, стабилизация и поддержание равновесия организма и вируса, снижение инфицирования герпесвирусами и т.д.). При этом важно создать такой подход к лечению, который позволит избежать хирургического вмешательства.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и лечения постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями на основе клинико-иммунологического анализа.

Задачи исследования:

1. Определить частоту вирусных ганглионитов головы с локализацией болей в зубочелюстной системе.
2. Выявить особенности стоматологического статуса у пациентов с постгерпетическими ганглионитами головы и оценить их осведомленность в вопросах индивидуальной гигиены полости рта.
3. Проанализировать состояние иммунореактивности у больных с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии, и на этой основе разработать способ диагностики.

4. Установить взаимосвязь клинических особенностей вирусных ганглионитов с нарушением иммунологической реактивности у пациентов с постгерпетическим ганглионитом.

5. Разработать и оценить клинико-иммунологическую эффективность комплексного лечения для пациентов, страдающих поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии.

Научная новизна исследования

Впервые проведено изучение состояния органов и тканей полости рта у пациентов с постгерпетическим ганглионитом и установлено преобладание воспалительно-деструктивного процесса в пародонте.

Впервые разработана анкета для самооценки лицевой боли у пациентов с ганглионитами головы (заявка на патент № 2014132613/14 (052563), приоритет от 07.08.2014 г. «Способ оценки состояния больного с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии на доклинической стадии»), которая демонстрирует анализ характера и местоположения болезненных признаков, полученных с помощью тестирования.

Впервые изучен и проведен структурный (частотный) анализ состояния различных факторов противовирусной защиты, и выделены наиболее значимые отклонения показателей иммунитета с учетом клинических данных у больных с поражением парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии.

Впервые определено, что у большинства пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии выявлены не только клинические, но и иммунологические признаки вторичного иммунодефицитного состояния с нарушениями в системе интерферогенеза (патент № 2529795 от 06.08.2014 г. «Способ диагностики поражения вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии»).

Впервые установлена взаимосвязь иммунологических показателей секреторного иммунитета ротовой жидкости с воспалительным процессом в вегетативных парасимпатических узлах головы (патент № 2529794 от 06.08.2014 г. «Способ диагностики поражения вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии»).

Впервые разработана и доказана высокая клиническая эффективность предложенной схемы лечения, которая влияет на показатели иммунного статуса в комплексном лечении больных с поражением парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии (патент № 2538083 от 14.11.2014 г. «Способ лечения поражения вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии»).

Практическая значимость работы

Высокие значения индекса интенсивности кариеса зубов достигаются за счет преобладания в его структуре показателя КПУ компонента «У» (удаленные зубы). Данная особенность связана с выраженным болевым симптомом в зубочелюстной системе у пациентов с постгерпетическим ганглионитом, что обосновывает необходимость тщательной дифференциальной диагностики и выбора рациональной терапии врачом-стоматологом.

Диагноз «постгерпетический ганглионит» у пациентов с лицевой болью устанавливается по совокупности клинико-стоматологического, неврологического, иммунологического и рентгенографического исследования. Пациентам с признаками постгерпетического ганглионита необходима консультация и обследование у невролога и клинического иммунолога.

У больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии обнаружены нарушения интерферогенеза, что указывает на необходимость оценки интерферонового статуса и проведения иммунокоррекции, а также консультации клинического иммунолога.

Внедренные в лечебный процесс результаты свидетельствуют о клинической эффективности комплексной схемы лечения (увеличение ремиссии, купирование или снижение числа обострений, отсутствие хирургического вмешательства, стабилизация и поддержание равновесия организма и вируса).

Разработан алгоритм ведения врачом-стоматологом пациентов с постгерпетическим ганглионитом.

Результаты проведенных исследований представляют интерес для практикующих врачей-стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, офтальмологов, неврологов, нейрохирургов, иммунологов, дерматовенерологов, а также для студентов стоматологического факультета, ординаторов, интернов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с постгерпетическим ганглионитом выявлены особенности стоматологического статуса.
2. Нарушения в системе интерферогенеза и секреторного иммунитета являются причиной прогрессирования заболевания у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами герпесвирусной инфекции.
3. Алгоритм комплексного лечения вирусных ганглионитов, включающий иммуномодулирующие, противовирусные, противовоспалительные средства, позволяет добиться высокой эффективности лечения (92,8%).

Личный вклад автора

Участие автора осуществлялось на всех этапах выполнения диссертационной работы: изучение отечественной и зарубежной литературы, ретроспективное изучение амбулаторных карт, консультативный прием

пациентов, разработка карт обследований, забор ротовой жидкости и клиническая оценка полости рта с последующим анализом полученных результатов, участие в выборе методов диагностики и разработке схемы лечения.

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность работы Стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, лечебных учреждений города Екатеринбурга и Свердловской области, Стоматологической клиники «Леонардо» (г. Екатеринбург), ООО «Мегадента Клиник Плюс» (г. Екатеринбург), НУЗ «Дорожная больница на ст. Свердловск-Пассажирский», МБУ «Центральная городская клиническая больница № 23» (г. Екатеринбург), АУЗ «Королёвская стоматологическая поликлиника» (Московская область, г. Королёв), ГБУЗ СО «Демидовская ГБ» (Свердловская область, г. Нижний Тагил), ООО НУЗ СК «Неболит» (г. Курган), ООО МЦ «Здоровье» (г. Курган), ООО «ЛДК «Центр ДНК» (г. Курган).

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (г. Екатеринбург, 11 марта 2011 г.), 66 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 6-7 апреля 2011 г.), XIV Областном конкурсе научно-исследовательских работ «Научный Олимп» по направлению «Естественные науки» (г. Екатеринбург, 2011 г.), 67

Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 11-12 апреля 2012 г.), 1-ом Международном стоматологическом симпозиуме в рамках XXVII Всероссийской научно-практической конференции СТАР (г. Москва, 24-26 апреля 2012 г.), Всероссийском конгрессе «Стоматология Большого Урала» (г. Екатеринбург, 12-14 декабря 2012 г.), 68 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 9-10 апреля 2013 г.); XXIX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии. Инновационные технологии в хирургической стоматологии» (г. Москва, 22-24 апреля 2013 г.), Евразийском Конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье-2013» с международным участием (г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 г.), 34 Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология XXI века» (г. Москва, 16-19 сентября 2013 г.), Международном конгрессе «Стоматология большого Урала-2013» (г. Екатеринбург, 11-13 декабря 2013 г.), конференции Research in modern medicine (г. Екатеринбург, 4 апреля 2014 г.), 69 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 9-10 апреля 2014 г.), 5 Международном стоматологическом симпозиуме в рамках XXXI Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Актуальные проблемы стоматологии» (г. Москва, 21-23 апреля 2014 г.), конференции «Философия медицины — самосознание терапии. Вызовы времени и современная российская медицина» (г. Екатеринбург, 26 апреля 2014 г.), XXXII Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология XXI века» (г. Москва, 29 октября 2014 г.), 5 Международном конгрессе «Стоматология большого Урала» (г. Екатеринбург, 8 декабря 2014 г.).

Обсуждение диссертации проходило на заседании кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО УГМУ

Минздрава России (протокол № 4 от 30.10.2014 г.) и на заседании проблемной комиссии стоматологического факультета ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 30.01.2015 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научных работы, из них 7 — в рецензируемых научных журналах перечня ВАК Министерства образования и науки РФ.

Получено свидетельство на интеллектуальный продукт: рукопись учебного пособия «Клинические проявления у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии», Российское Авторское Общество, запись в Реестре за № 21987 от 04.08.2014 г.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста. Содержит введение, обзор литературы, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения. Библиографический указатель включает 320 источников, из них 113 отечественных и 207 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 26 рисунками.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ЗНАНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКИМ ГАНГЛИОНИТОМ ГОЛОВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления о лицевой боли как важном проявлении постгерпетического ганглионита

По определению международной ассоциации по изучению боли (The International Association for the Study of Pain — IASP), боль — это неприятное физическое и эмоциональное ощущение, вызванное реальным или потенциальным повреждением тканей. По многочисленным данным отечественных и зарубежных авторов, в изучении болевых синдромов особое место отводится лицевой боли [44, 100, 12, 64, 164, 272, 286, 138, 145, 163, 222, 293, 319, 3, 278, 259, 243, 276, 205, 157, 277, 237], которая представляет собой важную медицинскую проблему, в первую очередь, из-за хронического рецидивирующего и, в ряде случаев, достаточно устойчивого ко многим методам лечения болевого синдрома [31, 54, 35, 86, 135, 147, 179, 139, 250, 291, 295, 34, 276, 148, 261, 264, 156, 281, 182, 162, 70].

Изучение проблемы лицевой боли в современной научной литературе представлено недостаточно широко. На эту тему опубликовано лишь единичное количество монографий и статей, а также ей посвящены небольшие разделы литературы.

Пик исследования лицевой боли пришелся на 1990-е годы, но затем активность ее изучения значительно снизилась [55, 4, 78, 134, 161, 163, 34, 3, 177, 120, 255, 165].

В современной литературе по-прежнему наблюдается дефицит знаний в этом разделе медицины. Одним из немногочисленных авторов, занимающихся изучением проблемы лицевой боли, является Н.М. Назаров (2008 г.). В

соответствии с разработанной им терминологией, лицевая боль характеризуется нарушением чувствительности, вегетативными и двигательными расстройствами в области лица и полости рта вследствие различных патологических процессов.

Некоторые исследователи полагают, что существует лицевая боль — прозопалгия, обусловленная хроническим раздражением какого-либо черепного нерва или вегетативного ганглия [44, 31, 107, 78, 134, 244, 34, 140].

По данным разных исследователей, частота отдельных форм прозопалгий отличается разнообразием. Это обусловлено тремя факторами: во-первых, использованием различных эпонимов для обозначения болевых синдромов лица и полости рта; во-вторых, отсутствием единства взглядов на распространение и структуру таких заболеваний; в-третьих, разнообразием диагностических критериев прозопалгий, которое затрудняет проведение сравнительного анализа [31, 54, 107, 169, 226, 160, 3, 257, 199, 38, 251, 296, 292, 265].

Ряд авторов полагает, что отличительной особенностью прозопалгий является разнообразие важнейших сенсорных образований, расположенных вблизи друг от друга в лицевой области и вблизи головного мозга, а также своеобразие лицевого скелета (придаточные пазухи носа, узкие и длинные костные каналы, в которых проходят сенсорные черепные нервы, вегетативные ганглии лица, насыщенная кровеносная система и т.д.) [81, 103, 110, 54, 34].

В настоящее время отечественные и зарубежные авторы считают, что проблема лицевой боли недостаточно изучена, затруднены диагностика и лечение данного заболевания [17, 78, 122, 121, 173, 307, 130, 96, 163, 34, 97, 3, 271, 294, 151, 177, 175, 268, 261, 252].

По данным литературы и опыту Nuprin Pain Study, чаще остальных с конкретными случаями, связанными с лицевой болью, сталкиваются стоматологи, неврологи, оториноларингологи, офтальмологи и нейрохирурги [44, 31, 107, 161, 138, 163, 8, 34, 3, 201, 236].

1.2. История изучения и современность морфологии парасимпатических узлов головы

Маркелов Г.И. (1935 г.) отмечает, что вегетативные нервные образования прошли сложный путь развития от недифференцированного простейшего строения до высокого уровня человека. Развитие вегетативных образований протекает в условиях глубокой связи нервной системы под влиянием внешней среды и взаимной обусловленности вегетативных нервных отделов и внутренней гуморальной среды (древнейшей среды организма), а также в тесном контакте с железами внутренней секреции. Вегетативные нервные отделы человека развиваются преимущественно в период внутриутробной жизни и к рождению являются зрелыми образованиями, а соматические нервные образования формируются в течение долгого срока после рождения.

Структурные элементы парасимпатических узлов имеют качественные и количественные отличия от аналогичных анатомических образований соматической нервной системы. Проводники и связи представляют сложную систему между образованиями вегетативной и соматической нервной системы [111, 110, 204, 91].

Традиционно выделяют 5 пар парасимпатических узлов: крылонебный, поднижнечелюстной, подъязычный, ушной, ресничный [81, 39, 9, 110, 301, 204, 91].

Существует взгляд на вегетативные ганглии как на сложные периферические центры, состоящие из моторных, чувствительных и ассоциативных клеток, находящиеся под контролем центральной нервной системы и обладающие способностью к саморегуляции [81].

Отдельные зарубежные ученые, среди которых Clars и Gray (2009 г.), не только приводят описания автономных узлов головы, но и признают за ними одностороннюю функцию. Для понимания причин существования противоположных взглядов по данному вопросу необходимо провести исторический экскурс. Исследования по истории анатомии говорят о том, что узлы нервной системы были известны давно. Этим вопросом начинали

интересоваться Гиппократ (IV век до н.э.), Клавдий Гален (I век н.э.), Парацельс, Везалий, Колумбий, Фаллопий и другие анатомы средневековья, а также Riolanus (1580 г.), Th. Willis и J. Winslow.

В 1764 г. Jonstone, еще до обнаружения нейроцитов в узлах, подчеркивая выдающееся значение узлов в нервной системе, предложил обозначать нервную систему, содержащую узлы, термином «узловая нервная система». Эту точку зрения разделяли многие анатомы XVIII века, в значительной мере сосредоточившие свои научные интересы на поиске новых нервных узлов. Поэтому в XVIII-XIX веках описания нервных узлов, дискуссии по вопросам наличия или отсутствия узлов по ходу отдельных нервов, сплетений или вблизи органов представляли значительный объем среди анатомических публикаций. В понятие «узловая нервная система» включалось не только то, что сегодня называют автономной (вегетативной) нервной системой, но и головные и спинальные узлы.

В 1893 г. J.N. Langley впервые применил термины «пре- и постганглионарные волокна», а в 1905 г. разделил вегетативную нервную систему на ортосимпатическую и парасимпатическую. В 1908 г. он же предложил вместо термина «симпатическая» название «автономная» нервная система, в которой таким образом разделились симпатический и парасимпатический отделы.

Вегетативные узлы головы были описаны на протяжении XVIII и первой четверти XIX века: ресничный узел в 1701 г. (Schacher P.S), крылонебный и поднижнечелюстной узлы в 1748 г. (Blaundin), подъязычный узел в 1824 г. (Meckel J.), ушной узел в 1826 г. (Arnold F.). Долгое время эти узлы рассматривались как спинномозговые или симпатические, причем понятие «симпатические» не соответствовало современному пониманию этого термина, а означало «вегетативный, автономный». Традиционно непременным условием формирования узла полагают наличие трех корешков: чувствительного, симпатического и парасимпатического [50, 93, 66, 301, 32, 204, 91]. Современные исследования свидетельствуют, что это утверждение в полной

мере справедливо лишь в отношении крылонебного узла, тогда как прочие парасимпатические узлы головы лишены симпатического корешка [110].

1.3. Клинические аспекты ганглионитов головы

Некоторые исследователи утверждают, что каждый из перечисленных узлов имеет автономную и, за счет анастомозов, смешанную зоны иннервации. В этой связи при их поражении возникают как непатогномоничные, так и патогномоничные признаки заболевания [44, 28, 78, 27, 90].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии относительно нозологической самостоятельности синдромов поражения отдельных вегетативных узлов лица и головы, данные синдромы с клинической точки зрения целесообразно рассматривать по отдельности. Боль в зубах и челюстях возникает преимущественно при ганглионите крылонебных и подчелюстных вегетативных парасимпатических узлов [104, 41, 62, 89, 56, 107, 96, 242].

Клиника синдрома ганглионитакрылонебного узла (Синдрома Sludera) впервые была изучена и описана канадским оториноларингологом Sluder'ом (Sluder) в 1908 г. как симптомокомплекс, проявляющийся приступами интенсивных односторонних лицевых болей, сопровождающихся выраженными вегетативными проявлениями. Ведущим симптомом данного заболевания являются периодически повторяющиеся приступы односторонней лицевой боли, продолжающиеся обычно от 20 до 50 минут. Боль имеет симпаталгический характер (жгучий, распирающий). Характерная локализация боли — орбитальная и скуловерхнечелюстная области с последующей иррадиацией боли в глаз, нос, ухо, сосцевидный отросток, глотку, зубы верхней челюсти, небо, лоб, темя, затылок, надплечье, руку, грудную клетку одноименной стороны. Периодичность приступов может существенно варьироваться, боль обычно возникает остро и преимущественно в ночные часы.

В развитии данной патологии Sluder (1908 г.) выделял две последовательные фазы. Начальная фаза представляет собой

ганглионевралгию, которая проявляется приступообразной болью и симптомами раздражения (гиперестезия кожи и слизистых, выраженные секреторные нарушения). Позднее развивается ганглионеврит, для которого более характерна постоянная боль с ее периодическим приступообразным усилением и симптомами выпадения или снижения чувствительности [44, 104, 62, 90, 106, 107].

Клинические проявления при поражении подчелюстных вегетативных парасимпатических узлов впервые были описаны в 1748 г., которые характеризуются постоянными болями в поднижнечелюстной области и в языке. Одним из отличительных признаков поражения обоих узлов является появление болевых пароксизмов после приема пищи. Болевые пароксизмы обычно возникают с частотой от 1 раза в день до 1-2 раз в неделю и продолжаются от нескольких минут до часа. Иррадиация боли распространяется в подъязычную область, нижнюю челюсть, затылочную область и шею. Кроме того, в типичных случаях отмечаются выраженные вегетативно трофические расстройства полости рта. Они проявляются нарушением слюноотделения (чаще в виде гиперсаливации), дистрофическими изменениями слизистой оболочки языка, у части больных отмечается расстройство вкуса [105, 41, 62, 106, 26, 260].

Основываясь на анализе источников литературы, посвященных данной проблеме, а также на опыте, накопленном на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии УГМУ необходимо отметить, что клинические проявления пораженных вегетативных парасимпатических узлов часто провоцируют неоправданное вмешательство в зубочелюстную систему. Поэтому совершенствование способов диагностики и лечения ганглионитов является крайне важным [44, 100, 88, 62, 28, 90, 106, 107, 19, 20].

По данным научной литературы, этиология и патогенез поражения вегетативных парасимпатических узлов отличаются значительным разнообразием. Причины развития ганглионитов головы многочисленны: острые и хронические инфекции (грипп, сифилис, дифтерия), местные и

отдаленные очаги инфекции (синуситы, отиты, тонзиллиты, генерализованный пародонтит, остеомиелит челюстей), эндогенная интоксикация при сахарном диабете, циррозе печени, злокачественных опухолях, экзогенная интоксикация алкоголем, медикаментами, промышленными и бытовыми ядами, травма и оперативное вмешательство с повреждениями вегетативных узлов, компрессия вегетативных узлов опухолями, рубцами, увеличенными лимфатическими узлами, сужение сонного канала сонной артерии, ведущее к травматизации внутреннего сонного периаартериального сплетения и дисфункции нейронов симпатического ствола и др. Факторами, провоцирующими болевые пароксизмы, являются тепловые или холодовые раздражения, а также переутомление, нарушение режима питания и сна, эмоциональное напряжение. Вегетативные ганглиониты развиваются на фоне нейрогуморальных сдвигов в организме: вегетативно-сосудистой дистонии, артериальной гипо- и гипертензии, эндокринной дисфункции [100, 95, 62, 106].

Исходя из исследований современных ученых, можно утверждать, что основной причиной формирования ганглионитов является герпетическая инфекция [19, 20, 46, 253].

1.4. Этиология и иммунопатогенез постгерпетических ганглионитов головы

Вирусы герпеса — не только одни из самых распространенных, но и самых древних возбудителей болезней человека. Поражения вирусами простого герпеса известны человечеству уже более тысячелетия. Под названием «язвочки» они были описаны еще врачами Древней Греции, а само существование инфекции начинается еще с эпохи неолита. Их столь длительная способность сохраняться во времени связана с их особым качеством — переходить в латентное состояние и интегрировать в геном хозяина, переходя в другую качественную форму [180, 117, 149, 235, 69, 128, 49, 22, 256, 318].

В последнее время заболевания, вызываемые вирусами герпеса, привлекают к себе еще большее внимание научных и практических работников

здравоохранения. Это происходит в результате разработки и внедрения новых диагностических методов, позволяющих выявить их этиологическую роль в генезе этиологически нерасшифрованных заболеваний и подтвердить их широкое распространение в популяции [202, 23, 299, 43, 263, 158, 314, 1, 49, 219].

Необходимо отметить, что в нашей стране, по данным отечественных ученых, особую актуальность проблема герпесвирусной инфекции (ГВИ) приобрела в конце XX века. Увеличению числа больных герпесом в России способствовали неблагоприятная экологическая обстановка, снижение уровня социальной защиты населения и, как следствие, спад защитных сил организма. Все это позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой [146, 23, 49].

По данным ВОЗ, заболевания, вызываемые вирусами герпеса, по распространенности среди населения занимают второе место после гриппа [22].

Данные центра по контролю над инфекционными заболеваниями (Атланта, США) свидетельствуют о том, что герпесвирусной инфекцией ежегодно инфицируются около 20 миллионов человек. Более того, есть предположения ученых, основанные на исследованиях, свидетельствующие о том, что герпесвирусная инфекция в дальнейшем получит еще более масштабное распространение [221, 227, 207, 128, 290].

Европейское региональное бюро ВОЗ, к примеру, герпетическую инфекцию отнесло в группу болезней, определяющих будущее инфекционной патологии. Предметом дискуссии остается вопрос герпесвирусной инфекции [299, 43, 1, 49].

В США и странах Западной Европы герпесвирусные инфекции стали одной из ведущих медико-социальных проблем еще 20 лет тому назад [221, 207]. Однако в нашей стране данная группа инфекционных заболеваний для подавляющего числа врачей до настоящего времени остается малоизвестной.

Это обусловлено прежде всего тем, что люди, страдающие герпесвирусными заболеваниями, наблюдаются у разных специалистов: герпетические поражения кожи и слизистой полости рта лечат дерматологи и стоматологи, генитальным герпесом занимаются гинекологи, урологи, сексологи и дерматологи, поражения нервной системы лечат неврологи, а поражения лимфоидной системы — гематологи, онкологи, иммунологи, больные с генерализованными и висцеральными формами болезни чаще всего попадают к терапевтам и педиатрам, а отдельные нозологические формы — к инфекционистам. То есть, герпесвирусными заболеваниями в России «занимаются все», а конкретно — никто. Отсюда различные методики обследования, диагностики, лечения, профилактики [213, 248, 83, 127, 150, 309].

Вирусы герпеса — одни из самых распространенных вирусов, вызывающих разнообразные заболевания организма, в удельном весе которых поражения нервной системы занимают значительное место. В то же время при герпесвирусных инфекциях имеет место иммуносупрессия, обусловленная как прямым повреждающим действием вирусов на клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги), так и подавлением факторов неспецифической защиты (в том числе продукции интерферонов, интерлейкинов и другие). Герпесвирусы в процессе эволюции приобрели механизмы обхода или инактивации антивирусного ответа организма, обладая способностью в той или иной мере подавлять продукцию ИФН и/или других провоспалительных цитокинов, препятствовать или прерывать сигнальные и антивирусные пути их действия [131, 23, 188, 94, 316, 65, 133, 114, 308].

Авторы полагают, что в большей степени заболеваемость этими инфекциями, течение болезни, персистенция вируса зависят от особенностей возбудителя и активности иммунной системы человека. Состояние иммунной системы обусловлено многими факторами: генетическими, экологическими, социально-экономическими, гигиеническими и другими [284].

Данные современных инфекционистов говорят о том, что первичная инфекция кожи и слизистых может быть манифестной или асимптомной. В любом случае, в окончаниях чувствительных нервов может реплицироваться большое количество вирусов. Нуклеокапсиды вируса затем центростремительно транспортируются по аксонам в клетки чувствительных ганглиев с формированием поствирусного ганглионита [141, 19, 300, 299, 126, 168, 306, 215, 206, 184, 1, 200, 301, 288, 274].

Согласно данным Журавлева В.П. [47, 46, 96], одним из наиболее распространенных вирусов герпеса, поражающих крылонебный узел, являются вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ).

На сегодняшний день известны две альтернативные теории (гипотезы), предложенные для объяснения механизмов персистенции ВПГ, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса. Согласно статической гипотезе, вирус герпеса находится в клетках парасимпатического ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из вегетативного ганглия по аксону периферического нерва. Динамическая гипотеза предусматривает постоянную репликацию и выброс из ганглия вируса герпеса. Достигая нерва, ВПГ вызывают микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявления [19, 119, 300, 206, 184, 1, 200].

Отдельными авторами высказывается предположение, что первичное инфицирование ВПГ вызывает латентную инфекцию ганглиев, ВПГ вирус попадет из входных ворот инфекции эндоневрально, периневрально, интрааксонально или по шванновским клеткам [208, 152, 195, 172, 215, 209, 170, 185, 196].

Как показывает проведенный анализ литературных данных, углубленные исследования особенностей иммунных и иммунорегуляторных нарушений у пациентов с выявленным инфицированием герпесвирусами практически не проводились [245, 297, 53, 197, 59].

Данные последних лет свидетельствуют о серьезном значении постгерпетической лицевой боли, патогенез которой до сих пор остается нераскрытым. Многие авторы указывают на постинфекционный иммуноопосредованный механизм развития постгерпетической лицевой боли, когда вирус уже не обнаруживается и отсутствует его прямое деструктивное воздействие на нейроны, а патологические изменения обусловлены иммунным ответом организма. Вируснейтрализующие антитела к белкам оболочки ВПГ в части случаев перекрестно реагируют с основным белком миелиновых оболочек, что лежит в основе постинфекционной демиелинизации. Это отрицает участие вируса в генезе постгерпетической лицевой боли и подтверждает роль иммуноопосредованных механизмов. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так как риск активизации ВГ существенно возрастает. Так, в частности, показано, что чем дольше происходит нормализация Т-клеточного звена иммунитета, тем длительнее острая лицевая боль [273, 220, 187, 230, 167].

В другом исследовании отмечено, что сосуществование вируса и иммунокомпетентного хозяина требует установления баланса между скоростью репликации вируса и его элиминацией из организма с помощью иммунной системы, что в итоге обеспечивает выживание обоих видов. У вирусов произошла наработка всевозможных способов уклонения от обнаружения иммунной системой. В ответ на это в арсенале иммунной системы находится огромное количество различных стратегических подходов к распознаванию и элиминации вирусов [137, 220, 73, 230, 60].

Данные последних лет свидетельствуют, что механизмы уклонения вируса от иммунной атаки в целом могут быть разделены на три группы:

1) уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета за счет изменения иммунодоминантных эпитопов;

2) препятствование клеточному иммунитету за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавления активности НК-клеток;

3) подавление реализации эффекторных функций, экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток [29, 171, 144, 53, 13, 59, 24].

Существует точка зрения, что инфицирование какого-либо типа клеток, приходящих в ткани во время неактивной фазы инфекции, является идеальным временем для уклонения от атаки иммунной системой [228, 230, 305, 217].

1.5. Проблемы диагностики герпесвирусной инфекции

В последнее десятилетие в отечественной и зарубежной литературе отмечена возрастающая активность диагностических мероприятий у пациентов с герпесвирусной инфекцией [285, 43, 5, 109, 186, 22]. Причем многие исследователи подчеркивают важную роль одновременного использования нескольких методов диагностики [43, 37, 52, 51, 22]. Это определяется необходимостью соблюдения основного принципа лабораторной диагностики инфекции: использования как минимум двух методов диагностики, один из которых направлен на прямое выявление возбудителя (культуральные исследования, ПЦР и др.), а второй метод позволяет осуществить детекцию антител [193, 289, 18].

Одним из методов диагностики герпесвирусной инфекции (ГИ) является иммуноферментный анализ, с помощью которого определяют антитела посредством антигенов, меченных ферментом. Преимущества: высокая чувствительность, возможность стандартизации и автоматизация исследований, снижение частоты субъективных ошибок. Чувствительность метода составляет

70-80%. Вирусные антитела классов IgG, IgA, IgM в сыворотке крови позволяют определить метод ИФА, которому свойственны простота, высокая специфичность и чувствительность [6, 83, 116, 302, 58, 76].

По мнению многих авторов, если в исследуемой сыворотке крови обнаруживаются высокие уровни IgG-антител к ГВ, то рекомендуется дополнительно тестировать их молекулярно-биологическим методом, основанным на амплификации ДНК (метод ПЦР), который достоверно указывает на присутствие вируса в организме, в то время как ПИФ, ИФА и другие методы ориентированы на выявление микроорганизма на основании его фенотипических признаков (продуцирования антигенов), проявление которых зависит от экспрессии генов. Молекулярно-биологические технологии позволяют определить непосредственно генотипическую принадлежность вируса. Итоговые исследования привели к выводу, что основные достоинства молекулярно-биологических методов — высокая чувствительность (90-98%) и специфичность (90-100%) [72, 83, 172, 5, 75, 186].

Необходимо отметить, что на качество диагностики влияет не только метод, но и правильность забора материала. Она важна и имеет свои особенности при иммуноморфологических и молекулярно-биологических методах исследования [10, 43, 57, 92, 85, 49, 22].

Однако не все авторы считают методы, основанные на выявлении ДНК-возбудителя, идеальными. Остаются неучтенными ошибки, связанные с возможным присутствием в пробе от больного ингибиторов ДНК-полимеразы или с нарушением условий забора и хранения материала и пр. [76].

Изучив литературные источники, можно сказать о том, что для адекватной терапии ГВИ недостаточно только выявить возбудителя заболевания. Необходимо иметь представление о характере течения инфекционного процесса [210, 43, 83, 5, 317, 49, 186, 22, 76, 313].

Изучение механизмов индукции иммуносупрессии, то есть уклонение от иммунного надзора, поможет понять аспекты эволюции разных звеньев иммунной системы и тем самым способствовать улучшению профилактики и лечения вирусных инфекций.

Большое значение в противовирусной защите организма придается системе интерферонов (ИФН). Для хронических вирусных инфекций характерно выраженное подавление интерфероногенеза. Фоновые показатели сывороточного ИФН сочетаются с резко угнетенной способностью иммуноцитов синтезировать ИФН- α и ИФН- γ , но данных о состоянии интерферонового статуса при вирусных ганглионитах нет [216, 80, 282, 239, 16, 74, 118, 33, 79].

Все вышеизложенное обосновывает необходимость проведения дальнейшего изучения, оптимизацию и внедрение в практическую сферу здравоохранения диагностических мероприятий ганглионитов головы герпесвирусной этиологии.

1.6. Проблемы терапии постгерпетических ганглионитов

Переходя к рассмотрению вопросов терапии, следует отметить, что, несмотря на отдельные успехи, достигнутые современной клинической медициной, лечение пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы продолжает оставаться нерешенной задачей. Существует множество методов лечения, но ни один из них не гарантирует избавления от страданий [7, 30, 28, 47, 78, 287, 96, 125, 255, 232, 40, 112, 15, 258, 275, 194, 203, 159, 174, 266, 11, 124].

Анализ работ, посвященных лечению ганглионитов вегетативных узлов головы, позволяет выделить ряд основных методов. Многие авторы считают, что наиболее распространенным является комплексный подход, включающий в себя медикаментозную физиотерапию, иглорефлексотерапию в зависимости от

предполагаемых этиологических факторов [7, 28, 56, 310, 96, 34, 178, 176, 194, 129, 262].

Другие исследователи полагают, что в связи с малой эффективностью лечения наблюдается частое обращение к деструктивной терапии (алкоголизации ганглиев, рентгенотерапии). Лечение пациентов с ганглионитами головы представляет значительные трудности [31, 28, 56, 78, 96, 315, 192, 254].

Необходимо комплексное лечение с применением ганглиоблокирующих средств (ганглерон, бензогексоний, пахикарпин), угнетающих передачу нервного возбуждения с преганглионарных волокон на постганглионарные и локализирующих патологический импульс в пределах вегетативного узла [30, 31, 28, 270, 279, 191]. Однако клинический опыт применения ганглиоблокаторов в виде внутримышечных и внутривенных инъекций или приема внутрь показал, что эти способы не дают ожидаемого эффекта [96]. Причинами этого являются кратковременность действия ганглиоблокаторов и наличие побочного эффекта в виде ортостатической гипотензии.

При хронических формах заболевания, часто резистентных к указанным методам, проводится курсовая терапия нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами. Для улучшения трофики тканей рекомендуется витаминотерапия (витамины группы В, РР, С) [28, 34, 166, 303, 304, 11, 154, 198, 115].

Для лечения лицевых болей некоторые авторы предлагают использовать физические методы терапии. В частности, показана эффективность диатермии диадинамотерапии [7, 31, 214].

На кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии была изучена и внедрена в лечебную практику схема комплексного лечения пациентов с ганглионитом КНУ, включающая в себя: валтрекс, тавегил, НПВС, нейромультивит и полиоксидоний, а в случае неэффективности — трансантральную радиохирургическую деструкцию КНУ [46, 96, 48].

Несмотря на большой арсенал терапевтических и хирургических средств, используемых при лечении пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов, до настоящего времени не найден патогенетически обоснованный метод лечения, позволяющий ликвидировать или уменьшить вегето-сосудистую дисфункцию и нарушение чувствительности в области лица, а также вторичные невротические расстройства, характерные для длительного текущего заболевания [142, 190, 189, 240, 233, 280].

Лечение прежде всего должно быть направлено на причину [47, 132, 96, 181, 71, 275, 36, 101, 98]. При лечении ГВИ наиболее широко используемыми являются ациклические нуклеотиды, обладающие прямым противовирусным эффектом: ацикловир, валцикловир (валтрекс), фамцикловир (фамвир). Противовирусный эффект ациклических нуклеотидов связан с их способностью избирательно нарушать процесс репликации ВПГ на стадиях синтеза вирусной ДНК и сборки вирусных частиц [56, 19, 20, 23, 83, 2, 42, 153, 49, 186, 123, 211, 269].

Ациклические нуклеотиды нового поколения (фамцикловир и валцикловир) обладают более высокой биодоступностью и сродством к вирусной тимидинкиназе, более длительным периодом полувыведения и меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с ацикловиром [14, 311, 102, 225, 267, 231].

Ряд авторов высказывает предположение, что при применении препарата развивается устойчивость ВПГ, которую связывают со снижением активности или отсутствием вирусной тимидинкиназы, повреждением субстратной специфичности фермента и появлением мутаций в гене ДНК-полимеразы. Ацикловир-резистентные штаммы ВПГ выявляются у 3-5% иммунокомпетентных больных с острыми и хроническими герпесвирусными инфекциями [231]. Лишь около 30% штаммов ВПГ, резистентных к ацикловиру, сохраняют чувствительность к фамвиру [249, 183, 231]. Таким образом, монотерапия с использованием ациклических нуклеозидов не позволяет решить все задачи при лечении пациента. В литературе также

отмечается, что одним из механизмов ускользания ВПГ от действия иммунной системы является формирование у больных дисфункции системы интерферонов, усиливающейся при длительном и тяжелом течении заболевания [212, 298, 223, 229, 234, 241, 247, 143, 246].

Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, позволяет сделать вывод, что для лечения герпесвирусной инфекции ведущим направлением можно считать воздействие на основные звенья иммунной системы [113, 24, 42, 67, 87].

В доступной литературе материалы о лечении больных с ПВПУ не представлены. Не раскрыта методика лечения, направленного на иммунную систему организма, поэтому необходимо совершенствовать данный метод лечения. Проведенные мультицентровые исследования показали высокую клиническую эффективность использования интерферона, на фоне его приема выявлено повышение уровней эндогенного интерферона, нарастание активности Т-звена иммунной системы [136, 283, 298, 218, 238, 45, 108].

Таким образом, данных по проведению целенаправленной противовирусной и иммунокорректирующей терапии ганглионитов, ассоциированных с ГВ-инфекциями, в доступной литературе нет. В этой связи представляется перспективным использование в комплексной терапии ганглионитов, ассоциированных с герпесвирусными инфекциями, препаратов, обладающих иммунокорректирующим и противовирусным (прямым или опосредованным) эффектом.

Вирусные ганглиониты остаются основной причиной лицевых болей, вызывающих страдание пациентов. Общие закономерности этиологии и патогенеза заболевания установлены, но отсутствует эффективная терапия данного заболевания. Нами высказано предположение, что клинико-иммунологический анализ пациентов с ППУГ может помочь в разработке новых лечебно-диагностических технологий.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В работе представлены клинико-лабораторные данные пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами вирусной этиологии, находившихся на лечении в Стоматологической поликлинике ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (главный врач — к.м.н., доцент Стати Т.Н.); НУЗ «Дорожная больница на ст. Свердловск-пассажирский» ОАО «РЖД» (главный врач — Солдатов Ж.А.). Лабораторные исследования были выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» и в Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМУ (руководитель отдела общей патологии — д.м.н., профессор Базарный В.В.) в период с 2009 по 2014 гг. Клиническое исследование одобрено Локальным этическим комитетом УГМУ при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Критериями включения пациентов с ПВПУ в исследование являлись:

— наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза «поражение вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии» (болезненность крылонебных, поднижнечелюстных вегетативных узлов, выявление диагностического титра антител к ВПГ, ЦМВ класса IgG проводилось методом ИФА и иммунохемилюминисцентным анализом (современный вариант ИФА с использованием парамагнитных частиц);

— длительность заболевания не менее 1 года; возраст больных от 18 до 65 лет;

— отсутствие указаний в анамнезе и клинических проявлений тяжелой хронической соматической патологии;

— согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из настоящего исследования являлись:

— наличие острых вирусных и других состояний, изменяющих параметры иммунного статуса;

— необходимость в приеме препаратов по поводу основного или сопутствующего заболевания, которые могут повлиять на показатели иммунного статуса;

— тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся декомпенсацией работы внутренних органов (дыхательная, сердечная недостаточность, наличие хронических заболеваний печени и почек в стадии декомпенсации), которые могут в таких случаях оказаться причиной вторичного иммунодефицитного состояния;

— курение;

— сахарный диабет;

— синдром Шегрена;

— отказ пациентов участвовать в исследовании на любом из этапов.

Дизайн исследования — рандомизированное контролируемое исследование. Отбор пациентов производился методом случайной выборки при амбулаторном обращении (рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследования



У всех пациентов проанализирована имеющаяся медицинская документация, результаты предшествующих инструментальных и лабораторных исследований для исключения сопутствующей соматической патологии.

Для исключения заболеваний, связанных с нарушением функций слюнных желез, выполнялась сиалометрия.

Все пациенты, включенные в исследование, дали добровольное письменное информированное согласие на участие, доступ и обработку персональных данных, забор материалов для исследования (периферическая кровь, ротовая жидкость).

В соответствии с целью и задачами в исследование были включены 105 пациентов с диагнозом ПВПСУ ВЭ в возрасте от 24 до 64 лет (средний возраст — 50,42), из них 95 женщин и 10 мужчин. Данные пациенты были разделены на две подгруппы — основную (55 человек, средний возраст — 51,75±1,9 года) и группу сравнения (50 человек, средний возраст — 49,2±1,6 года).

Пациенты основной группы получали лечение фамацикловиром, тавегилом, НПВС, нейромультивитом, препаратами интерферона, индукторами интерферона, иммунормом (протокол будет представлен в 5 главе).

Пациенты группы сравнения получали валацикловир, тавегил, НПВС, нейромультивит, полиоксидоний. Данный вариант лечения был разработан эмпирически и предложен на основе многолетнего опыта кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии УГМУ (2008 г.) для лечения ганглионита КНУ.

Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека (25 женщин, 7 мужчин), в возрасте от 23 до 61 года, средний возраст — 49,85 лет. Данные группы были сопоставимы по полу ($p=0,111$), возрасту ($p=0,549$) (табл. 1).

В работе использовались основные и дополнительные методы обследования, которые были зафиксированы в медицинской карте

стоматологического больного. При обработке данных применялись биостатистические методы исследования (параграф 2.5).

Таблица 1

Распределение пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы по возрасту на момент наблюдения

Характеристика группы	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=50)		Контрольная группа (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщины, чел.	51	92,73	45	90	25	78,13
Мужчины, чел.	4	7,27	5	10	7	21,87
Возраст, лет	51,75±1,9		49,2±1,6		49,85±1,8	

2.2. Оценка стоматологического статуса

Стоматологическое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам, включавшим клинические и рентгенологические методы.

Во время приема, помимо анализа жалоб пациента, был проведен и ряд других обязательных для данного исследования мероприятий.

Проведен анализ анамнеза жизни (аллергоанамнез, венерические заболевания, инфекционные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, дыхательной системы, эндокринной системы, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, пищеварительной системы, крови, кожи, мочевыделительной и половой системы).

В ходе исследования проанализированы жалобы больного. Наиболее часто на нейростоматологическом приеме у пациентов фиксировались случаи, связанные с лицевой болью. Выявлены следующие характеристики боли:

- локализация;
- субъективные ощущения больного (боль пульсирующая, рвущая, распирающая, острая, ноющая, давящая, жгучая, сверлящая и т.д.);
- периодичность (постоянная, приступообразная, стреляющая);

- усиление боли (при дотрагивании, открывании рта, разговоре, гигиенических мероприятиях полости рта и т.д.);
- купирование боли (анальгетики, НПВП, тепловые процедуры);
- локализованная — разлитая — иррадиирующая (по ветвям тройничного нерва);
- сила боли (нетерпимая, сильная, умеренная, слабая, очень слабая (дискомфорт), по РАШ, ВАШ, Wongbaker);
- время возникновения первых болевых ощущений (дни, месяцы, годы);
- появление боли (спонтанно, в связи с протезированием зубов, удалением зубов, лечением зубов, перенесенной ОРВИ, травмой, оперативным вмешательством и т.д.).

Для более детального анализа характеристик лицевой боли пациентам была предложена к заполнению разработанная нами анкета-опросник (прил. 2) (заявка № 2014132613/14(052563), приоритет от 07.08.2014 г. «Способ оценки состояния больного с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии на доклинической стадии»). Анкета предлагалась пациентам в момент обращения на нейростоматологический прием и после комплексного консервативного лечения.

Проведено объективное обследование зубочелюстной системы. Важнейшим его этапом стал анализ нейростоматологического статуса. Были определены курковые зоны (участки кожи с повышенной чувствительностью, малейшее раздражение которых приводит к приступу боли).

Проведена качественная оценка болевой чувствительности (гипоэстезия / анестезия) участка кожи и/или слизистой оболочки иннервируемого нерва: надглазничного (верхняя треть лица), верхнечелюстного (средняя треть лица), нижнечелюстного (нижняя треть лица), языкоглоточного (корень языка и боковая стенка глотки). С помощью острого предмета (иглы) покалывали и изучали болевую чувствительность в симметричных участках кожи /слизистой, чтобы не повредить целостность тканей.

При пальпации в проекции крылонебного и поднижнечелюстного узла была выявлена степень болезненности.

При осмотре полости рта, включая преддверие ротовой полости, определяли состояние слизистой оболочки, проводили оценку зубных рядов, краевое прилегание пломб, коронок, отмечали наличие разрушенных зубов, над- и поддесневых зубных отложений, состояние десны. Осмотр десны включал оценку ее цвета, консистенции, десневых сосочков, наличие пародонтальных карманов, их глубину. При осмотре десны определяли вид воспаления, характер течения (хроническое, в стадии обострения), распространенность (локализованное, генерализованное), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая).

Степень поражения зубов определялась распространенностью (%) и интенсивностью кариеса - индексом КПУ и его компонентами: «К» (кариес), «П» (пломба), «У» (удаленный). Индекс КПУ представляет собой интегрированное значение всех стадий кариеса [63, 17, 86, 84, 88, 99].

Использовали следующие оценки уровня интенсивности кариеса: очень низкий (0,2-1,5), низкий (1,6-6,2), средний (6,3-12,7), высокий (12,8-16,2), очень высокий (16,3 и выше).

Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта применен упрощенный индекс гигиены (УИГ) полости рта Грина–Вермильона (Oral Hygiene Index Simplified, Green-Vermilion, 1964), который состоит из двух компонентов: индекса зубного налета – ИЗН (Debris-index) и индекса зубного камня – ИЗК (Calculus-index).

Для определения индекса зубного налета и индекса зубного камня использовали йодисто-калиевый раствор, которым смазывали вестибулярные поверхности 16, 26, 11, 31 зубов и язычные поверхности 36 и 46 зубов.

Применили систему оценок гигиенического состояния полости рта (табл. 2).

Система оценок гигиенического состояния полости рта

Зубной налет (DI):	
0	отсутствие зубного налета (нет окрашивания)
1	зубной налет покрывает не более 1/3 поверхности коронки зуба
2	зубной налет покрывает более 1/3, но не более 2/3 поверхности коронки зуба
3	зубной налет покрывает более 2/3 поверхности коронки зуба
Зубной камень (CI):	
0	зубной камень не выявлен
1	наддесневой зубной камень покрывает до 1/3 поверхности коронки зуба
2	наддесневой камень покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности коронки зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень в виде отдельных конгломератов
3	наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности коронки зуба и (или) имеется поддесневой зубной камень, который окружает пришеечную часть зуба

Расчет индекса зубного налета и индекс зубного камня осуществляли по формуле:

$$\text{ИЗН} = \frac{\sum \text{ЗН}}{n} \text{ и } \text{ИЗК} = \frac{\sum \text{ЗК}}{n},$$

где:

$\Sigma \text{ЗН}$ — сумма баллов зубного налета; $\Sigma \text{ЗК}$ - сумма баллов зубного камня;

n — количество обследованных зубов (6 зубов).

УИГ полости рта получали путем сложения индекса зубного налета и индекса зубного камня: $\text{ГИ} = \text{ИЗН} + \text{ИЗК}$.

Значение УИГ интерпретировалось следующим образом: 0-0,6 — низкий, гигиена полости рта хорошая; 0,7-1,6 — средний, гигиена полости рта удовлетворительная; 1,7-2,5 — высокий, гигиена полости рта

неудовлетворительная; 2,6 и более — очень высокий, гигиена полости рта плохая.

Для характеристики воспалительного процесса (распространенность, границы и интенсивность) при гингивите был применен папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита (РМА) по Парме (С. Parma, 1960).

При определении индекса РМА оценивается состояние десны у каждого зуба: воспаление сосочка (Р) — 1 балл, воспаление краевой десны (М) — 2 балла, воспаление альвеолярной десны (А) — 3 балла.

Данный индекс вычислялся по формуле и выражался в процентах:

$$РМА = \frac{\sum x \cdot 100}{3 \times n},$$

где:

Σ — сумма наивысших баллов каждого зуба;

n — количество обследованных зубов.

Оценка результатов проводилась следующим образом: до 25% — легкая степень гингивита; 25-50% — средняя степень гингивита; более 50% — тяжелая степень гингивита.

Для определения интенсивности поражения тканей пародонта был использован пародонтальный индекс (ПИ) (Russel, 1956). Для его подсчета использовали следующую систему оценок:

0 — нет изменений и воспаления;

1 — легкий гингивит (воспаление десны не охватывает весь зуб);

2 — гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется);

4 — исчезновение замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка по рентгенограмме;

6 — гингивит с образованием клинического кармана, нарушения функции нет, зуб не подвижен;

8 — выраженная деструкция всех тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен.

ПИ рассчитывали по формуле:

ПИ = сумма оценок у каждого зуба/число обследованных зубов.

Полученные значения оценивали в соответствии со следующими критериями:

0,1-1,0 — начальная и легкая степень патологии пародонта;

1,5-4,0 — среднетяжелая степень патологии пародонта;

4,0-8,0 — тяжелая степень патологии пародонта.

Анализ информированности пациентов по проведению индивидуальных гигиенических процедур в полости рта проводили с помощью разработанной нами анкеты, состоящей из 7 вопросов, в которую были включены вопросы об информированности респондентов по проведению индивидуальных гигиенических процедур в полости рта с использованием ими предметов и средств гигиены, обоснованности и приоритетах в выборе тех или иных индивидуальных средств гигиены для полости рта (прил. 1).

2.3. Рентгенологическое исследование

В клинике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России для дифференциальной диагностики используется компьютерная томография костей лицевого скелета и придаточных пазух в трех проекциях. Компьютерная томография является одной из наиболее информативных методик при определении состояния околоносовых пазух. У данной категории больных обследование проводили при первичном осмотре. При этом оценивалось состояние верхнечелюстных пазух, лабиринтов решетчатой кости, проверялось наличие дополнительных теней за счет новообразований, воспалительных процессов.

Был использован аппарат Somaton Sensation производства фирмы Siemens (Германия) в режиме: ток рентгеновской трубки (переменный параметр) 5-10 мА, напряжение рентгеновской трубки 120 кВ, время экспозиции 20-60 секунд, средняя нагрузка на пациента 1 мЗв, масштаб передачи изображения 1:0,45.

Лучевая нагрузка на пациента в 1 мЗв, по данным Международной комиссии по рентгеновской защите, не представляет опасности для здоровья. Пациента укладывали на самодвижущуюся каталку лицом вверх, голова фиксировалась в специальном подголовнике.

Для объективной оценки состояния пародонта, в частности, структуры костной ткани альвеолярных отростков челюстей, применялась ортопантомография (аппарат ORTOPHOS 3 (Sirona)), компьютерная томография (GALILEOS (Sirona)), прицельная внутриротовая рентгенография. Для оценки состояния тканей пародонта определяли наличие основных рентгенологических симптомов (деструкция кортикальной пластинки, деструкция костной ткани межальвеолярных перегородок со снижением их высоты, образование внутрикостных карманов, изменение костной структуры, появление периапикальных очагов деструкции).

2.4. Лабораторные методы исследования

2.4.1. Гематологический анализ

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Cell Dyn 1700 (США). Он включал: подсчет эритроцитов ($10^{12}/л$), определение гемоглобина (г/л), эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC, RDW), лейкоциты, тромбоциты. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. СОЭ (мм/час) определяли унифицированным микрометодом Панченкова.

Иммунологические исследования сыворотки крови. Исследование клеточного иммунитета включало иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии, позволяющее охарактеризовать фенотип лимфоцитов. Данная технология основана на способности моноклональных антител специфически взаимодействовать с дискретными антигенными детерминантами, экспрессированными на поверхности клетки, что дает возможность судить об их типе и функциональном состоянии по наличию того

или иного набора клеточных маркеров и происходящих в них процессах (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD5+, CD20+, CD25). Для анализа клеток использовали проточный цитометр FC 500 (Beckman Coulter, США). Исследование проведено совместно с проф. В.В. Базарным.

Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM определяли иммунотурбидиметрическим методом на фотометре с проточной кюветой StatFax 300 (Германия) с использованием наборов фирмы Human (Германия).

Концентрацию интерферонов (ИФН) – ИФН- γ (ед/мл) и ИФН- α (ед/мл) определяли в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) по протоколу производителя, детекцию проводили на мультипланшетном фотометре Multiscan Ascent (Финляндия).

С диагностической целью у пациентов определяли специфические антитела класса G к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ1) и цитомегаловирусу (ЦМВ) – anti- $HSV_{I}IgG_{I}$; anti- $HSV_{I}IgG_{II}$; anti- $HSV_{I}IgM_{I,II}$; anti- $CMV_{I}IgG$; anti- $CMV_{I}IgM$.

Для этого использовано сочетание методов твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохемилюминесценции. Исследования выполнялись на автоматических анализаторах ARCHITECT 2000 (Abbott) и Modular Analytics E170 (Roche).

Определение ДНК ВПГ-1 и ЦМВ проводилось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проводили с использованием диагностикумов производства «ДНК-Технология» (Россия) и амплификатора «ДТ-322» (ДНК-Технология, Россия).

2.4.2. Лабораторные исследования ротовой жидкости

С целью изучения состояния секреторного иммунитета у всех обследованных получали спонтанную ротовую жидкость (РЖ). Сбор смешанной слюны (нестимулированной) в состоянии покоя проводился утром

натошак или не ранее чем через 3 часа после приема пищи. Пациентов в положении сидя просили опустить голову вниз, не глотать слюну и не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. Слюна аккумулировалась в полости рта в течение двух минут, затем пациентов просили сплюнуть все содержимое в специальную пробирку (SalivaCapsSet, производитель IBLInternationalGMBH) при помощи соломинки из полипропилена.

Образцы ротовой жидкости замораживали до исследования. Перед исследованием образцы размораживались, хорошо перемешивались и центрифугировались.

Для оценки секреторного иммунитета полости рта исследовали уровень секреторного IgA (г/л), лактоферрина (нг/мл), ИФН- α (пг/мл) методом твердофазного гетерогенного ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и регистрацией результатов на фотометре Multiscan Ascent.

2.4.3. Лабораторное исследование иммунореактивности

слизистой оболочки полости рта (реакция адсорбции микроорганизмов)

Для оценки неспецифической резистентности СОПР оценивали РАМ по модифицированной методике Беленчук Т.А. (1987 г.). Методика заключается в подсчете количества бактерий, адсорбированных на каждой клетке буккального эпителия. Для этого после полоскания пациентом полости рта водой шпателем с округленными краями брали соскоб с внутренней поверхности щеки, готовили мазок на стерильном обезжиренном предметном стекле. Мазок подсушивали. А затем фиксировали и окрашивали по Романовскому в модификации Филипсона. Далее микроскопировали препарат с иммерсионной системой (x 900), подсчитывали количество клеток, содержащих менее 10 бактерий (относили их к категории а), количество клеток, содержащих от 10 до 30 бактерий (категория b) и число клеток, в которых бактерий было больше 30 (категория c). Результат рассчитывали по формуле:

$$РАМ = \frac{(a \times 1) + (b \times 2) + (c \times 3)}{n},$$

где: n — количество клеток.

Сущность модификации заключается в том, что нами для выражения результата реакции использована формула полуколичественной оценки, как это принято в цитохимических исследованиях.

2.4.4. Использованные в исследовании препараты

У больных основной группы применяли:

Фамацикловир (фамвир, Novartis, Швейцария). Фамцикловир 2-[2-(2-амино-9Н-пурин-9-ил)этил]-1,3-пропандиол диацетат (эфир). Назначался по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней.

Тавегил назначался по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней на ночь.

Кеторол — производное арилуksусной кислоты, неселективный ингибитор циклооксигеназы 1 и 2. Назначался по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней.

Нейромультивит. В составе данного препарата содержатся витамины В1, В6 и В12. Назначался по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней).

Виферон — препараты интерферона (комбинированный препарат, действующие вещества — интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 по 1 000 000 МЕ, токоферола ацетат 0,055 г, и аскорбиновая кислота 0,022 г), назначался по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней.

Циклоферон. После 10-дневного приема виферона назначаются индукторы интерферона (циклоферон – (индуктор интерферона, действующее вещество - кислоты акридонуксусной 0,15, N-метилглюкамина - 0,146 г) в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, массой 0,150 г.), график приема: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день.

Иммунонорм назначался по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Больные основной группы получали схему лечения, которая была изучена и внедрена в лечебную практику в 2008 г. (Журавлев В.П., Самохвалов Д.П., 2008 г.) [96], для лечения синдрома Слудера. Автор данной схемы предлагал следующее комплексное лечение:

- Валацикловир — по 500 мг 2 раз в день в течение 5 дней;
- Тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5 дней на ночь;
- НПВС — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- Нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- Полиоксидоний в ректальных свечах — 12 мг раз в сутки первые 3 дня, а затем с интервалом 48 часов оставшиеся 9 суппозиториев.

2.5. Статистическая обработка результатов

Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики и программирования с использованием вычислительной техники [25, 82, 61, 68, 312].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в компьютерной программе Statistica 6.0.

Оценивали соответствие полученных данных закону нормального распределения. Для этого анализировали гистограммы, вычисляли d-Колмогорова-Смирнова.

При нормальном распределении находили среднее значение и его стандартное отклонение ($M \pm s$).

Применяли двусторонний t-критерий Стьюдента. Уровень значимости α принимали равным 0,05; запись « $p < 0,05$ » означала, что вероятность найти различия между аналогичными группами в генеральной совокупности не превышала 5%.

Глава 3.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГАНГЛИОНИТАМИ ГОЛОВЫ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с постгерпетическим ганглионитом

В период с 2009 г. по 2014 г. на специализированный прием обратилось 1056 пациентов, из них 553 пациента с лицевой болью, что составило 52,37% от всего количества пациентов (рис. 2).

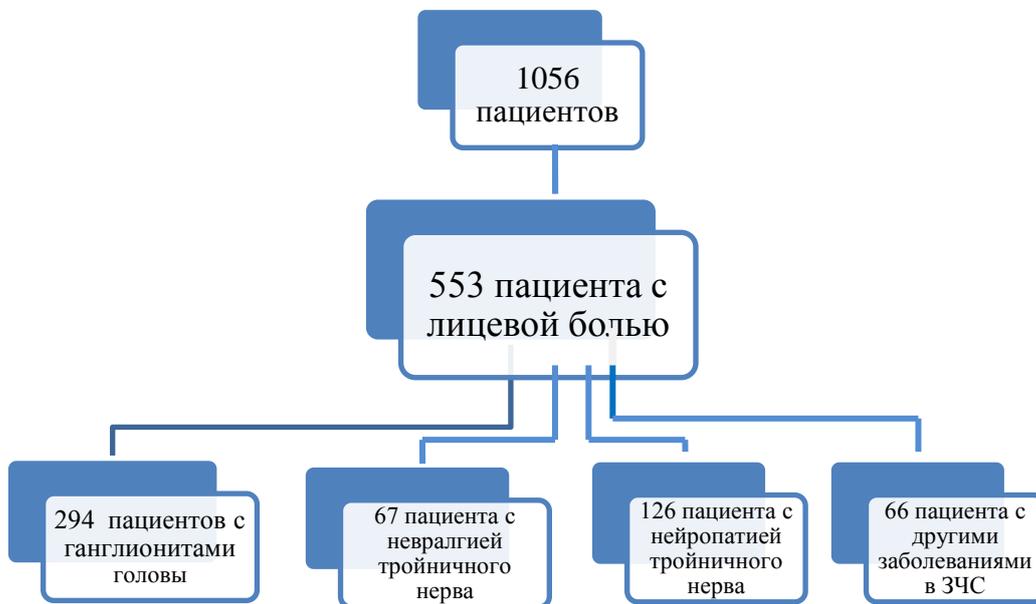


Рис. 2. Структура специализированного стоматологического приема за период 2009-2014 гг.

Среди пациентов, обратившихся на стоматологический прием по поводу лицевых болей, было выявлено, что преобладающая часть — это пациенты с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы — 48,71%, 7,55% — с невралгией тройничного нерва, 13,74% — с нейропатией тройничного нерва (рис. 2, 3).

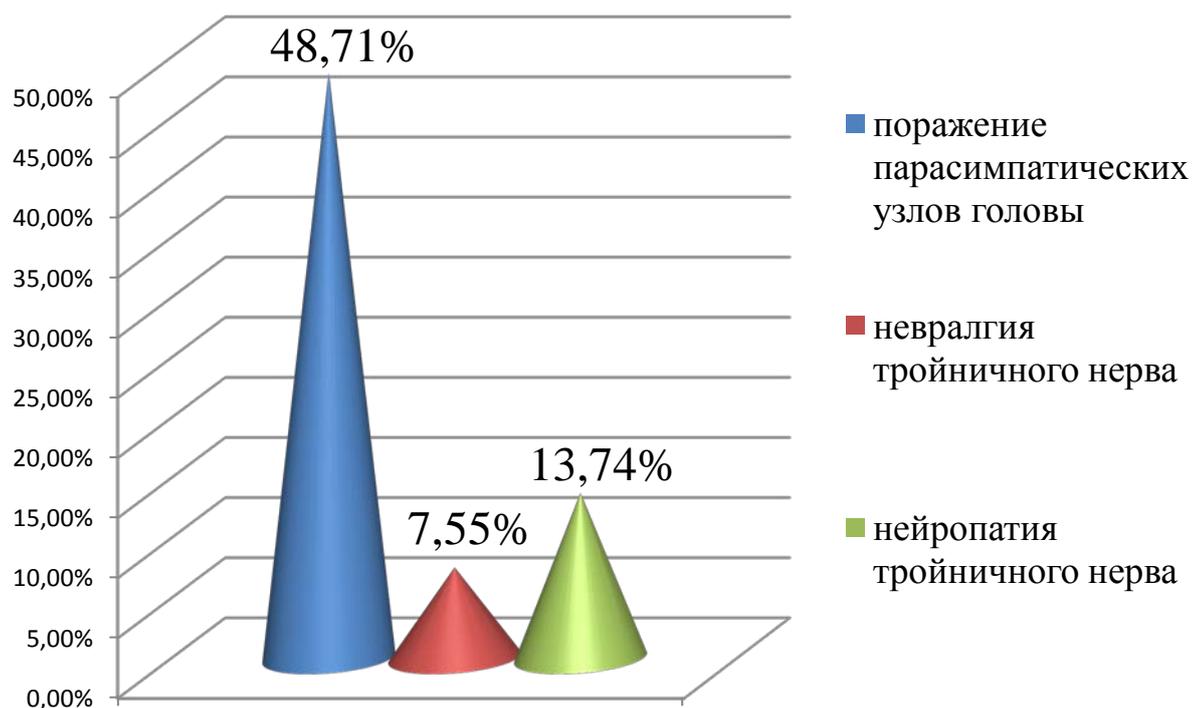


Рис. 3. Распределение пациентов на специализированном приеме (2009-2014 гг.)

На нейростоматологический прием чаще обращались пациенты с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами в возрасте 55-64 года (49,52%). Среди пациентов с ганглионитами преобладали лица следующих возрастных групп: 45-54 года (22,86%), 35-44 года (18,10%), 25-34 года (8,57%), 15-24 года (0,95%) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных по возрасту

Возраст, лет	Пациенты с ганглионитами	
	%	абс.
18-24	0,95	1
25-34	8,57	9
35-44	18,10	19
45-54	22,86	24
55-64	49,52	52
Всего:	100	105

В весеннее (36,5%) и осеннее (27,1%) время года обращаемость пациентов с ганглионитами головы была выше, чем в летнее и зимнее время года (рис. 4).

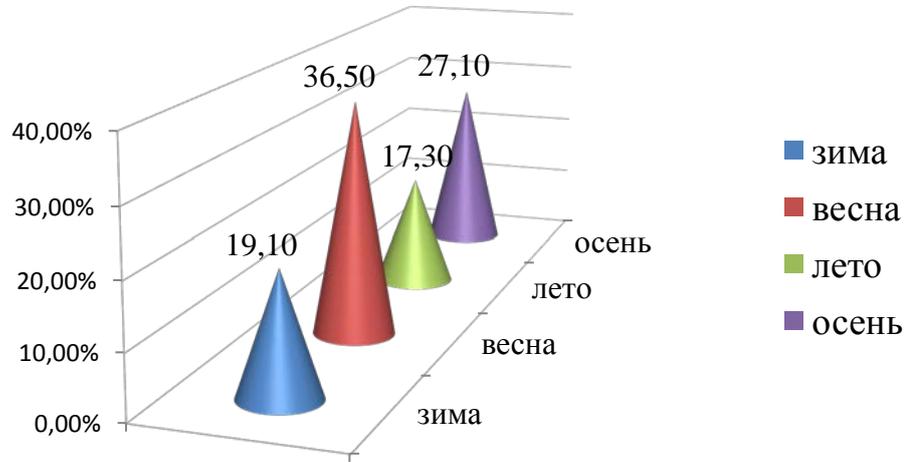


Рис. 4. Частота обращаемости пациентов в зависимости от времени года

Пациенты с ганглионитами головы обращались с жалобами на постоянную ноющую боль в области верхних и нижних зубов, челюстей, с иррадиацией в глотку, небо, околоушную, лобную, затылочную области, а также с распространением боли в шею, предплечье, плечо (рис. 5, 6, 7).

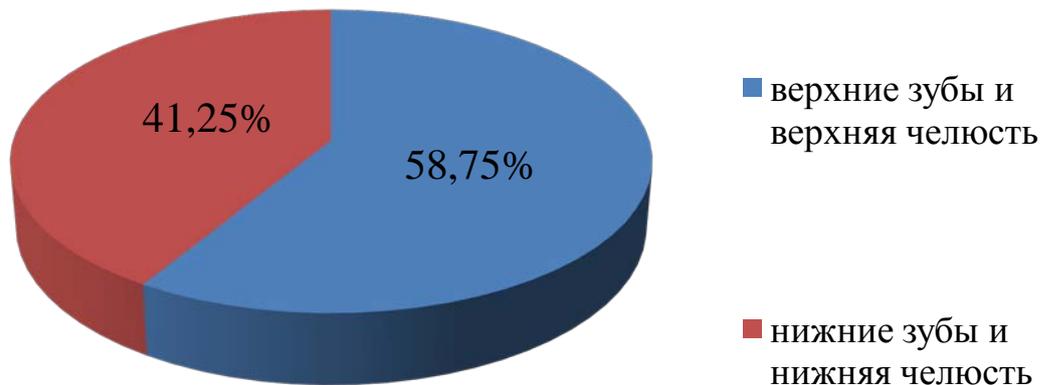


Рис. 5. Локализация боли при постгерпетическом ганглионите головы

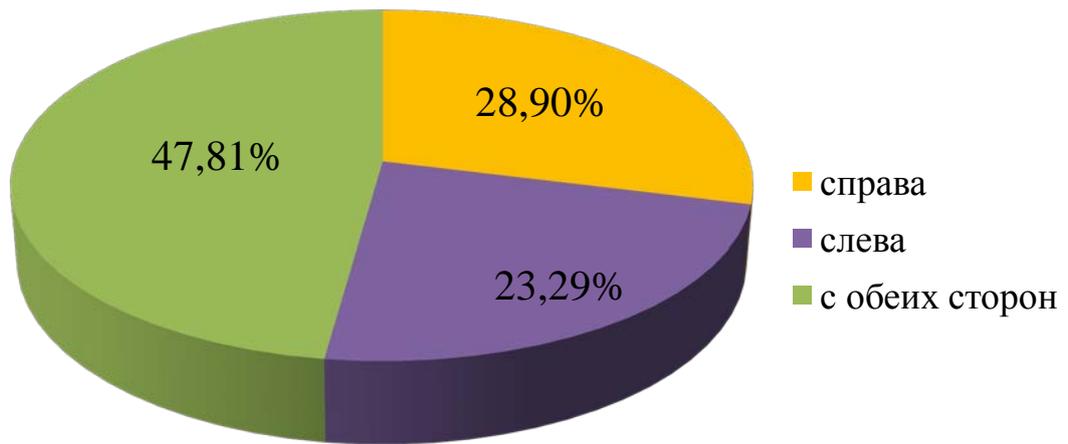


Рис. 6. Локализация боли у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы (по признаку стороны)

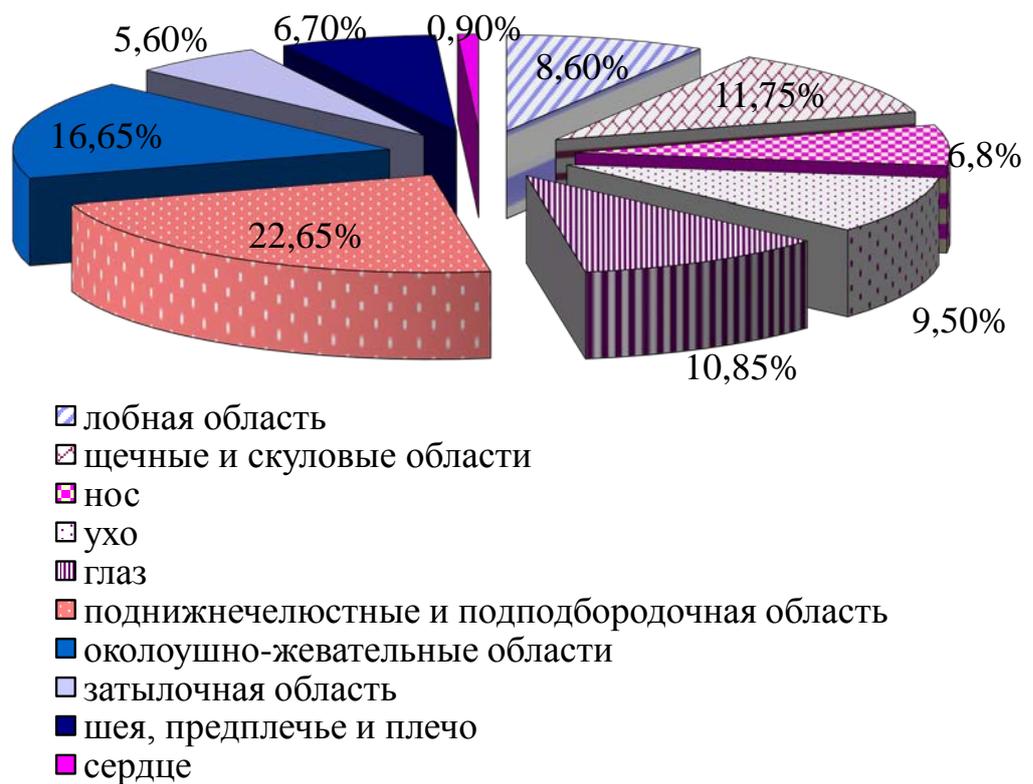


Рис. 7. Иррадиация боли при ганглионитах головы герпесвирусной этиологии

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что наибольшее число респондентов (53,9%) по десятибалльной шкале на момент осмотра оценили свое болевое ощущение на 8-10 баллов, 19,3% респондентов оценили боль в 5-7 балла, 14,6% — в 2-4 балла, и только 3,2% — в 2 балла.

При обработке данных вербально-цветовой шкалы и оценке интенсивности болевых ощущений на момент осмотра были получены следующие результаты: 53,49% респондентов отмечали сильные болевые ощущения и лишь 2,32% указывали на незначительную боль (табл. 4).

Таблица 4

Показатели вербально-цветовой шкалы (на момент осмотра)

Значения	Число ответивших	% от числа ответивших
Синий	2	4,65
Зеленый	1	2,32
Красный	0	0
Желтый	0	0
Фиолетовый	3	6,98
Коричневый	9	20,93
Черный	23	53,49
Серый	5	11,63

На вопрос: «Как бы вы оценили самую неприятную боль за последние 6 месяцев?», 60,46% респондентов отметили на 9-10 баллов, а 39,54% — 8 баллов.

При оценке боли за последние 6 месяцев в среднем основная часть респондентов указали 7 баллов (69,77%).

После анализа оценки воздействий боли на трудоспособность нами было выявлено, что у 83,72% респондентов боль влияла на трудоспособность, из-за чего пациенты отказывались от своих обычных занятий (работы, учебы, домашних дел, семейных мероприятий и т. д).

Кроме того, на стороне поражения выявлялся сложный симптомокомплекс вегетативно-сосудистых и секреторных расстройств в виде слезотечения, инъекирования склер, ринореи, гиперемии и отечности слизистой оболочки полости рта и кожи лица (рис. 8).

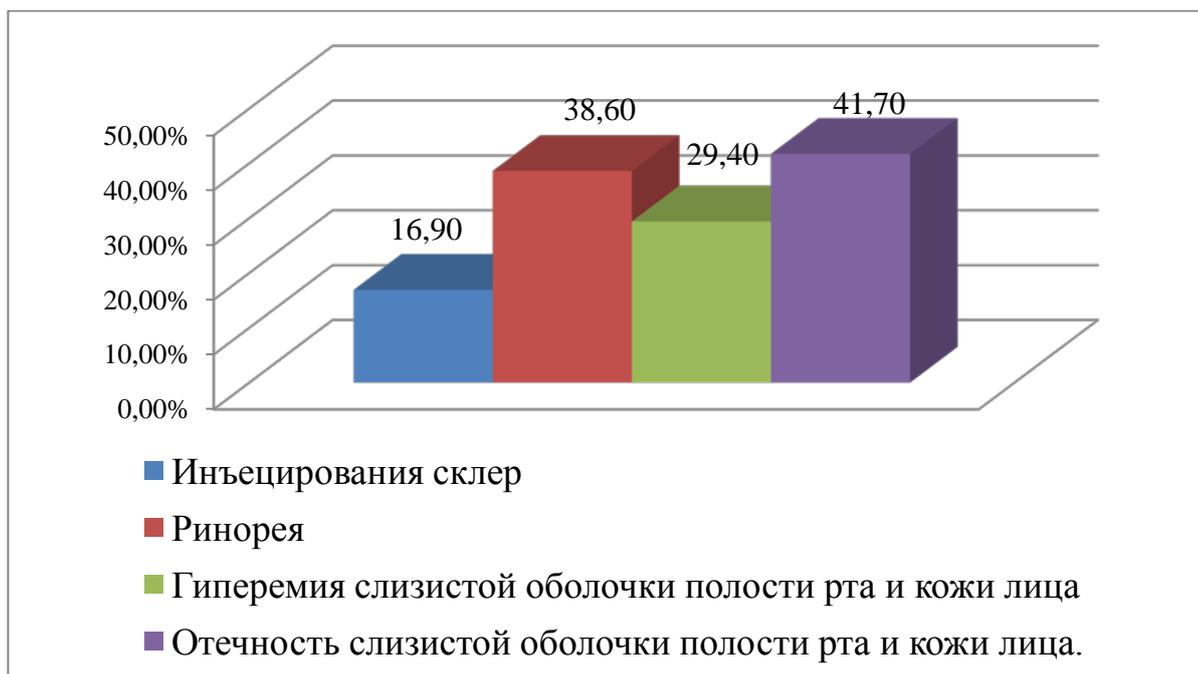


Рис. 8. Вегетативно-сосудистые и секреторные расстройства у пациентов с герпетическим ганглионитом головы

Обращало на себя внимание то, что более 50% пациентов с ганглионитами предъявляли жалобы на депрессию, раздражительность, снижение памяти и другие нарушения физического и психического состояния и познавательных функций.

Большинство пациентов (62%) были направлены из других лечебных учреждений с несоответствующими диагнозами (из них 16% — невралгия тройничного нерва, 10% — неврит тройничного нерва, 36% — нетипичная лицевая боль, 9% — ретенция, дистопия нижних третьих моляров, 8% —

пульпит, 13% — гайморит, 4% — отит, 4% — другие заболевания). Самообращение пациентов зафиксировано в 34% случаев, и лишь 4% пациентов были направлены из других лечебных учреждений с диагнозом «поражение вегетативных парасимпатических узлов» (рис. 9).



Рис. 9. Направительные диагнозы из других лечебных учреждений

При изучении анамнеза заболевания у 84,76% пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов по месту жительства были удалены зубы на верхней и нижней челюсти со стороны поражения вегетативных парасимпатических узлов.

Хронические сопутствующие заболевания различных органов и систем выявлены у 65,7% пациентов, из них: заболевания желудочно-кишечного тракта — у 43,33%, сердечно-сосудистой системы — у 34,81%, остеохондроз шейного отдела позвоночника — у 41,86%. Все больные были осмотрены специалистами, им была назначена терапия, направленная на компенсацию сопутствующих заболеваний (рис. 10).

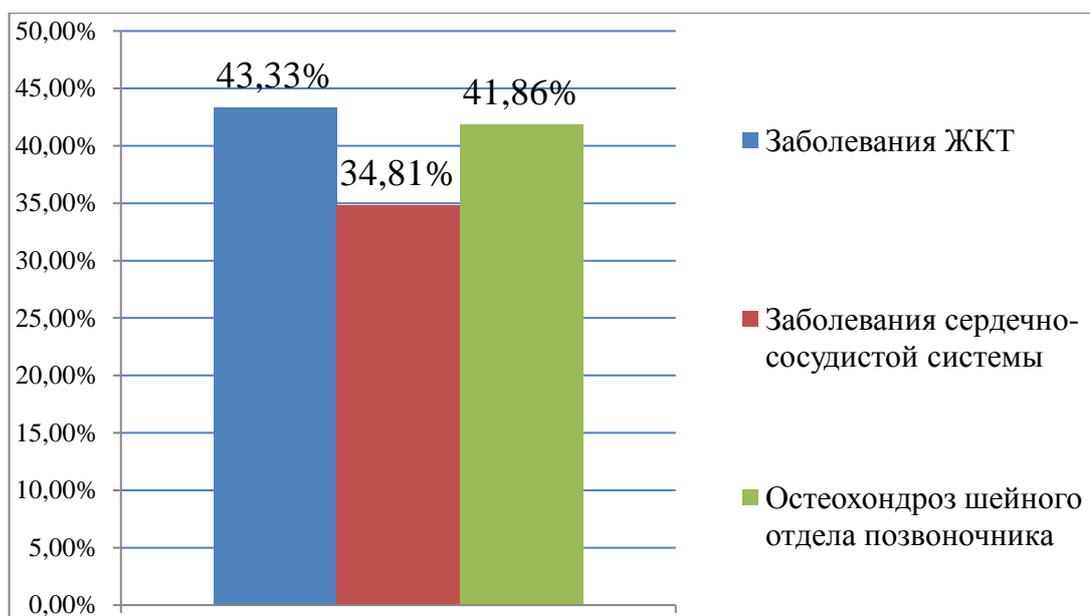


Рис. 10. Хронические сопутствующие заболевания различных органов и систем

При пальпации определялась болезненная область в проекции пораженного узла за бугром верхней челюсти в 100% случаев.

Лидокаиновая проба была также положительна в 100%, которая заключалась во временном выключении узлов путем эндоназальной анестезии слизистой носа. Ватником, навернутым на ватодержатель с изогнутым под углом в 120 градусов концом, проводилась обработка 10%-ым раствором лидокаина латеральной стенки полости носа позади заднего конца средней носовой раковины в проекции крылонебного узла на стороне его поражения.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа в полуаксиальной проекции выполнено у 105 пациентов. Исследование проводили при обследовании по месту жительства или на консультативных приемах у других специалистов. Патологий придаточных пазух носа у этих групп не обнаружено (рис. 11).

В ходе исследования было установлено, что одинаково часто поражались крылонебный узел с одноименной стороны (7,62%). Поражение КНУ справа и слева составило 3,81%. Двустороннее поражение крылонебных и подчелюстных парасимпатических вегетативных нервных узлов отмечалось в 43,81% случаев. Поражение правого крылонебного узла и поднижнечелюстного

узла наблюдалось в 17,14% случаев, левого — лишь в 14,29%. Справа поражение подчелюстного узла наблюдалось чаще (4,76%), чем левого (0,95%). Двустороннее поражение подчелюстных узлов не зафиксировано ни в одном из случаев (табл. 5.)



Рис. 11. Компьютерная томография придаточных пазух носа: аксиальный срез, вариант нормы

Таблица 5

Поражение вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии

Крылонебный узел			Крылонебный и подчелюстной узел			Подчелюстной узел	
Справа	Слева	Справа и слева	Справа	Слева	Справа и слева	Справа	Слева
7,62*	7,62*	3,81*	17,14*	14,29*	43,81*	4,76*	0,95*

Примечание: * — числовые значения представлены в процентах

Таким образом, результаты анализа полученных за 5-летний период данных указывают на высокую (52,37%) распространенность пациентов с поражением вегетативных парасимпатических нервных узлов в структуре профильного нейростоматологического приема.

Чаще происходит поражение нескольких вегетативных парасимпатических узлов головы.

Высокий процент недообследованных лиц с ганглионитами головы актуализирует необходимость повышения профессиональных компетенций стоматологов по разделу «нейростоматология», внедрения современных методов диагностики и лечения пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы и совершенствования системы диспансеризации больных с лицевой болью.

3.2. Состояние полости рта у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии

3.2.1. Оценка интенсивности кариеса зубов у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы

При оценке полуколичественных показателей стоматологического статуса у пациентов с ганглионитами головы вирусной этиологии было выявлено статистически значимое увеличение индекса КПУ по сравнению с контрольной группой (КПУ — $15,1 \pm 0,7$; «К» — $6,7 \pm 0,05$; «П» — $4,8 \pm 0,04$, «У» — $3,6 \pm 0,06$, при $p \leq 0,05$) и составило $19,8 \pm 1,1$. У пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии нами был проведен структурный анализ индекса КПУ. Анализ структуры интенсивности кариеса зубов в основной группе выявил преобладание компонента «У», среднее значение которого составило $10,2 \pm 0,06$, что превышало в 3 раза данный показатель в группе сравнения ($3,6 \pm 0,06$) ($p \leq 0,05$). На втором месте в структуре индекса КПУ находился показатель санированных зубов («П»), среднее значение которого составило у пациентов с постгерпетическим ганглионитом $6,1 \pm 0,03$ по

сравнению с $4,8 \pm 0,04$ в группе контроля ($p \leq 0,05$). Средний показатель кариеса («К») составил $3,5 \pm 0,05$ в группе с ганглионитом головы (рис. 12, табл. 6).

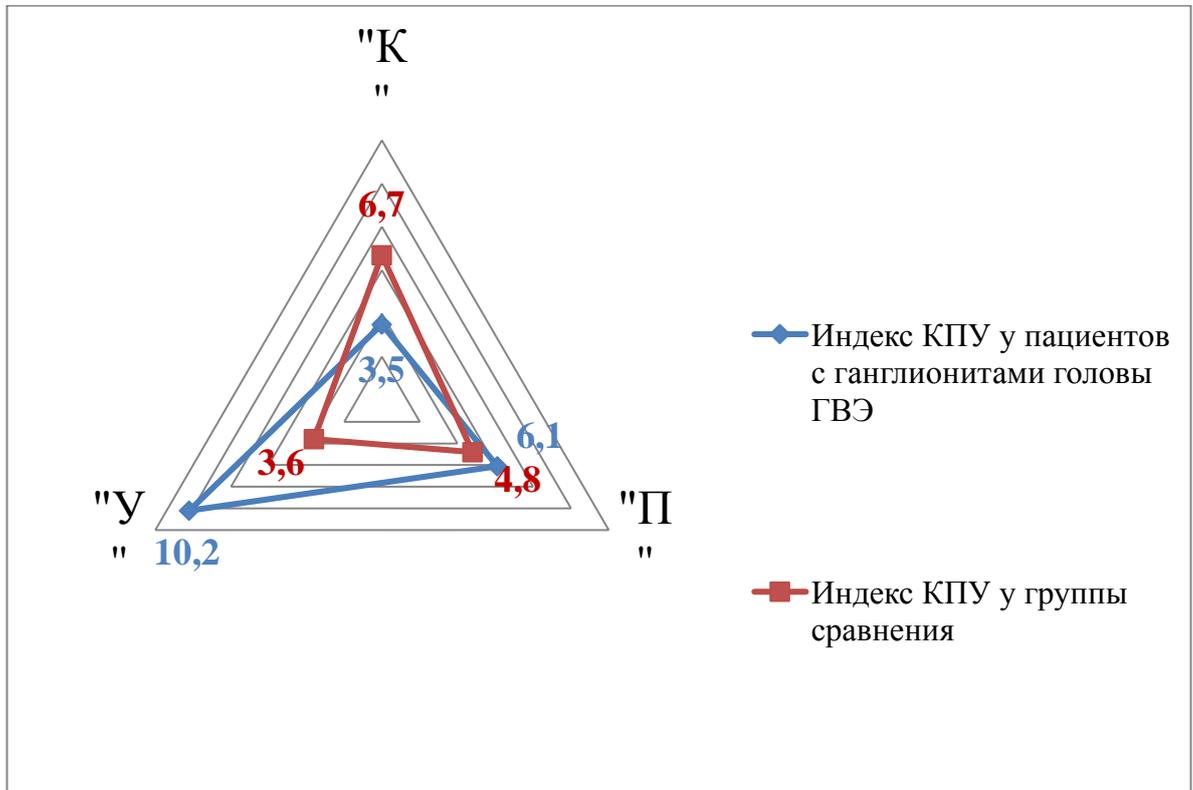


Рис. 12. Значения индекса КПУ у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии и группы сравнения

Таблица 6

Значения индекса КПУ у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии и группы сравнения

Структура КПУ	Основная группа n=55	Контрольная группа n=32	p
К	$3,5 \pm 0,05$	$6,7 \pm 0,05$	$\leq 0,05$
П	$6,1 \pm 0,03$	$4,8 \pm 0,04$	$\leq 0,05$
У	$10,2 \pm 0,06$	$3,6 \pm 0,06$	$\leq 0,05$

Удаление верхних зубов выполнялось чаще (59,2%), чем нижних. Удаление верхних (47,4%) и нижних (65,4%) моляров осуществлялось чаще, чем удаление других групп зубов: верхних (31,1%) и нижних (18,9%) премоляров, верхних (14,9%) и нижних (10,1%) резцов, верхних (6,5%) и нижних (5,4%) клыков. Зубы (верхние — 49,9%, нижние — 52,8%) на правой стороне челюстей удалялись чаще, чем зубы на левой стороне челюстей (табл. 7). Удаление зубов эффекта не приносило, боль сохранялась. На рентгенограммах изменений со стороны костной ткани периапикальной области выявлено не было.

Таблица 7

Частота удаления зубов разной локализации

Удаленные верхние зубы, % (59,9)	6,0	3,2	4,3	5,1	4,8	2,2	2,1	2,5	2,2	2,1	1,7	5,3	3,6	4,9	3,8	6,1
Верхние зубы	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8
Нижние зубы	4,8	4,7	4,6	4,5	4,4	4,3	4,2	4,1	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8
Удаленные нижние зубы, % (40,1)	5,2	3,5	5,5	1,9	2,1	1,1	1,1	0,7	0,8	1,5	1,1	1,5	2,2	5,0	3,3	3,6

Таким образом, у лиц с поражением парасимпатических узлов головы в структуре индекса интенсивности кариеса преобладали удаленные зубы. После глубокого анализа жалоб больных, анамнестических данных болезни и клинического исследования, данная особенность может быть связана с выраженным болевым симптомом у пациентов с ганглионитами головы в зубах и частыми ошибками в диагностике и, как следствие в лечении, выраженном в

беспричинном удалении, проявляющемся в значительном уменьшении естественных постоянных зубов. Поэтому при локализации боли в зубочелюстной системе необходима точная дифференциальная диагностика. При обследовании больного, жалующегося на острую боль в зубе, необходимо определить наличие кариозной полости, перелома зуба или другой патологии со стороны зубов. В случаях, вызывающих сомнение, проводят рентгенологическое исследование, электродиагностику.

3.2.2. Оценка гигиены полости рта у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы

Гигиенический уход за полостью рта остается первичной мерой профилактики кариеса и заболеваний пародонта [86, 17, 99]. Поэтому на следующем этапе исследования проведена оценка гигиены полости рта у пациентов, страдающих ганглионитами головы вирусной этиологии.

На основании анализа показателя ОНІ-S установлено, что у пациентов с ППУГЭ состояние гигиены полости рта было статистически хуже (показатель составил $1,82 \pm 0,2$), чем в группе контроля ($0,74 \pm 0,17$), $p < 0,05$. Указанные нарушения связаны с наличием постоянной боли в зубочелюстной системе: с одной стороны, боязнь пациентов усиления боли при дотрагивании зубной щеткой до зубов, с другой — наличие постоянной хронической боли у пациентов с ганглионитами головы ГВЭ, снижающей качество жизни пациентов, концентрирует их внимание именно на болевом синдроме, а мотивация к повышению стоматологического здоровья отсутствует.

В большинстве случаев, причиной плохой гигиены полости рта является недостаточный уровень знаний об управляемых факторах риска стоматологических заболеваний. Поэтому далее были проанализированы базовые знания по гигиене полости рта у пациентов с ганглионитами с использованием анкеты (прил. 1).

Анализ мотивации к достижению и улучшению эстетики улыбки проведен на основании обработки ответов на вопрос: «Как часто Вы чистите

зубы?». Большинство опрошенных (67,27%) продемонстрировали недобросовестный подход к поддержанию здоровья полости рта и ответили, что чистят зубы 1 раз в день. 27,7% опрошенных ответили, что чистят зубы 2 раза в день. Респонденты, ухаживающие за полостью рта 3 и более раз в день, составили 5,46%. На вопрос: «В какое время суток Вы чистите зубы?», 45,45% респондентов ответили, что чистят зубы только утром, 23,64% чистят зубы утром, после завтрака и вечером перед сном, 21,82% — только вечером, и лишь 9,09% чистят зубы после каждого приема пищи. Все опрошенные респонденты знают, что на чистку зубов необходимо затрачивать не менее трех минут, однако большинство респондентов (76,36%) не придерживаются этих рекомендаций и затрачивают на чистку зубов до 1 минуты; 16,37% респондентов чистят зубы 2-3 минуты, есть такие (7,27%), которые затрачивают на чистку зубов свыше 3-х минут. Мы изучили сроки замены зубных щеток в течение года. Большинство респондентов (58,18%) меняют зубную щетку 1 раз в 6 месяцев, 21,82% — 1 раз в год, 12,73% — по мере ее истирания, 7,27% — 1 раз в год. Согласно анкетированию, большинство опрошенных (67,27%) не использует дополнительные средства гигиены для полости рта, мотивируя это нехваткой времени, нежеланием или незнанием о существовании этих средств (табл. 8).

Таким образом, установлено ухудшение гигиены полости рта у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы по сравнению с группой контроля по данным индекса ОНI-S. Кроме того, неудовлетворительная и плохая гигиена полости рта у пациентов с ППУГ может быть обусловлена недостаточными знаниями об управляемых факторах риска и поведения, направленных на сохранение стоматологического здоровья, установленными по результатам анкетирования.

Результаты анкетирования пациентов с ганглионитами головы
герпесвирусной этиологией

Вопрос анкеты	Пациенты с ППУГ, % (n=55)	Контрольная группа, % (n=32)
Сколько раз в день Вы чистите зубы?		
а) 1	67,27	15,9
в) 2	7,27	62,5
с) 3 и более	5,46	21,6
В какое время Вы чистите зубы?		
а) Только утром	45,45	22,1
б) После приема пищи	9,09	12,3
с) Только вечером (перед сном)	21,82	5,2
д) Утром и вечером	23,64	57,1
Какое время Вы затрачиваете на чистку зубов?		
а) До 1 минуты	76,36	28,6
в) 2-3 минуты	16,37	13,4
с) Свыше 3-х минут	7,27	58,0
Как часто Вы меняете зубную щетку?		
а) По мере истирания	12,73	26
в) Один раз в 3 месяца	7,27	33,3
с) Один раз в полгода	58,18	28,7
д) Один раз в год	21,82	12,0
Используете ли Вы дополнительные средства гигиены для полости рта?		
а) Нет, не использую	67,27	48,8
в) Да, использую	32,73	51,2

Примечание: при $p < 0,05$

3.2.3. Состояние тканей пародонта у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии

В основной группе больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов индекс РМА статистически значимо превышал показатель контрольной группы: $54,25 \pm 3,69$ и $34,52 \pm 2,26$ соответственно, $p < 0,001$ (табл. 9). Аналогичная тенденция выявлена при оценке ПИ: в основной группе ПИ статистически значимо выше значения индекса контрольной группы $5,25 \pm 0,79$ и $2,56 \pm 0,63$ соответственно, $p < 0,001$. Установленные значения ПИ у основной группы соответствуют воспалению тканей пародонта тяжелой степени тяжести.

Таблица 9

Индексная оценка состояния пародонта у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы ($M \pm m$)

Индекс	Пациенты с ППУГ n=55	Контрольная группа n=32	P
РМА	$68,25 \pm 3,69$	$34,52 \pm 2,26$	$p < 0,001$
ПИ	$5,25 \pm 0,79$	$2,56 \pm 0,63$	$p < 0,001$

Таким образом, при сравнении стоматологического статуса пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы с контрольной группой выявлен ряд отличий в показателях, характеризующих состояние твердых тканей зубов, пародонта и гигиенических знаний. У пациентов с ППУГ статистически значимо были выше индексы КПУ, ОНІ-S, РМА, ПИ, что подтверждает наличие стоматологических заболеваний с необходимостью их лечения. Следует отметить, что патологический процесс в тканях пародонта у пациентов с ганглионитами головы носил генерализованный характер.

В результате исследования выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии, что связано с болевыми симптомами у данной категории пациентов и отсутствием мотивации к поддержанию стоматологического здоровья.

Результаты проведенного анкетирования показали неудовлетворительный уровень знаний пациентов с ППУГ по уходу за полостью рта, следствием чего является высокая нуждаемость в стоматологическом лечении.

3.3. Показатели клинического анализа крови у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии

Клинический анализ крови был выполнен для скрининговой оценки пациентов, выявления возможного острого воспалительного процесса и сопутствующей патологии (анемия, аллергозы и т.д.). В основной и контрольной группах все гематологические показатели находились в пределах нормальных значений и без различий между группами (табл. 10).

Таблица 10

Показатели клинического анализа крови у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии ($M \pm \sigma$)

Показатели	Пациенты с ганглионитами головы герпесвирусной	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	125,4 \pm 6,81	123,5 \pm 2,74
Эритроциты, 10^{12} /л	4,59 \pm 0,27	4,50 \pm 0,40
СОЭ, мм/час	6,47 \pm 2,93	6,51 \pm 1,15
Лейкоциты, 10^9 /л	7,27 \pm 0,15	7,95 \pm 0,19
Нейтрофилы палочкоядерные, 10^9 /л	0,05 \pm 0,07	0,07 \pm 0,02
Нейтрофилы сегментоядерные, 10^9 /л	2,47 \pm 0,86	2,82 \pm 0,52
Эозинофилы, 10^9 /л	0,23 \pm 0,01	0,20 \pm 0,07
Базофилы, 10^9 /л	0,00 \pm 0,02	0,00 \pm 0,00
Лимфоциты, 10^9 /л	1,89 \pm 0,82	1,63 \pm 0,40
Моноциты, 10^9 /л	0,54 \pm 0,02	0,66 \pm 0,08
Тромбоциты, 10^9 /л	220,5 \pm 65,25	238,75 \pm 93,44

Глава 4.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНЫХ
ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГОЛОВЫ
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

4.1. Характеристика клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с вирусными ганглионитами головы

У пациентов с постгерпетическими ганглионитами выявлено повышение содержания IgG к ВПГ 1 ($44,78 \pm 0,05$ МЕ/мл, в контрольной группе — $4,85 \pm 0,01$ МЕ/мл; $p < 0,05$) и IgG ЦМВ ($7,96 \pm 0,07$ МЕ/мл, в контрольной группе — $2,73 \pm 0,04$ МЕ/мл, $p < 0,05$), определяющих завершенность и эффективность иммунного ответа. В сыворотке крови у больных с прозопалгией не выявлены IgM к ВПГ и ЦМВ IgM, так же как и в группе контроля (табл. 11).

Таблица 11

Показатели специфического гуморального иммунитета у пациентов с ганглионитами головы

Показатели	Пациенты с ганглионитами головы	Контрольная группа
IgG ВПГ 1, МЕ/мл	$44,78 \pm 0,05$	$4,85 \pm 0,01$
IgG ЦМВ, МЕ/мл	$7,96 \pm 0,07$	$2,73 \pm 0,04$
IgM ВПГ 1, МЕ/мл	отр.	отр.
IgM ЦМВ, МЕ/мл	отр.	отр.

Примечание: при $p < 0,05$

Следует отметить, что данное исследование было проведено при обращении к врачу, т.е. во время болевого синдрома. Отсутствие в данный

период положительных значений титров специфических Ig M указывает на то, что прямая связь между клиникой и динамикой гуморального иммунного ответа отсутствует. При формировании ганглионитов, вероятно, существуют более сложные взаимосвязи.

Поскольку основной причиной ганглионитов челюстно-лицевой области являются вирусные инфекции, то оценка нарушений иммунной реактивности пациентов определит направление поиска новых лечебно-диагностических технологий.

Важную роль в противовирусном ответе играет продукция интерферонов [144, 77, 74]. Это явилось основанием для изучения у пациентов «интерферонового статуса» — ИФН- α и ИФН- γ (табл. 12).

Таблица 12

Интерфероновый статус у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	P
ИФН- α ед./мл	640,7 \pm 11,5	186,67 \pm 8,11	0.001
ИФН- γ ед./мл	128,3 \pm 5,9	15,62 \pm 1,25	0.001

При исследовании показателей ИФН-статуса у больных с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами были выявлены существенные нарушения. У всех больных с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами показатели сывороточного (референтные значения 2-8 ед./мл) и спонтанного интерферона (референтные значения 0-2 ед./мл) снижены и соответствуют < 2 ед./мл.

Уровень регуляторного ИФН- γ был заметно снижен в сравнении с контрольной группой на 89,2% (p=0,001). Это указывает, исходя из существующих представлений о физиологической роли данной фракции интерферона, на нарушение системных механизмов иммунорегуляции [216, 80,

282, 74]

Концентрация ИФН- α снижалась при вирусных ганглионитах в 3,4 раза в сравнении с контрольной ($p=0,001$), что свидетельствует о выраженном нарушении местного иммунитета.

Выраженных отличий со стороны клеточного иммунитета не выявлено, за исключением умеренного повышения уровня иммунокомпетентных клеток CD25 и снижения В-лимфоцитов и CD8 (табл. 13).

Таблица 13

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	P
CD3+ лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	1,09 \pm 0,03	0,69 \pm 0,16	0.176
CD4 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	1,42 \pm 0,85	0,84 \pm 0,05	0.223
CD8 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,58 \pm 0,06	0,42 \pm 0,03	0.014
CD16 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,35 \pm 0,05	0,29 \pm 0,02	0.189
В-лимфоциты (от всех В) CD20 \pm CD5-	0,22 \pm 0,06	0,09 \pm 0,01	0.001
CD25+ лимфоциты	0,11 \pm 0,06	0,37 \pm 0,069	0.047

Вирусная инфекция вызывает иммунодепрессию, что делает невозможным адекватный противовирусный иммунный ответ, запускает «порочный круг патогенеза» и делает стандартную терапию малоэффективной. Поэтому необходимо совершенствовать метод лечения данных больных, непосредственно воздействуя на основные звенья иммунитета.

4.2. Характеристика секреторного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии

Оценка секреторного иммунитета актуальна в стоматологии, поскольку позволяет оценить защитные свойства слизистой оболочки полости рта, также может быть использована для диагностики заболевания у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии [229, 57].

Сравнение показателей секреторного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии свидетельствует о достоверно значимых отличиях между исследуемой и контрольной группами (табл. 14).

Таблица 14

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии

Показатели		Исследуемая группа	Контрольная группа	P
Лабораторные показатели секреторного иммунитета	ЛФ, нг/мл	8812,0±801,3	7324,8±1104,3	0.347
	sIgA, мг/мл	204,9±20,15	95,7±15,1	0.004
	ИФН-α, пг/мл	6,3±2,3	23,8±5,6	0.001
Реакция адсорбции микроорганизмов (РАМ)		8,4±1,9	16,5±2,2	0.001

Одним из компонентов полноценной защиты полости рта является лактоферрин. Лактоферрин представляет собой железосодержащий гликопротеин из семейства трансферринов. Данный белок обладает большим разнообразием функций (важнейшей является участие в формировании секреторного иммунитета слизистых оболочек), оказывает мощное бактерицидное и бактериостатическое воздействие на целый ряд

микроорганизмов, выступая как хеллатор металла и связывая железо, необходимое для размножения бактерий [229]. Также лактоферрин влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов и систему комплемента. Таким образом, ЛФ человека относится к факторам первой линии иммунной защиты.

У пациентов с ганглионитами головы вирусной этиологии уровень ЛФ достоверно не отличается от контрольной группы. Данная особенность логично объясняется отсутствием локального герпетического воспаления слизистой оболочки полости рта.

Другим важным компонентом слюны является секреторный иммуноглобулин А (sIgA). К его основным функциям относят предотвращение адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновение через нее антигенов, нейтрализация вирусов, токсинов и ферментов, участие в фагоцитозе [86, 99, 254, 16, 92, 209].

Уровень sIgA в контрольной группе ниже в 2 раза ($p=0,004$). Сравнение данного показателя свидетельствует об интенсивной выработке sIgA при протекании герпетической инфекции.

Также, одним из важных защитных компонентов слюны является ИФН- α . Вследствие того, что ротовая жидкость меняется по составу, физико-химическим и биологическим свойствам при воздействии самых разных стимулов (то есть, РЖ является индикатором реактивности), следовательно, количественное содержание интерферонов в ротовой жидкости также отражает состояние иммунитета пациента. ИФН- α действуют как ингибиторы репликации вируса, и оказывают преимущественно противовирусный эффект. Кроме того, ИФН- α включает в себя несколько видов белков (22 подтипа ИФН- α) с одинаковой молекулярной массой (около 20 кДа), что повышает достоверность их количественного определения в ротовой жидкости [10, 52, 92].

Результаты проведенного исследования указывают на статически достоверное снижение уровня ИФН- α в ротовой жидкости пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами в 4 раза по

сравнению с контрольной группой. Из полученных результатов видно, что данный вид протекания герпесвирусной инфекции сопряжен со снижением защитных сил организма и нарушением реактивности, что оказывает негативное влияние на стоматологический и соматический статус пациентов.

Изменения уровня секреторного ИФН- α повторяют закономерности, обнаруженные при исследовании системного иммунитета: в крови уровень данного фактора у пациентов с ПШУГ также был значительно сниженным.

ИФН- α можно рассматривать как маркер тяжести у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии и показатель интенсивности воспалительного процесса вирусной этиологии.

У практически здоровых добровольцев показатель РАМ составил $16,5 \pm 2,2$ усл.ед, у пациентов с ганглионитом головы он снижался до $8,4 \pm 1,9$ ($p < 0,05$).

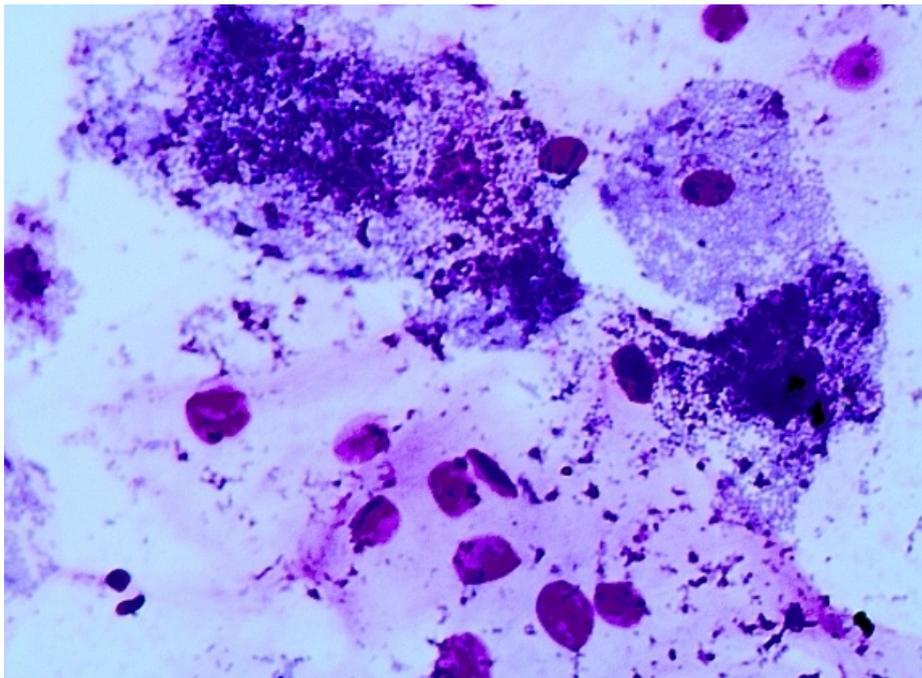


Рис. 13. Эпителий слизистой оболочки полости рта. Окрас: азур-эозин. Ув.: x 1000.

Адгезивность микроорганизмов к эпителиоцитам у пациентов с ганглионитами
головы герпесвирусной этиологии

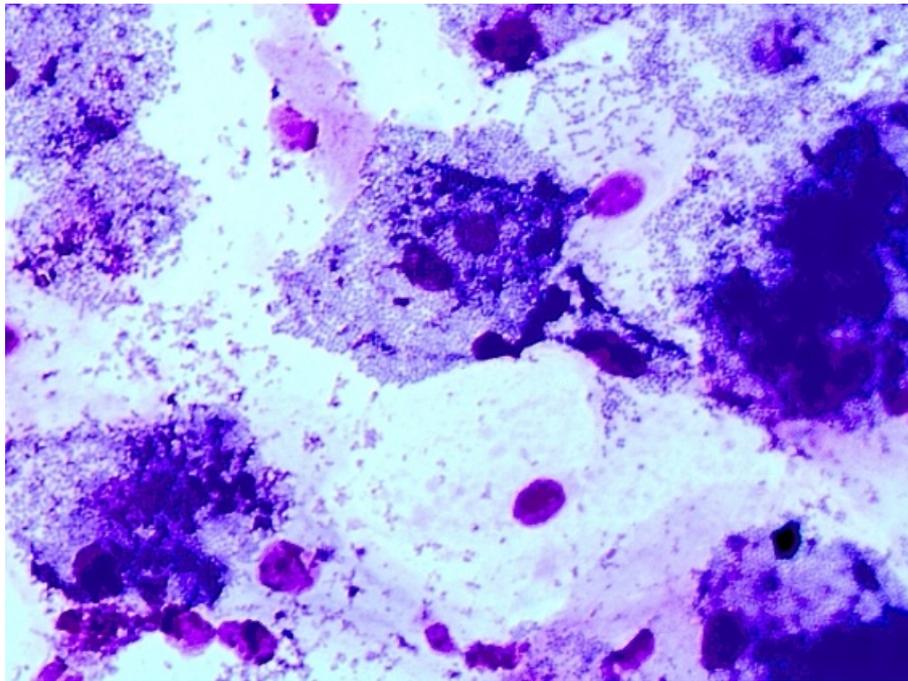


Рис. 14. Эпителий слизистой оболочки полости рта. Окрас: азур-эозин, ув.: x 1000.
Адгезивность микроорганизмов к эпителиоцитам у контрольной группы

Таким образом, в данном исследовании на основании клинико-лабораторных данных пациентов с ППУГВЭ выявлены выраженные дисфункции секреторного иммунитета: показатель sIgA можно рассматривать как показатель активности воспаления, а ИФН- α — маркер тяжести, что позволяет говорить об активации антибактериального иммунитета и снижении противовирусного иммунитета. Содержание лактоферрина в слюне у пациентов с ППУГ отличий от практически здоровых людей не было. Также следует отметить, что среди исследованных маркеров острой фазы воспаления значительно изменялся уровень секреторного IgA. Этим определяется не только более глубокое понимание патогенеза изучаемой патологии, но и поиск путей разработки методов ее коррекции.

Современным инструментом для объективной оценки диагностической ценности лабораторных тестов является ROC-анализ. С его помощью было подтверждено, что определение лабораторных показателей сывороточного (Ig G CMV, Ig G HSV, ИФН α , ИФН γ) и секреторного (ИФН α , ЛФ, Ig A)

иммунитета являются убедительными диагностическими маркерами постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевой болью (рис. 15-21).

Таблица 15

Диагностическая информативность лабораторных тестов при постгерпетическом ганглионите у пациентов с лицевыми болями

Показатель	Диагностическая чувствительность (ДЧ), %	Диагностическая специфичность (ДС), %	AUC
Ig G CMV	100	100	1,0
Ig G HSV	100	100	1,0
ИФН α (кровь)	80	80	0,89
ИФН γ (кровь)	80	80	0,89
ИФН α (РЖ)	90	95	0,97
ЛФ (РЖ)	90	90	0,94
Ig A (РЖ)	90	95	0,97

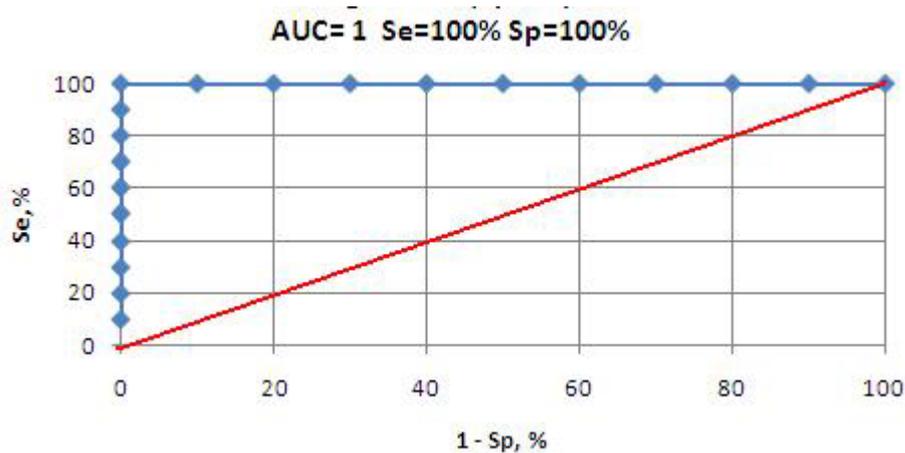


Рис. 15. ROC – кривая уровня Ig G HSV при постгерпетическом ганглионите головы

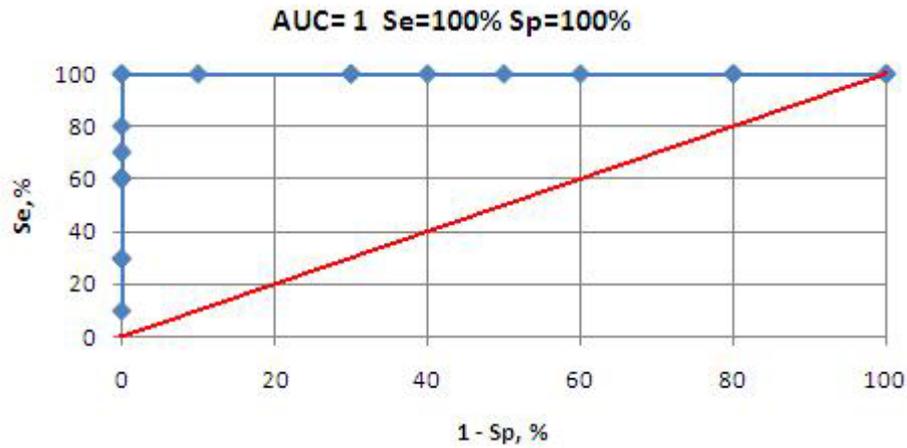


Рис. 16. ROC – кривая уровня Ig G CMV при постгерпетическом ганглионите головы

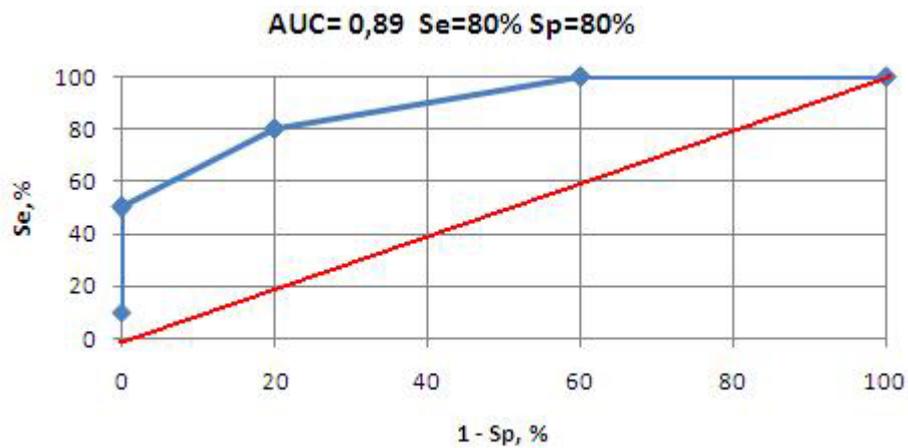


Рис. 17. ROC – кривая уровня ИФН-α при постгерпетическом ганглионите головы

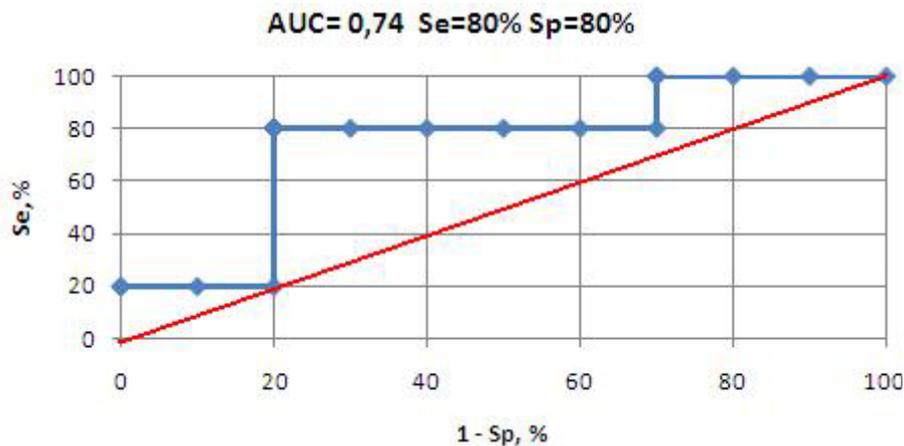


Рис. 18. ROC – кривая уровня ИФН-γ при постгерпетическом ганглионите головы

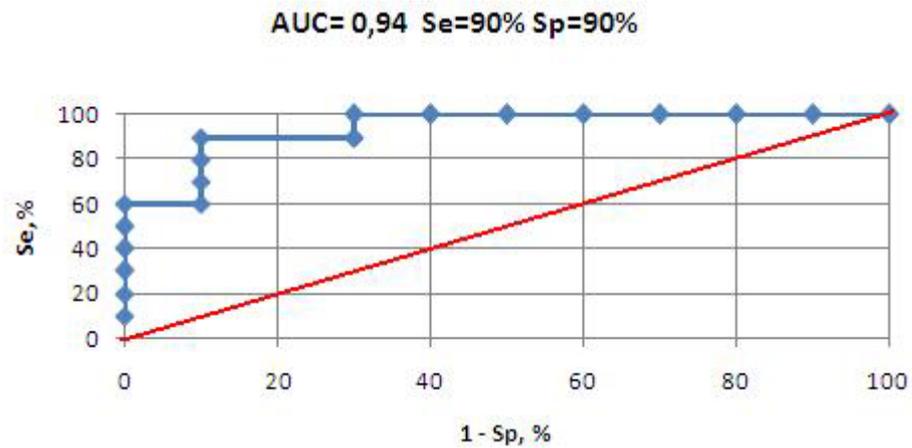


Рис. 19. ROC – кривая уровня ЛФ (ротовой жидкости) при постгерпетическом ганглионите головы

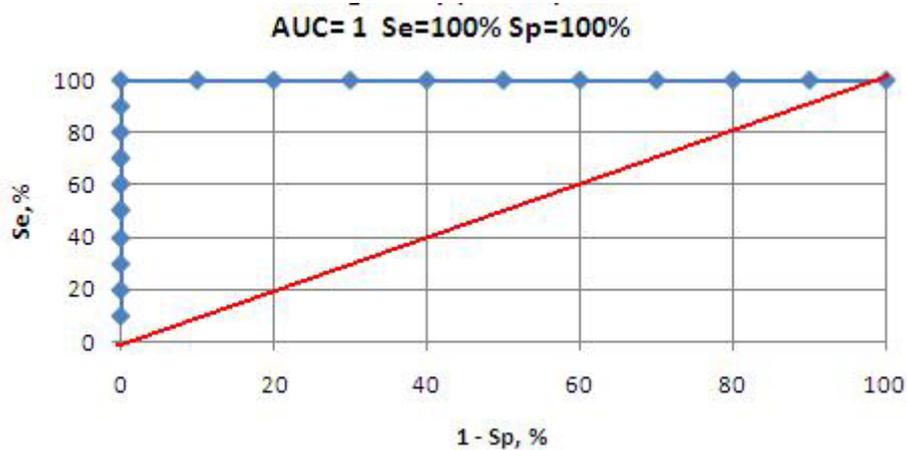


Рис. 20. ROC – кривая уровня Ig A (ротовой жидкости) при постгерпетическом ганглионите головы

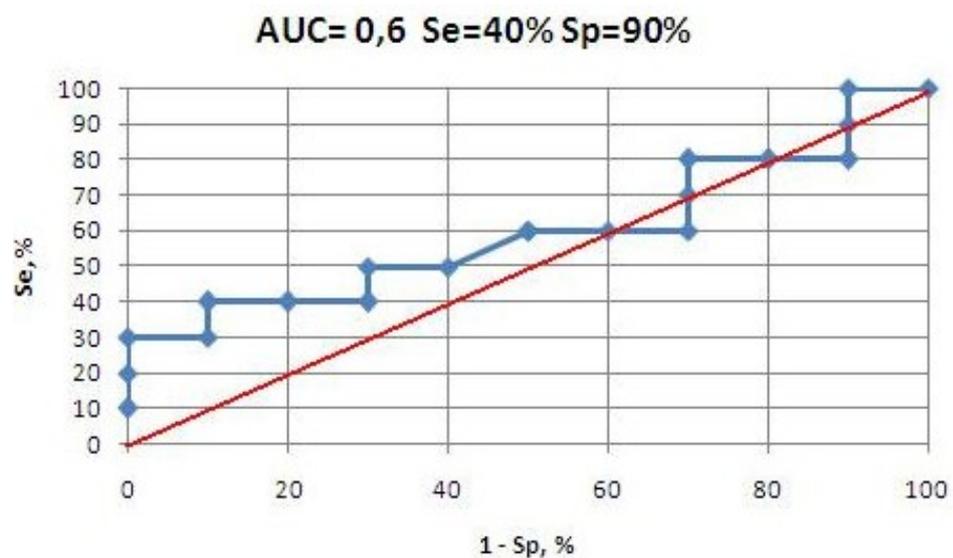


Рис. 21. ROC – кривая уровня ИФН α (ротовой жидкости) при постгерпетическом ганглионите головы

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГОЛОВЫ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

5.1. Разработка этиопатогенетического лечения для пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии

Лечение пациентов с ганглионитами вирусной этиологии возможно с использованием широкого спектра лекарственных препаратов, поэтому в данной работе будет рассмотрена и сопоставлена по качеству схема лечения пациентов с использованием данных медикаментов. Прежде чем приступить к рассмотрению схемы, необходимо описать фармакологические свойства и характеристики препаратов, которые будут задействованы для лечения пациентов по выбранным вариантам. В то же время терапия герпесвирусной инфекции представляет определенные трудности из-за отсутствия противовирусных препаратов, способных полностью элиминировать ВПГ из организма, а также вследствие формирования нарушений в иммунной системе при высокой частоте рецидивов. Кроме того, причинами неэффективности лечения нередко являются недостаточность применяемых врачами терапевтических доз препаратов для контроля над тяжестью заболевания, непонимание механизмов действия ациклических нуклеозидов, а также отсутствие личного контакта пациента с лечащим врачом.

В настоящее время все методы лекарственной терапии и профилактики герпесвирусной инфекции можно объединить в три основные группы: химиотерапия (ациклические нуклеозиды), иммунотерапия и комбинированная терапия, включающая химио- и иммуномодулирующие препараты.

Представителем современного поколения противовирусных препаратов является Фамацикловир, который обладает рядом существенных преимуществ перед своими предшественниками.

Во-первых, Фамацикловир в 75-100 раз более активно, чем ацикловир, фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что выгодно отличает синтетический нуклеозид от естественного, при этом создается более выраженное блокирование репликации вируса между приемами препарата. Во-вторых, «Фамацикловир» обладает свойством проникать в шванновские клетки, окружающие нервные волокна. В-третьих, «Фамацикловир» эффективен в 83,3% случаев при лечении пациентов с ацикловиррезистентными штаммами ВПГ.

Преимущества Фамацикловира основаны на механизме действия препарата, который является ациклическим аналогом гуанозина, способного подавлять синтез вирусной ДНК, легко проникает как в вирусинфицированные, так в непораженные клетки. Однако противогерпесвирусная селективность препарата основывается на его быстром фосфорилировании с образованием только в пораженных клетках активной ФЦВ-трифосфата. Вирусная тимидинкиназа определяет протекание начальной скорость-лимитирующей реакции фосфорилирования с образованием ФЦВ-монофосфата. Образование трифосфата осуществляется уже клеточными ферментами.

Таким образом, абсолютно обосновано использование современного препарата Фамацикловир в терапии пораженных вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии.

У пациентов с герпесвирусной инфекцией формируется так называемый вторичный иммунодефицит с нарушением гуморального и клеточного звеньев иммунитета, снижением количества и угнетением функциональной активности натуральных киллеров и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, нарушением продукции интерферона [144, 77, 74]. Таким пациентам необходимо включение в комплекс лечения препаратов иммунокорректирующей направленности. Наиболее эффективными в лечении герпесвирусной инфекции препаратами в настоящее время признаны интерфероны.

При проведении целенаправленной противовирусной и иммунокорректирующей терапии можно значительно улучшить результаты

терапии ганглионитов, ассоциированных с ГВ-инфекциями. В этой связи представляется перспективным использование в комплексной терапии ганглионитов, ассоциированных с герпесвирусными инфекциями, препаратов, обладающих иммунокорректирующим и противовирусным (прямым или опосредованным) эффектом.

Одними из ведущих в медикаментозной терапии лицевой боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На сегодняшний день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к одним из самых распространенных лекарственных средств, применяемых в клинической практике врача-стоматолога, невролога.

При выборе НПВП и его суточной дозы следует учитывать их противовоспалительную активность и переносимость, возможность сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний, особенности метаболизма в организме.

Исходя из этиопатогенетического воздействия герпесвирусной инфекции на вегетативные парасимпатические узлы, можно говорить о немаловажной роли витаминов, воздействующих на биологические процессы нервной ткани. Одним из таких лекарственных средств является «Нейромультивит». Особенность этого препарата в том, что он сочетает в себе сбалансированное соотношение витаминов, благотворно влияющих на клетки нервной системы. Так, в составе «Нейромультивита» содержатся витамины В1, В6 и В12.

На основании описанных фармакологических свойств вышеуказанных препаратов мы рассмотрим две схемы лечения пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами вирусной этиологии. Одна из таких схем была изучена и внедрена в лечебную практику на кафедру хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в 2008 году. Автор данной схемы [96] предлагает следующее комплексное лечение:

- ацикловир — по 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5 дней - на ночь;
- НПВС — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;

- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

В ходе данной работы было выявлено, что при поражении вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии в первую очередь страдает иммунная система больного, поэтому в новой схеме мы предлагаем сделать упор на несколько другой подход к лечению ганглионитов ГВ этиологии, а именно – направить действия необходимых препаратов на восстановление отдельных звеньев иммунитета. В результате терапия будет более эффективной (увеличение ремиссии, отсутствие обострений, стабильное и длительное поддержание равновесия организма и вируса, снижение инфицирования герпесвирусами и т.д.). Немаловажно, что в большинстве случаев такой подход к лечению позволяет избежать хирургического вмешательства (рис. 22). Схема комплексной терапии при таком подходе выглядит следующим образом:

- фамацикловир — по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней на ночь;
- НПВС — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- препараты интерферона (виферон (ректальные свечи) — по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней;
- после 10 дневного приема виферона назначаются индукторы интерферона (циклоферон в таблетках, 150 мг);
- график приема: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день;
- иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют российские и международные стандарты лечения пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.

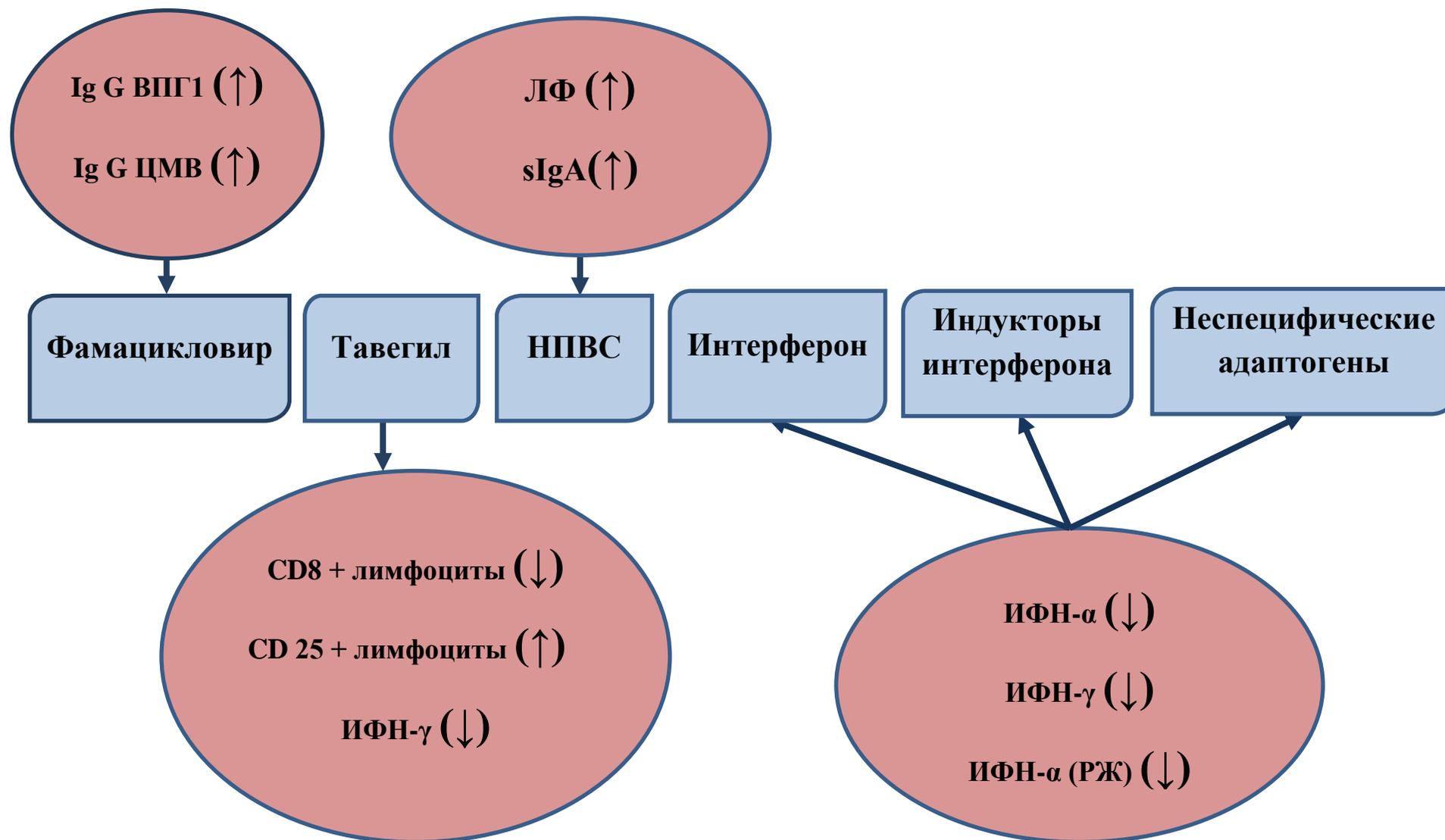


Рис. 22. Этиопатогенетическое обоснование комплексного лечения для пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии

5.2. Оценка клинической эффективности применения комплексной схемы лечения у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии

При оценке эффективности данной схемы лечения по анкете 2 (оценка интенсивности боли) (прил. 2). По вербально-цветовой шкале (табл. 16) были получены следующие результаты: комплексное применение данных препаратов приводило к существенному уменьшению интенсивности боли у 96,36% пациентов или ее купированию (60,47%).

Таблица 16

Показатели вербально-цветовой шкалы (после приема комплексной схемы лечения)

Значения	Число ответивших	% от числа ответивших
Синий	2	4,65
Зеленый	6	13,95
Красный	5	11,63
Желтый	26	60,47
Фиолетовый	3	6,98
Коричневый	1	2,32
Черный	0	0
Серый	0	0

При анализе частоты выявления общих клинических проявлений отмечено положительное влияние комплексного лечения на общее самочувствие больных: уменьшение слабости и недомогания — у 22 чел., повышение работоспособности и улучшении настроения — у 12 чел., уменьшение головной и мышечной боли — у 8 чел. основной группы (табл. 17).

Динамика частоты выявления общих клинических симптомов у больных основной группы (n=55) и группы сравнения (n=50)

	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=50)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Слабость, недомогание	31 чел. 56,36%	9 чел. 16,36%	28 чел. 56%	24 чел. 48%
Головная боль	12 чел. 21,82%	5 чел. 9,09%	12 чел. 24%	10 чел. 20%
Мышечная боль	13 чел. 23,64%	5 чел. 9,09%	8 чел. 16%	6 чел. 12%
Снижение работоспособности, ухудшение настроения	25 чел. 45,5%	13 чел. 23,54%	30 чел. 60%	28 чел. 56%

При комплексном лечении в единичных случаях встречались такие нежелательные явления, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия (2,32%).

Таким образом, терапия у больных основной группы способствовала улучшению общего самочувствия за счет уменьшения слабости, недомогания, головной боли и миалгии, приводила к повышению переносимости эмоциональных и физических нагрузок. В то же время терапия у группы сравнения не оказывала существенного влияния на выраженность этих симптомов.

5.3. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии на фоне этиопатогенетического лечения

После проведенного нами лечения у всех пациентов с заболеванием парасимпатических вегетативных узлов отмечена положительная динамика параметров гуморального и клеточного иммунитета. Уровень Ig G к ВПГ 1 снизился (до лечения — $44,78 \pm 0,05$ МЕ/мл, после проведенного лечения — $5,24 \pm 0,04$ МЕ/мл, при $p < 0,05$).

Также была отмечена тенденция снижения Ig G к ЦМВ (до лечения $24,96 \pm 0,07$ МЕ/мл, после проведенного лечения $4,37 \pm 0,09$ МЕ/мл, при $p < 0,05$). (табл. 14).

В основной группе (55 человек) после проведенной терапии среднее содержание общих CD3+ лимфоцитов у пациентов с ППУГВЭ несколько повысилось (с $0,69 \pm 0,16$ до $0,93 \pm 0,05$, при $p < 0,05$).

При повторном исследовании среднее значение CD4 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$ в основной группе повысилось и составило $1,23 \pm 0,07$. Было выявлено повышение уровня CD4+ лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$ до нормальных значений у 34 из 55 чел. с исходно сниженными значениями CD4+ лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$.

На фоне комплексной терапии в подгруппе с исходно сниженным уровнем CD8 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$ произошло их повышение с $0,42 \pm 0,03$ до $0,53 \pm 0,08$, при $p < 0,05$.

Среднее значение CD16 + лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$ после терапии повысилось и составило $0,33 \pm 0,01$ (до лечения — $0,29 \pm 0,02$, при $p < 0,05$.)

Вследствие перераспределения CD20+ и CD5 у больных произошло увеличение соотношения CD20+ и CD5 с $0,09 \pm 0,01$ до $0,17 \pm 0,06$ (показатель контрольной группы — $0,22 \pm 0,06$, $p < 0,05$).

На фоне терапии отмечено повышение CD25+ лимфоцитов (с $0,37 \pm 0,069$ до $0,42 \pm 0,06$).

При анализе показателей ИФН-статуса выявлено положительное влияние терапии на уровень ИФН- α и ИФН- γ у пациентов с ПВПУ ГВЭ (ИФН- α ед./мл: с $186,67 \pm 8,11$ до $245,95 \pm 6,2$; ИФН γ ед./мл: с $15,62 \pm 1,25$ до $56,15 \pm 2,3$).

Таблица 18

Характеристика параметров гуморального и клеточного иммунитета у пациентов основной группы (после лечения)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа
	До лечения	После терапии	
IgG ВПГ 1, МЕ/мл	$44,78 \pm 0,05$	$5,24 \pm 0,04$	$4,85 \pm 0,01$
IgG ЦМВ, МЕ/мл	$24,96 \pm 0,07$	$4,37 \pm 0,09$	$2,73 \pm 0,04$
CD3+ лимфоциты	$0,69 \pm 0,16$	$0,93 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,03$
CD4 + лимфоциты $\times 10^9$ /л	$0,84 \pm 0,05$	$1,23 \pm 0,07$	$1,42 \pm 0,85$
CD8 + лимфоциты $\times 10^9$ /л	$0,42 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,06$
CD16 + лимфоциты $\times 10^9$ /л	$0,29 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,05$
В-лимфоциты (от всех В) CD20 \pm CD5-	$0,09 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,06$
CD25+ лимфоциты	$0,37 \pm 0,069$	$0,42 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,06$
ИФН- α ед./мл	$186,67 \pm 8,11$	$245,95 \pm 6,2$	$640,7 \pm 11,5$
ИФН- γ ед./мл	$15,62 \pm 1,25$	$56,15 \pm 2,3$	$128,3 \pm 5,9$

Примечание: при $p < 0,05$

Таким образом, несмотря на то, что показатели иммунного статуса у пациентов не отличались от контрольной группы, они имели тенденцию к

снижению, а после терапии восстанавливались до значений верхней границы нормы. При этом после проведения лечения уровень ИФН- α и ИФН- γ повышался, но не достигал значений контрольной группы. Это послужило патогенетическим обоснованием необходимости введения в схему лечения третьего этапа – иммунореабилитации.

Клинический случай

В качестве примеров представляем выписки из историй болезней двух пациентов.

Пример 1

Пациентка Б., 45 лет, амбулаторная карта 214.

Жалобы: постоянная ноющая боль в верхних и нижних зубах справа, щечной области справа, отек правой половины лица.

Анамнез заболевания. Считает себя больной около 5 лет, связывает свое заболевание с переохлаждением и перенесенным простудным заболеванием. Неоднократно обследовалась и лечилась у невролога и стоматолога. За период лечения у стоматолога 7 зубов было лечено по поводу осложненного кариеса, 4 зуба удалили. Получала физиотерапию, новокаиновые блокады в проекции второй и третьей ветви тройничного нерва, но без положительного эффекта. Очаговых изменений в неврологическом статусе не обнаружено.

St.localis. Конфигурация лица изменена за счет незначительного отека правой щечной и скуловой области. Отмечается гиперемия в области правой щеки, периодически ринорея справа. Нарушений чувствительности на лице нет. Открывание рта свободное, безболезненное, девиации и S-образных движений нижней челюсти нет. Пальпация правого КНУ и поднижнечелюстного парасимпатического узла резко болезненны. Перкуссия зубов верхней и нижней челюсти безболезненна.

Предварительный диагноз: «полиганглионит головы справа».

Рекомендовано:

1. Компьютерная томография околоносовых пазух.

2. Сывороточные антитела (анти-ВПГ-1, анти – ЦМВ)
3. Интерфероновый статус.
4. Иммунологический анализ.
5. Повторный осмотр после дообследования.

На компьютерной томографии околоносовых пазух патологий не выявлено. Лор-патологии нет.

Содержание IgG к ВПГ 1 и ЦМВ, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа, у данного пациента было увеличено (IgG к ЦМВ 1:12800, IgG к ВПГ 1:6400).

При исследовании исходных показателей ИФН-статуса выявлены существенные нарушения. Показатели сывороточного (N=2-8 ед./мл) и спонтанного интерферона (N=0-2 ед./мл) снижены и соответствовали <2 ед./мл.

Продукция противовирусного ИФН-α снижена в 8 раз (ИФН-α — 80 ед./мл (норма 640-1280 ед./мл), и регуляторного ИФН-γ — в 8,2 раза (ИФН-γ — 16 ед./мл (норма 128-256 ед./мл).

Это объясняет угнетение продукции нарушением регуляторных механизмов.

Зарегистрировано пониженное содержание естественных киллеров, выраженный дисбаланс иммунорегуляторных клеток в сторону преобладания популяции цитотоксических Т-лимфоцитов 48% (2,1 x 10⁹/л), CD4+ — 19% (0,48 x 10⁹/л); CD8+ — 22% (0,54 x 10⁹/л), CD4+/CD8+ — 0,89%.

Окончательный диагноз: «полиганглионит головы справа герпесвирусной этиологии».

Рекомендовано:

1) лечение:

- фамацикловир — по 500 мг 3раза в день в течение 10 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней - на ночь;
- кеторол — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;

— препараты интерферона (виферон (ректальные свечи) — по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней;

— после 10 дневного приема виферона — назначены индукторы интерферона (циклоферон – в таблетках, 150 мг);

— график приема: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день;

— иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

2) после лечения:

— повторный осмотр после дообследования;

— кровь на а/т к ВПГ и ЦМВ;

— интерфероновый статус.

Прием после лечения:

Жалоб нет.

St.localis. Конфигурация лица не изменена. Кожа физиологической окраски. Выделений из носа нет. Нарушений чувствительности на лице нет. Открывание рта свободное, безболезненное, девиации и S-образных движений нижней челюсти нет. Пальпация вегетативных парасимпатических узлов безболезненны. Перкуссия зубов верхней и нижней челюсти безболезненна. Содержание IgG к ВПГ 1 и ЦМВ после лечения снизилось (IgG к ЦМВ 1:3200, IgG к ВПГ 1:1600).

ИФН-α — 320 ед./мл (норма 640-1280 ед./мл), регуляторного ИФН-γ — 128 ед./мл (норма 128-256 ед./мл).

Рекомендовано динамическое наблюдение. Повторный осмотр через 6 месяцев.

Через 6 месяцев жалоб нет, обострений нет. Рекомендовано: ЗОЖ, соблюдение режима труда и отдыха, а также иммунорм по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Пример 2

Пациентка Р., 51 год, амбулаторная карта 16-2.

Жалобы: постоянная ноющая боль, возникающая глубоко в носу, зубах, левой верхней челюсти, левом глазу, ухе, мягком небе, в области темени и затылка, верхнем внутреннем углу левой лопатки. Разговор и жевание приступы не провоцируют. После приступа отмечает общую слабость, гиперемия лица, обильное потоотделение, тошноту.

Анамнез заболевания. Считает себя больной около четырех лет, связывает с перенесенным простудным заболеванием. Неоднократно обследовалась и лечилась у невролога, отоларинголога и стоматолога. Получала физиотерапию, новокаиновые блокады в проекции второй ветви тройничного нерва, иглоукалывание, что не привело к явному улучшению состояния. Очаговых изменений в неврологическом статусе не обнаружено. После осмотра нейростоматологом, который поставил предварительный диагноз «ганглионит левого КНУ» и направил на дообследование (кровь на а/т к ВПГ и ЦМВ). После дообследования выявлен положительный результат крови на а/т к ВПГ и ЦМВ.

Окончательный диагноз — «ганглионит левого КНУ герпесвирусной этиологии».

Было проведено четыре курса комплексного лечения:

- валациклоvir — по 500 мг 2 раз в день в течение 5 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5 дней на ночь;
- НПВС — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- полиоксидоний в ректальных свечах — 12 мг. раз в сутки первые 3 дня, затем с интервалом 48 часов — оставшиеся 9 суппозиторияев.

Эффекта не было, после чего было рекомендовано оперативное вмешательство (удаление левого КНУ).

St.localis. Конфигурация лица изменена за счет незначительного отека левой щечной области (рис. 23). Отмечается гиперемия в области левой щеки,

периодически ринорея слева, гиперемия конъюнктивы справа. Положительная лидокаиновая проба. Нарушений чувствительности на лице нет. Открывание рта свободное, безболезненное, девиации и S образных движений нижней челюсти нет. Пальпация левого КНУ резко болезненна. Перкуссия зубов верхней челюсти безболезненна.

Диагноз: «ганглионит левого КНУ герпесвирусной этиологии».

Рекомендовано перед оперативным вмешательством:

1. Компьютерная томография околоносовых пазух.
2. Кровь на антитела к ВПГ и ЦМВ.
3. Интерфероновый статус.
4. Повторный осмотр после дообследования.

На компьютерной томографии околоносовых пазух визуализировался отек слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи за счет воспаления левого крылонебного узла (рис. 23).



Рис. 23. Отек левой щечной и скуловой области слева при ганглионите левого крылонебного узла герпесвирусной этиологии (пациентка Р., 51 год)



Рис. 24. Отек слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи при ганглионите левого крылонебного узла герпесвирусной этиологии (пациентка Р., 51 год)

Содержание IgG к ВПГ 1 и ЦМВ, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа, у данного пациента было увеличено (IgG к ЦМВ 1:6400, IgG к ВПГ 1:3200).

При исследовании исходных показателей ИФН-статуса выявлены существенные нарушения. Показатели сывороточного (N=2-8 ед./мл) и спонтанного интерферона (N=0-2 ед./мл) снижены и соответствовали <2 ед./мл.

Продукция противовирусного ИФН-α снижена (ИФН-α — 160 ед./мл (норма 640-1280 ед./мл). И регуляторного ИФН-γ — 8 ед./мл (норма 128-256 ед./мл). Это объясняет угнетение продукции нарушением регуляторных механизмов.

После основных и дополнительных методов исследования выявлено, что у данного пациента в первую очередь страдает иммунная система, поэтому было принято решение отсрочить хирургическое лечение и назначить новую схему лечения, делая упор на несколько другой подход к лечению ганглионита левого КНУ герпесвирусной этиологии, а именно — направить действия необходимых препаратов на восстановление отдельных звеньев иммунитета.

Схема комплексной терапии при таком подходе выглядела следующим образом:

- фамацикловир — по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней - на ночь;
- вольтарен акти — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- препараты интерферона (виферон (ректальные свечи) — по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней;
- после 10-дневного приема виферона назначены индукторы интерферона (циклоферон в таблетках, 150 мг);
- график приема: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день;

— иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

После лечения:

— повторный осмотр после дообследования;

— кровь на а/т к ВПГ и ЦМВ;

— интерфероновый статус.

После лечения:

Жалоб на боли нет, сохраняется отек щечной области.

St.localis. Конфигурация лица изменена за счет незначительного отека мягких тканей левой щечной области. Кожа физиологической окраски. Выделений из носа нет. Нарушений чувствительности на лице нет. Открывание рта свободное, безболезненное, девиации и S-образных движений нижней челюсти нет. Пальпация вегетативных парасимпатических узлов безболезненны. Перкуссия зубов верхней челюсти безболезненна.

Содержание IgG к ВПГ 1 и ЦМВ после лечения снизилось (IgG к ЦМВ 1:1600, IgG к ВПГ 1:800).

ИФН- α — 400 ед./мл (норма 640-1280 ед./мл), регуляторного ИФН- γ — 128 ед./мл (норма 128-256 ед./мл).

Рекомендовано динамическое наблюдение.

Через 6 месяцев жалоб нет, обострений нет. Рекомендовано: ЗОЖ, соблюдение режима труда и отдыха, а также препарат полимерного физиологически активного соединения (полиоксидоний (ректальные свечи) по 1 свече (6 мг) 1 раз в день в течение 10 дней).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди наиболее актуальных проблем в мировой медицине диагностика и лечение пациентов с лицевой болью занимают важнейшее место в практике стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, неврологов, оториноларингологов, офтальмологов, нейрохирургов в связи с хроническим рецидивирующим течением заболевания и в ряде случаев достаточно устойчивым ко многим методам лечения болевым синдромом, который в последствии приводит к снижению качества жизни [78, 134, 163, 34, 3, 177].

Изучение проблемы лицевой боли в современной научной литературе представлено недостаточно широко. На эту тему опубликовано лишь единичное количество монографий и статей, также ей посвящены небольшие разделы литературы. Пик исследования лицевой боли пришелся на 1990-е годы, но затем активность ее изучения значительно снизилась. В настоящее время данная тема актуальна по той причине, что на врачебном приеме количество страдающих лицевой болью пациентов увеличивается с геометрической прогрессией. Тем не менее, в современной литературе по-прежнему наблюдается дефицит знаний в данном разделе медицины [54, 35, 163, 261].

В связи с тем, что в настоящее время недостаточно широко изучена проблема лицевой боли, затруднена диагностика, и, как следствие, лечение данного заболевания, нередко случаи оказания неадекватной специализированной медицинской помощи, частными случаями которой являются необоснованное лечение и удаление зубов.

По данным нашего исследования, одной из самых распространенных причин лицевой боли является постгерпетический ганглионит головы.

Клинические проявления пораженных вегетативных парасимпатических узлов часто провоцируют неоправданное вмешательство в зубочелюстную систему, поэтому совершенствование способов диагностики и лечения ганглионитов является крайне важным.

Исходя из наших исследований, можно сделать вывод о том, что основной причиной формирования ганглионитов является герпетическая

инфекция. Однако на стоматологическом приеме вирусологическое обследование больных не проводится, а если проводится, то только с целью исключения гепатита и ВИЧ-инфекции. Такой подход является недостаточным, а отсутствие надлежащей диагностики вирусных инфекций приводит к некорректному диагнозу и неадекватной терапии больного.

По данным современных авторов, одними из наиболее распространенных вирусов герпеса, поражающих вегетативные парасимпатические узлы головы, являются вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ) [96, 1].

В последние годы отмечается существенное увеличение числа больных с герпетической инфекцией, вызываемой вирусом простого герпеса 1, 2 типа, цитомегаловирусом. ВПГ обладает разнообразными механизмами, позволяющими ему уклоняться от иммунологического контроля (блокада действия противовирусных антител, системы комплемента, подавление продукции интерферонов, продукции вирусных белков, блокирующих нормальное межклеточное взаимодействие и нарушающих иммунный ответ). Вследствие иммуносупрессорного воздействия вируса становится возможной пожизненная персистенция ВПГ в организме человека. Под действием экзогенных и эндогенных повреждающих факторов возможно ослабление контролирующих механизмов хозяина с развитием рецидивов ВПГ. В условиях постоянно растущего неблагоприятного воздействия факторов внешней среды увеличивается число больных, имеющих приобретенные дефекты иммунной системы, что приводит в конечном счете к увеличению числа больных с частыми и тяжелыми рецидивами [29, 221, 23, 13, 43, 73, 83, 49, 60, 170, 22].

Анализ историй болезней пациентов, обратившихся на прием в Стоматологическую поликлинику ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, НУЗ «Дорожная больница на ст. Свердловск-Пассажирский» ОАО «РЖД» с 2009 по 2014 г. показал недостаточную эффективность всех ранее используемых диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.

При оценке стоматологического статуса у пациентов с ганглионитами головы ГВЭ нами выявлены высокие значения индекса интенсивности кариеса

зубов КПУ за счет преобладания в его структуре компонента «У». Данная особенность может быть связана с выраженным болевым симптомом у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов и частыми ошибками в диагностике и, как следствие, значительным уменьшением естественных постоянных зубов. Также в результате исследования выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии, что связано с болевыми симптомами у данной категории пациентов и отсутствием мотивации к поддержанию стоматологического здоровья. По данным нашего исследования в большинстве случаев пациенты с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии не имеют адекватных знаний о факторах риска в возникновении стоматологических заболеваний.

В рассмотренной работе впервые изучен и проведен структурный (частотный) анализ состояния различных факторов противовирусной защиты и выделены наиболее значимые расстройства иммунитета с учетом клинических данных у больных с поражением вегетативных парасимпатических узлов вирусной этиологии. В результате проведенных нами исследований было выявлено, что при поражении вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии в первую очередь присутствует недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, обусловленная уменьшением продолжительности жизни клеток, а также снижением содержания иммунокомпетентных клеток. Совокупность выявленных иммунологических изменений может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни (рис. 25). Поэтому необходимо совершенствовать метод лечения у данных больных, непосредственно воздействуя на основные звенья иммунитета.

Впервые в мировой медицине проведена оценка секреторного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о снижении уровня ИФН- α в ротовой жидкости пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами в 4 раза. Из

полученных результатов нами было выявлено, что данный вид течения герпесвирусной инфекции сопряжен со снижением защитных сил организма и нарушением реактивности, что оказывает негативное влияние на стоматологический и соматический статус пациентов. Таким образом, ИФН- α можно рассматривать как маркер пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии и показатель интенсивности воспалительного процесса вирусной этиологии. В данном исследовании на основании клинико-лабораторного обследования пациентов с ППУГВЭ выявлены выраженные нарушения секреторного иммунитета. Этим определяется не только более глубокое понимание патогенеза изучаемой патологии, но и поиск новых путей разработки методов ее коррекции.

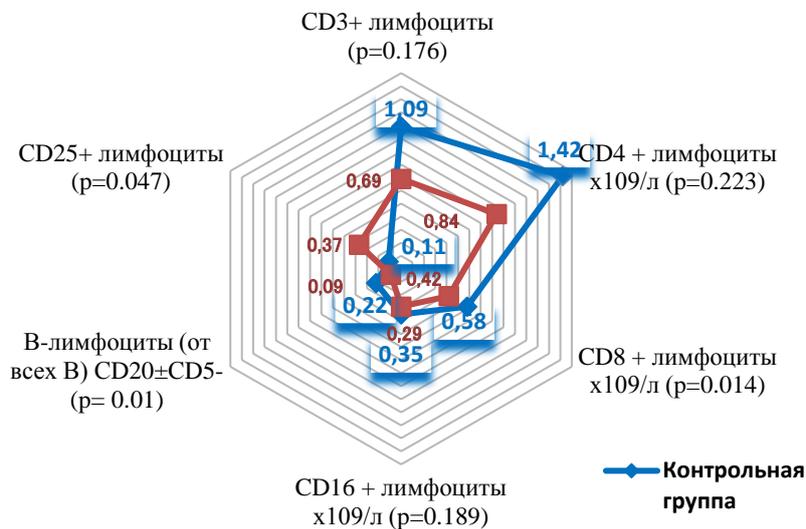


Рис. 25. Показатели клеточного иммунитета у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии

На основании проведенного нами исследования можно полагать, что постгерпетические ганглиониты характеризуются своеобразными иммунологическими расстройствами (прежде всего мукозального иммунитета и синтеза интерферона). Это требует пересмотра лечебной тактики у данной категории пациентов. Мы считаем важным принцип поэтапной иммунотерапии и иммунореабилитации с применением при обострении интерферонсодержащих препаратов, затем индукторов синтеза интерферона и в завершение — неспецифические адаптогены с описанными ранее свойствами

[86, 99, 254, 16, 92, 209].

Схема комплексной терапии при таком подходе выглядит следующим образом:

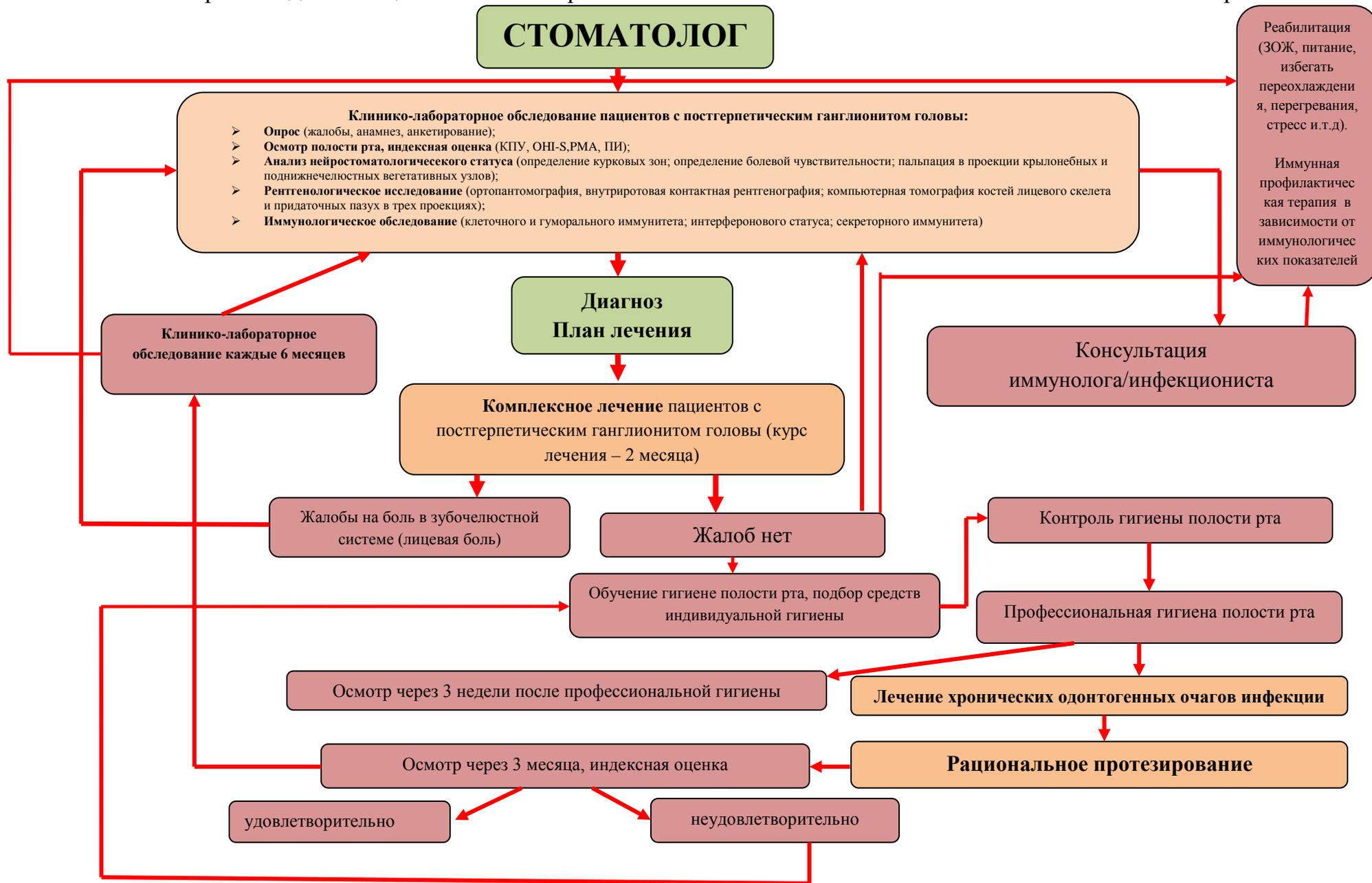
- фамацикловир — по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней;
- тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней - на ночь;
- НПВС — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;
- препараты интерферона (виферон (ректальные свечи) — по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней;
- после 10 дневного приема виферона назначаются индукторы интерферона (циклоферон в таблетках, 150 мг);
- график приема: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день;
- иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Немаловажно, что в большинстве случаев такой подход к лечению позволяет избежать хирургического вмешательства.

Таким образом, предложенные и примененные нами методы диагностики и лечения пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии и позволили минимизировать частоту, длительность и тяжесть течения рецидивов лицевой боли, купировать болевые приступы и, как следствие, добиться улучшения общего состояния пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии. Хорошие и удовлетворительные результаты лечения составили 96,8%.

Заключая исследование, на основании полученных данных, мы предлагаем разработанный нами алгоритм действий врача-стоматолога для оптимизации диагностики и лечения пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы (рис. 26).

Рис. 26. Алгоритм ведения пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы на стоматологическом приеме



ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа структуры профильного нейростоматологического приема, полученные за 5-летний период в стоматологической поликлинике ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и НУЗ дорожной больницы, указывают на высокую (48,7%) распространенность постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями.

2. У пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы герпесвирусной этиологии выявлен высокий уровень интенсивности кариеса зубов с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов и высокая интенсивность воспаления тканей пародонта преимущественно тяжелой степени.

3. У пациентов с ганглионитами головы определяется дисфункция иммунной системы, проявляющаяся в умеренной активации антибактериальных механизмов и угнетении интерферогенеза (снижена продукция интерферона в 6 раз), в сочетании с выраженными нарушениями секреторного иммунитета.

4. У пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами установлены клиничко-иммунологические параллели: динамика болевого синдрома прогрессирует и регрессирует в зависимости от нарушения в системе интерферогенеза.

5. Оптимизированная этиопатогенетическая схема лечения пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы обеспечивает увеличение периода ремиссии в 96,8% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагноз «постгерпетический ганглионит» должен устанавливаться врачом-стоматологом по совокупности анамнестических, эпидемиологических, клинических данных и доступных лабораторных методов исследования (иммуноферментного анализа для определения титра специфических противовирусных антител и антигенов вирусов, определения вирусной ДНК с помощью ПЦР). При выявлении признаков заболевания необходима консультация невролога и клинического иммунолога.

В комплекс обследования пациентов с вегетативными прозопалгиями необходимо включать определение иммунного и интерферонового статуса (сывороточный ИФН, спонтанный ИФН, ИФН- α , ИФН- γ).

Для диагностики поражения вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии необходимо выполнять иммунологическое исследование ротовой жидкости пациента.

В лечении ганглионитов головы герпесвирусной инфекции необходимо использовать предложенную нами схему, которая учитывает последовательность приема препаратов, стадию заболевания и включает нестероидный противовоспалительный препарат по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 7 дней, нейромультивит — по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней, иммунорм — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней, тавегил — по 1 таблетке 1 раз в день на ночь, фамацикловир — по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней, виферон — в форме ректальных свечей по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней, после окончания курса приема виферона назначают циклоферон в таблетках по 150 мг, график приема которого: 1-й день — по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день — по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни — по 1 таблетке 1 раз в день, при этом иммунорм принимают после приема циклоферона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Ю. В. Инфицированность вирусом простого герпеса как фактор риска прогрессирования кариеса зубов / Ю. В. Андреева, А. И. Булгакова, И. В. Валеев // Казанский медицинский журнал. - 2012. - № 6.
2. Андронова, В. Л. Противовирусные свойства производных нетропсина и дистамицина в отношении вирусов простого герпеса типа 1 и осповакцины / В. Л. Андронова // Вопросы вирусологии. - 2010. - № 6.
3. Атипичная лицевая боль / З. А. Суслина, М. Ю. Максимова, М. Н. Шаров [и др.] // Болевые синдромы в области головы, лица, и полости рта. Российско-белорусская научн.-практ. конф. по нейростоматологии : сборник научных статей. Смоленск, 9-10 сентября 2010 г. - Смоленск, 2010.
4. Ахадов, Т. А. Проявления нейростоматологических симптомов / Т. А. Ахадов, Ю. В. Грачёв // Журнал неврологии. и психиатрии. - 1996. Вып. 1.
5. Бабаченко, И. В. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И. В. Бабаченко // Детские инфекции. - 2010. - № 3.
6. Баранова, И. П. Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / И. П. Баранова // Детские инфекции. - 2008. - № 2.
7. Беликов, Л. П. Лечение ганглионитов у лиц пожилого возраста в условиях неврологического стационара / Л. П. Беликов // Материалы межобластной научно-практ. конф. по инфекционным заболеваниям нервной системы. Кострома, 1980г. - Кострома, 1980.
8. Богачева, Л. А. Современное амбулаторное лечение боли в спине / Л. А. Богачева // Российский журнал боли. - 2010. - № 1.
9. Булыгин, А. И. Рефлекторная функция вегетативных ганглиев / А. И. Булыгин // Институт физиологии. - Москва, 1995.
10. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей жидкостей полости рта : учебное пособие / Т. П. Вавилова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008.

11. Ванн Роен, Дж. Х. Диагностика и лечения боли / Дж. Х. Ванн Роен. – Москва : Бином, 2012.
12. Вейн, А. М. Болевые синдромы в неврологической практике / А. М. Вейн. - Москва : МЕДпресс, 1999.
13. Викулов, Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г. Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - № 3.
14. Владимирова, Е. В. Фамцикловир в лечении герпетических инфекций / Е. В. Владимирова, С. А. Масюкова // РМЖ. - 2001. - Т. 9, № 11.
15. Вознесенский, А. Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств [Электронный ресурс]. - Режим доступа : Availablefrom : www.volgadmin.ru/vorma/archiv. 2010.
16. Волкова, М. Н. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтальноздоровых / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // Цитокины и воспаление. - 2011. - № 4.
17. Волкова, Ю. В. Профилактика стоматологических заболеваний / Ю. В. Волкова, Е. Г. Шапиро, И. А. Липовская. - Санкт-Петербург : МЕДИ издательство, 2008.
18. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина [и др.]. - Нижний Новгород : НИЖГМА, 2010.
19. Герасимова, М. М. Герпетическая ганглионейропатия с вовлечением в процесс ЦНС, вызванная вирусом HERPESZOSTER / М. М. Герасимова // Неврологический вестник. - 2004. - № 2.
20. Герасимова, М. М. Герпетическая нейроинфекция / М. М. Герасимова // Неврологический журнал. - 2004. - Т. 9, № 1.
21. Герасимова, М. М. Лицевые боли / М. М. Герасимова, Л. А. Слезкина, О. К. Платонова. - Тверь, 1997.

22. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков ; под ред. В. А. Исакова. - Москва : СпецЛит, 2013.
23. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение профилактика : методические рекомендации / Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина [и др.]. - Москва, 2007.
24. Гетиа, Т. Б. Сравнительный анализ различных методов иммунной профилактики рецидивов простого герпеса : дис. ... канд. мед. наук / Гетиа, Т. Б. - Москва, 2010.
25. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. - Москва : Практика, 1998.
26. Грачев, Ю. В. Диагностика лицевых болей (прозопалгий) / Ю. В. Грачев // Боль. - 2006. - № 1.
27. Грачев, Ю. В. Патогенетические механизмы и клинические особенности тригеминальных лицевых болей / Ю. В. Грачев // Журнал неврологии и психиатрии. - 1999. - № 8.
28. Грачев, Ю. В. Тригеминальные прозопалгии (патогенез, семиотика, методы диагностики, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / Грачев Ю. В. - Москва, 1996.
29. Гречко, В. Е. Иммунологический статус при вегетативных прозопалгиях / В. Е. Гречко, М. Н. Лузин, К. Е. Балашов // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1990. - № 1.
30. Гречко, В. Е. Неотложная помощь в нейростоматологии / В. Е. Москва : Медицина, 1990.
31. Григорян, Ю. А. Нейрогенные лицевые боли (патогенез, диагностика и микрохирургия) : дис. ... д-ра мед. наук / Григорян Ю. А. - Москва, 1994.
32. Гудкова, Л. К. Популяционная физиология человека / Л. К. Гудкова. - Москва : ЛКИ, 2008.

33. Гурская, О. Г. Нарушения иммунного статуса у больных синдромом хронической усталости, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией : дис. ... канд. мед. наук / Гурская О. Г. - Москва, 2012.
34. Данилов, А. Б. Боль: патогенез и методы лечения / А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов // Российский журнал боли. - 2010. - № 2.
35. Данилов, А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов. - Москва : Нейромедиа, 2003.
36. Двухэтапное лечение невропатической лицевой боли / С. А. Лихачев, В. В. Алексеевец, М. А. Щуревич, Н. А. Наумовская., А. Н. Качинский // Российский журнал боли. - 2011. - № 3-4.
37. Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. - Москва : ДЭКС-Пресс, 2010.
38. Детская хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия / под ред. О. З. Топольницкого, С. В. Дьяковой, В. П. Вашкевич. - Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011.
39. Дечко, В. М. Развитие тройничного нерва и парасимпатических узлов головы у человека и некоторых животных : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Дечко В. М. - Минск, 1966.
40. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей / Ю. Э. Азимова, А. В. Сергеев, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева // Российский журнал. боли. - 2010. - № 3-4.
41. Диагностика, клиника и лечение вегетативных ганглионитов головы / Е. С. Яворская [и др.] // Методические рекомендации МЗ УССР - Киев : Киевский мед. ин-т, 1988.
42. Долгих, Т. И. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией / Т. И. Долгих, Е. Ю. Минакова, Н. С. Запарий // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2010. Приложение «Герпес».
43. Елисеева, М. Ю. Современные взгляды на герпетическую инфекцию // Проблемы репродукции. - 2009. - № 1.

44. Ерохина, Л. Г. Лицевые боли (невралгия тройничного нерва и другие формы прозопалгий) / Л. Г. Ерохина. - Москва : Медицина, 1973.

45. Ершов, Ф. И. Применение Циклоферона в клинике инфекционных болезней / Ф. И. Ершов, А. Н. Коваленко, М. Р. Романцов // Антибиотики и химиотерапия. - 2008. - № 3-4.

46. Журавлёв, В. П. Диагностика вирусного ганглионита крылонебного узла / В. П. Журавлёв, Д. П. Самохвалов, А. Г. Сергеев // Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра : материалы международной стоматологической конференции. Екатеринбург, 2008 г. - Екатеринбург, 2008.

47. Журавлев, В. П. Диагностика и лечение основных нейростоматологических синдромов / В. П. Журавлев, Л. П. Мальчикова // Совершенствование медицинской помощи населению научных трудов ГУЗ. - Екатеринбург : СОКБ № 1, 2006.

48. Журавлев, В. П. Молекулярно-генетическое исследование, как способ доказательства вирусной этиологии ганглионита крылонебного узла / В. П. Журавлев, Д. П. Самохвалов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2010. - № 2.

49. Игнатовский, А. Герпетическая инфекция / А. Игнатовский // Врач. - 2012. - № 5.

50. Ионтов, А. С. Онтофилогенез парасимпатических узлов головы позвоночных : дис. ... докт. мед. наук / Ионтов А. С. - Ленинград, 1951.

51. Каминская, Л. А. Биохимическим исследованиям слюны более 130 лет / Л. А. Каминская // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий : материалы II Междунар. науч.-практ. конференции. Екатеринбург, 11 декабря 2011 г. - Екатеринбург, 2011.

52. Каминская, Л. А. Перспективы изучения биохимических показателей ротовой жидкости в лабораторной диагностике / Л. А. Каминская // Российская стоматология. - 2010. - Т 3, № 3.

53. Кан, Н. Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей / Н. Ю. Кан // Детские инфекции. - 2008. - № 2.

54. Карлов, В. А. Лицевая боль / В. А. Карлов // Болезни нервной системы : руководство для врачей. Т. 2 / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. - Москва : Медицина, 2001.

55. Карлов, В. А. Неврология лица / В. А. Карлов. - Москва : Медицина, 1991.

56. Клиника и лечение герпетической тригеминальной ганглионевропатии / Ю. В. Грачев, М. Л. Кукушкин, А. Р. Судариков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - № 11.

57. Клинико-диагностическое значение определения лактоферрина в ротовой жидкости / В. В. Базарный, Н. С. Береснева, О. Л. Ломова, Н. Е. Санникова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - № 10.

58. Колотова, Н. Н. Иммунологические показатели ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом / Н. Н. Колотова, Г. И. Ронь // Уральский медицинский журнал. - 2012. - № 8.

59. Кравченко, Л. В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни / Л. В. Кравченко // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - 2009. - № 1.

60. Кравченко, Л. В. Нарушение иммунной системы при герпесвирусной инфекции / Л. В. Кравченко // Детские инфекции. - 2012. - № 1.

61. Кучеренко, В. З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения : учебное пособие / В. З. Кучеренко. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011.

62. Леонович, А. Л. Вегетативные ганглиониты (ганглионевриты) лица / А. Л. Леонович, О. В. Казакова // Здравоохранение Белоруссии. - 1991. № 12.

63. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. - Москва, 2006.

64. Лицевые боли как проявление психических расстройств / Ю. В. Грачев, В. А. Климов, В. А. Молодецких [и др.] // Журнал Неврологии и психиатрии. - 2002. - № 4.
65. Лындин, А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Российский вест. перинат. и педиатрии. - 2010. - № 6.
66. Майоров, Л. А. Анатомические особенности ушного узла взрослого человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Майоров Л. А. - Москва, 1997.
67. Мальдов, Д. Г. Действие иммуномодулирующего препарата стимфорте на герпесвирусную инфекцию / Д. Г. Мальдов // Иммунология. - 2011. - № 5.
68. Мамаев, А. Н. Основы медицинской статистики / А. Н. Мамаев. - Москва : Практическая медицина, 2011.
69. Мандра, Ю. В. Вирус простого герпеса как актуальная общемедицинская проблема / Ю. В. Мандра, Е. А. Ваневская // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий : материалы II Междунар. науч.-практ. конференции. Екатеринбург, 11 декабря 2011 г. - Екатеринбург, 2011.
70. Манфредини, Даниэле. Височно-нижнечелюстные расстройства. Современные концепции диагностики и лечения / Даниэле Манфредини - Москва : Азбука, 2013.
71. Маркова, Ю. А. Медико-психологическая реабилитация больных простым герпесом в процессе комплексной терапии : дис. ... канд. мед. наук / Маркова Ю. А. - Москва, 2010.
72. Медицинская вирусология : руководство / под ред. Д. К. Львова. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2008.
73. Меледина, И. В. Характеристика состояния иммунной и нервной систем у мужчин и женщин с рецидивирующей инфекцией вирусом простого герпеса : дис. ... канд. мед. наук / Меледина И. В. - Москва, 2009.
74. Мельниченко, А. В. Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цикотинового статуса при комплексном

исследовании больных с герпесвирусными инфекциями / А. В. Мельниченко // Вопросы вирусологии. - 2011. - № 6.

75. Механизмы формирования герпетического стоматита у больных с хроническим тонзиллитом (публикация автора на scireople) / О. Г. Хламова, А. А. Шульдяков, А. В. Лепилин, С. А. Сатарова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012.

76. Моисеев, А. А. К вопросу диагностики Herpes simplex / А. А. Моисеев // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2013.

77. Мулик, А. Б. Уровень общей неспецифической реактивности человека / А. Б. Мулик, М. В. Постнова, Ю. А. Мулик. - Волгоград : Волгогр. науч. изд-во, 2009.

78. Назаров, В. М. Нейростоматология / В. М. Назаров, В. Д. Трошин, А. В. Степанченко. - Москва : Академия, 2008.

79. Николаева, А. А. Иммунологический статус пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы вирусного происхождения / А. А. Николаева, В. В. Базарный, В. П. Журавлев // Уральский Медицинский журнал. - 2012. - № 12.

80. Оценка интерферонового статуса и цитокинового профиля у больных генитальным герпесом / М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, В. Э. Щербенко [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2002. - Вып. 7, № 2.

81. Пентешина, Н. А. Особенности строения и топографии тройничного нерва и связанных с ним парасимпатических узлов : дис. ... докт. мед. наук / Пентешина Н. А. - Ленинград, 1961.

82. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К Сэбин ; пер. с англ. ; под ред. В. П. Леонова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010.

83. Полукчи, А. К. Герпесвирусная инфекция : новейший справочник / А. К. Полукчи. - Москва : Медицинская практика, 2009.

84. Попруженко, Т. В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т. В. Попруженко, Т. Н. Терехова. - Москва : МЕДпресс-информ, 2009.

85. Почекунин, Д. В. Биоэлементы ротовой жидкости: анализ, перспективы использования в диагностике / Д. В. Почекунин // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий : материалы II Междунар. науч.-практ. конференции. Екатеринбург, 11 декабря 2011 г. - Екатеринбург, 2011.

86. Почтарь, В. Н. Клинические проявления герпетической инфекции в стоматологии / В. Н. Почтарь, А. Б. Македон, В. Я. Скиба // Клиническая стоматология. - 2008. - № 4.

87. Применение лактоферрина в комплексном лечении стоматологических заболеваний / И. М. Макеева, Т. Н. Смирнова, А. Д. Черноусов, А. И. Романченко, И. А. Гольдман // Стоматология. - 2012. - № 3.

88. Профилактика стоматологических заболеваний / Л. А. Хоменко, А. В. Савичук, Е. И. Остапко, Н. В. Биденко [и др.]. - Киев : Книга плюс, 2009.

89. Пузин, М. Л. Нейростоматологические заболевания / М. Л. Пузин. - Москва : Медицина, 1997.

90. Пузин, М. Н. Вегетативные лицевые боли / М. Н. Пузин, В. М. Решковский ; под ред. М. Н. Пузина. - Москва, 1999.

91. Путц, Р. Атлас анатомии человека. Том 1. Голова. Шея. Верхняя конечность / Р. Путц, Р. Пабста, Рид Элсивер - Москва, 2010.

92. Ротовая жидкость, как объект оценки функционального состояния организма человека / М. В. Постнова, Ю. А. Мулик, В. В. Новочадов // Вестн. Волгогр. гос. ун-та. - 2011. - № 1. - Сер. 3.

93. Рыбалко, Т. И. Различия во внешнем строении крылонебного узла у лиц зрелого и пожилого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Рыбалко Т. И. - Москва, 1990.

94. Рябчук, Ф. Н. Персистирующие инфекции у детей младшего и старшего возраста. / Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова, З. И. Пирогова. - Санкт-Петербург, 2009.

95. Савицкая, О. Н. О проблеме невралгии и прозопалгии / О. Н. Савицкая, В. А. Карлов / Журнал невропатологии и психиатрии. - 1983. № 4.

96. Самохвалов, Д. П. Диагностика и лечение вирусного ганглионита крылонебного узла : дис. ... канд. мед. наук / Самохвалов Д. П. - Екатеринбург, 2009.

97. Сергеев, А. В. Редкий случай кластерной головной боли у женщины: клиническое описание, патофизиологические механизмы и подходы к терапии / А. В. Сергеев, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева // Российский журнал боли. - 2010. - № 3-4.

98. Сергеева, О. Н. Особенности лечения персистирующей смешанной хламидийно-герпетической инфекции при трубно-перитонеальном бесплодии / О. Н. Сергеева, Л. Д. Сидорова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2012. - Т. 2.

99. Сильвермен С. Заболевания полости рта / С. Сильвермен, Л. Р. Эверсоу, Л. Трулав Эдмонд. - Москва : Медпресс-информ, 2010.

100. Смирнов, В. Н. Заболевания нервной системы лица / В. Н. Смирнов. - Москва : Медицина, 1976.

101. Совершенствование лечения герпетического стоматита у больных хроническим тонзиллитом / А. А. Шульдяков, О. Г. Хламова, А. В. Лепилин., Т. Д. Царева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011.

102. Сологуб, Т. В. Модифицированная терапия герпетической инфекции / Т. В. Сологуб // Клиническая медицина. - 2011. - № 3.

103. Спокойная, В. А. Изменения крылонебного ганглия и верхних шейных симпатических ганглиев при экспериментальном параназальном синусите / В. А. Спокойная // Вестник оториноларингологии. - 1988. - № 5.

104. Теблоев, И. К. Синдром крылонебного узла / И. К. Теблоев, Ю. А. Калашников, Л. М. Гринберг // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1976. - Вып. 6.
105. Теблоев, И. К. Трофические нарушения при ганглионите верхнего шейного симпатического узла в клинике и эксперименте / И. К. Теблоев, В. А. Карлов, В. В. Гемонов // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1976. - Вып. 2.
106. Тихомиров, Б. М. Вегетативные ганглиониты / Б. М. Тихомиров. - Москва : Агрокурорт, 2001.
107. Филатова, Е. Г. Лицевые боли / Е. Г. Филатова // Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А. М. Вейна. - Москва : МЕДпресс-информ, 2001.
108. Халдин, А. А. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы / А. А. Халдин, Д. В. Игнатьев // Эффективная фармакотерапия. - 2011. - № 2.
109. Хрянин, А. А. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири / А. А. Хрянин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - № 5.
110. Цыбулькин, А. Г. Анатомия парасимпатических узлов головы человека (Исторический аспект) / А. Г. Цыбулькин, Т. В. Полойко // Российские морфологические ведомости. - 2000. - № 3-4.
111. Цыбулькин, А. Г. Особенности внешнего строения вегетативных узлов головы как отражение закономерностей морфогенеза / А. Г. Цыбульки, О. В. Рыльская, Т. В. Полойко // Сборник научных трудов памяти Д. А. Жданова. - Москва, 1998.
112. Эффективность и безопасность применения кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе [Электронный ресурс] / А. Л. Верткин., Е. А. Прохорович, Е. А. Горулева, О. И. Гирель. – Режим доступа : Availablefrom : <http://www.trimm.ru>. 2010.

113. Янцен, А. А. Клинико-иммунологические особенности и эффективность применения лечебной вакцины при тяжелой форме орофациальной герпетической инфекции у студентов : дис. ... канд. мед. наук / Янцен А. А. - Москва, 2009.
114. / A. A. Chentoufi, X. Dervillez, G. Dasgupta, C. Nguyen [et al.] // *Viral Immunol.* - 2012. - № 25.
115. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome / S. M. Heckmann, E. Kirchner, M. Grushka, M. G. Wichmann, T. Hummel // *Laryngoscope.* - 2012. - № 122.
116. A highly lipophilic sulfated tetrasaccharide glycoside related to muparfostat (PI-88) exhibits virucidal activity against herpes simplex virus / M. Ekblad, B. Adamiak, T. Bergstrom, D. Johnstone Ken, T. Karoli, L. Liu, V. Ferro, E. Trybala // *Antiviral Research.* - 2010. - № 86.
117. A L.E.A.P.S. heteroconjugate vaccine containing a T cell epitope from HSV-1 glycoprotein D elicits Th1 responses and protection / N. Goel, Q. Rong, D. Zimmerman, K. S. Rosenthal // *Vaccine.* - 2003. - № 21.
118. A live-attenuated HSV-2 ICP0 virus elicits 10 to 100 times greater protection against genital herpes than a glycoprotein D subunit vaccine / W. P Halford, R. Püschel, E. Gershburg, A. Wilber, S. Gershburg, B. Rakowski // *PLoS ONE.* - 2011. - № 3.
119. A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions / L. Bellner, F. Thorn, E. Nygren, J. A. Liljeqvist, A. Karlsson, K. Eriksson // *J Immunol.* - 2005. - № 4.
120. A randomized controlled trial on physical therapy for TMJ closed lock / B. Craane, P. U. Dijkstra, K. Stappaerts, A. De Laat // *J Dent Res.* - 2012. - № 91.
121. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management / G. Cruccu, G. Gronseth, J. Alksne [et al.] // *Eur J Neurol.* - 2008. - № 15.

122. Abnormal pain processing in chronic tension-type headache : a high-density EEG brain mapping study / L. Buchgreitz, L. L. Egsgaard, R. Jensen, L. Arendt-Nielsen // *Brain*. - 2008. - № 131.

123. Acyclovir Lauriad(®) : a muco-adhesive buccal tablet for the treatment of recurrent herpes labialis / C. Downing, J. Moayyad, A. Tamirisa, S. Tying // *Expert Rev Anti Infect Ther*. - 2014. - Vol. 12, № 3.

124. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Parameters of care for oral and maxillofacial surgery. A guide for practice, monitoring and evaluation (AAOMS Parameters of Care-2012) // *J Oral Maxillofac Surg*. - 2012. - № 70, Suppl. 3.

125. Amzica, F. Sleep neurobiology / F. Amzica, G. J. Lavigne // *Sleep Medicine for Dentists: A Practical Overview* / eds. P. A. Cistulli, M. T. Smith. - Chicago : Quintessence, 2009.

126. An ultra brief screening scale for anxiety and depression. The PHQ-4 / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams, B. Lowe // *Psychosomatics*. - 2009. - № 50.

127. Analysis of human alphaherpesvirus microRNA expression in latently infected human trigeminal ganglia / J. L. Umbach, M. A. Nagel, R. J. Cohrs, D. H. Gilden, B. R. Cullen // *J Virol*. - 2009. - № 20.

128. Antiviral effects of blackberry extract against herpes simplex virus type / J. R. Danaher, C. Whang, J. Dai, J. R. Mumper, S. C. Miller, C. Hill // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon*. - 2011. - № 112.

129. Arnold, L. M. FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia / L. M. Arnold, D. J. Clauw, B. H. McCarberg // *Mayo Clin Proc*. - 2011. - № 86.

130. Assessment of neck pain and its associated disorders: Results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders / M. Nordin, E. J. Carragee, S. Hogg-Johnson [et al.] // *Spine*. - 2008. - № 33, Suppl. 4.

131. Aurelian, L. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM) : a viral disease with an autoimmune component / L. Aurelian, F. Ono, J. Burnatt // *Dermatol Online J.* - 2003. - № 9.

132. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability / A. M. Lebech, U. S. Kristoffersen, J. Mehlsen, N. Wiinberg, C. L. Petersen, B. Hesse, J. Gerstoft, A. Kjaer // *Clin Physiol Funct Imaging*, 2007.

133. Azarkh, Y. Molecular characterization of varicella zoster virus in latently infected human ganglia : physical state and abundance of VZV DNA, Quantitation of viral transcripts and detection of VZV-specific proteins / Y. Azarkh, D. Gilden, R. J. Cohrs // *Curr Top Microbiol Immunol.* - 2010.

134. Balasubramaniam, R. Orofacial movement disorders / R. Balasubramaniam, S. Ram // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* - 2008. - № 20.

135. Balasubramaniam, R. Trigeminal autonomic cephalalgias : A review and implications for dentistry / R. Balasubramaniam, G. D. Klasser, R. Delcanho // *J Am Dent Assoc.* - 2008. - № 139.

136. Barcy, S. Herpes simplex inhibits the capacity of lymphoblastoid B cell lines to stimulate CD4+ T cells / S. Barcy, L. Corey // *J Immunol.* - 2001. - № 10.

137. Benedict, C. A. Evolutionarily divergent herpesviruses modulate T cell activation by targeting the herpesvirus entry mediator cosignaling pathway / C. A. Benedict, C. F. Ware // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2005. - № 37.

138. Benoliel, R. Self-reports of pain-related awakenings in persistent orofacial pain patients / R. Benoliel, E. Eliav, Y. Sharav // *J Orofac Pain.* - 2009. - № 23.

139. Biond, D. M. Evaluation and treatment of cervicogenic headache / D. M. Biond, Z. H. Bajwa // *Head, Face, and Neck Pain : Science, Evaluation, and Management-An Interdisciplinary Approach* / eds. N. R. Mehta, G. E. Maloney, D. S. Bana, S. J. Scrivani. - Hoboken ; NJ : Wiley-Blackwell, 2009.

140. Birse, F. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults / F. Birse, S. Derry, R. A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - № 5.

141. Brander, C. Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses / C. Brander, B. Walker // *Current Opinion in Microbiology*. - 2000. - Vol. 3.
142. Burns, B. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients / B. Burns, L. Watkins, P. J. Goadsby // *Neurology*. - 2009. - № 72.
143. Burton, M. J. Commentary on "HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in the United States among asymptomatic women unaware of any herpes simplex virus infection (Herpevac Trial for Women)" / M. J. Burton // *South Med J*. - 2014. - Vol. 107, № 2.
144. Bystrick, M. Immunity in latent Herpes simplex virus infection / M. Bystrick, G. Russ // *Acta Virol*. - 2005. - № 3.
145. Cady, R. K. Sinus problems as a cause of headache refractoriness and migraine chronification / R. K. Cady, C. P. Schreiber // *Curr Pain Headache Rep*. - 2009. - № 13.
146. Calistri, A. Herpes simplex virus type 1 can either suppress or enhance human immunodeficiency virus type 1 replication in CD4-positive T lymphocytes / A. Calistri, C. Parolin // *J Med Virol*. - 2003. - № 1.
147. Camarda, C. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate : Two case reports / C. Camarda, R. Camarda, R. Monastero // *Clin Neurol Neurosurg*. - 2008. - № 110.
148. Caridi, J. M. Cervical radiculopathy. A review / J. M. Caridi, M. Pumberger, A. P. Hughes // *HSS J*. - 2011. - № 7.
149. Carr, D. J. Herpes simplex virus and the chemokines that mediate the inflammation / D. J. Carr, L. Tomanek // *Curr Top Microbiol Immunol*. - 2006. - № 303.
150. Castronovo, C. Chronic herpes zoster duplex bilateralis / C. Castronovo, A. F. Nikkels // *Acta Derm Venereol*. - 2012. - № 2.
151. Celle, M. E. Secondary headache in children / M. E. Celle, V. Carelli, S. Fornarino // *Neurol Sci*. - 2010. - № 31, Suppl. 1.

152. Chambers, A. Salivary mediated autoinoculation of herpes simplex virus on the face in the absence of "cold sores," after trauma / A. Chambers, M. Perry // *J. Oral Maxillofac. Surg.* - 2008. - № 1.
153. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster / K. Gowrishankar, M. Steain, A. L. Cunningham, M. Rodriguez, P. Blumbergs, B. Slobedman, A. Abendroth // *J Virol.* - 2010. - № 17.
154. Citrome, L. Antidepressants and the relief of osteoarthntic pain - Findings from a study examining adjunctive duloxetine / L. Citrome, A. Weiss-Citrome // *Int J Clin Pract.* - 2012. - № 66.
155. Classification of sleep disorders / G. J. Lavigne, R. C. Heinzer, P. A. Cistulli, M. T. Smith // *Sleep Medicine for Dentists : a practical overview* / eds. G. J. Lavigne, P. A. Cistulli, M. T. Smith. - Chicago : Quintessence, 2009.
156. Classifying orofacial pains: A new proposal of taxonomy based on ontology / D. R. Nixdorf, M. T. Drangsholt, D. A. Ettlin [et al.] // *J Oral Rehabil.* - 2012. - № 39.
157. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study / R. Ohrbach, R. B. Fillingim, F. Mulkey [et al.] // *J Pain.* - 2011. - № 12, Suppl. 11.
158. Cohen, J. aPainful Failure of Promising Genital Herpes Vaccine / J. Cohen // *Science* 330. - 2010.
159. Combined occlusal and pharmacological therapy in the treatment of temporomandibular disorders / F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* - 2011. - № 15.
160. Commission on Dental Accreditation. Accreditation Standards for Advanced Education General Dentistry Education Programs in Orofacial Pain. American Dental Association. 2009.
161. Course and prognostic factors for neck pain in workers: Results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated

Disorders / L. J. Carroll, S. Hogg-Johnson, P. Côté [et al.] // *Spine*. - 2008. - № 33, Suppl. 4.

162. Craniofacial pain and jaw-muscle activity during sleep / W. Yachida, E. E. Castrillon, L. Baad-Hansen [et al.] // *J Dent Res*. - 2012. - № 91.

163. Cruccu, G. Management of Pain Neurology. Facial Pain. Department of Neurological Sciences / G. Cruccu, A. Truini. - Rome, Italy : La Sapienza University. - 2009.

164. De Leeuw, R. Orofacial Pain : Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management / R. De Leeuw. - ed. 4. - Chicago : Quintessence, 2008.

165. De Leeuw, R. The association of smoking status with sleep disturbance, psychological functioning, and pain severity in patients with temporomandibular disorders / R. De Leeuw, T. Eisenlohr-Moul, P. Bertrand // *J Orofac Pain*. - 2013. - № 27.

166. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: Indications, long-term results, and neurophysiological considerations / A. Franzini, G. Messina, R. Cordelia, C. Marras, G. Broggi // *Neurosurg Focus*. - 2010. - № 29.

167. Delaying the expression of herpes simplex virus type 1 glycoprotein B (gB) to a true late gene alters neurovirulence and inhibits the gB-CD8+ T-cell response in the trigeminal ganglion / S. Ramachandran, K. A. Davoli, M. B. Yee, R. L. Hendricks, P. R. Kinchington // *J Virol*. - 2010. - № 17.

168. Detection of varicella-zoster virus DNA in 414 human trigeminal ganglia from cadavers by the polymerase chain reaction: a comparison of the detection rate of varicella-zoster virus and herpes simplex virus type 1 / H. Inoue, H. Motani-Saitoh, K. Sakurada, H. Ikegaya, D. Yajima, M. Hayakawa, Y. Sato // *J Med Virol*. - 2010. - № 2.

169. Diener, H. C. Headache associated with vascular disorders / H. C. Diener, D. W. Dodick // *Wolff's Headache and Other Head Pain* / eds. S. D. Silberstien, R. B. Lipton, D. W. Dodick. - ed. 8. - Oxford : Oxford University Press, 2008.

170. Different aspects of virus persistence (review) / N. Barnabishvili, T. Topuria, P. Gamtsemlidze, M. Topuria // *Georgian Med News*. - 2012. - № 206.
171. Differential roles of B-cells and IFN-gamma-secreting CD4+ T cells in innate and adaptive immune control of genital herpes simplex virus type 2 infection in mice / A. M. Harandi, B. Svennerholm, J. Holmgren, K. Eriksson // *J. Gen. Virol.* - 2001. - № 82.
172. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck / E. R. Richter, J. K. Dias, J. E. Gilbert 2nd, S. S. Atherton // *J Infect Dis.* - 2009. - № 12.
173. Dodick, D. W. Emergency headaches including thunderclap headache / D. W. Dodick, E. M. Wijdicks, A. Ducros // *Wolff's Headache and Other Head Pain* / eds. S. D. Silberstein, R. B. Lipton, D. W. Dodick. - ed. 8. - Oxford : Oxford University Press, 2008.
174. Does sleep differ among patients with common musculoskeletal pain disorders? / G. J. Lavigne, A. Nashed, C. Manzini, M. C. Carra // *Curr Rheumatol Rep.* - 2011. - № 13.
175. Durham, P. L. Emerging importance of neuron-satellite glia interactions within trigeminal ganglia in craniofacial pain / P. L. Durham, F. G. Garrett // *Open Pain J.* - 2010. - № 3.
176. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-Report of an EFNS task force / L. Bendtsen, S. Evers, M. Linde [et al.] // *Eur J Neurol.* - 2010. - № 17.
177. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009 / G. Cruccu, C. Sommer, R. Anand [et al.] // *Eur J Neurol.* - 2010. - № 17.
178. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain : 2010 revision / N. Attal, G. Cruccu, R. Baron [et al.] // *Eur J Neurol.* - 2010. - № 17.
179. Ely, J. W. Diagnosis of ear pain / J. W. Ely, M. R. Hansen, E. C. Clark // *Am Fam Physician.* - 2008. - Vol. 77.
180. Emmert, D. H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections / D. H. Emmert // *Am-Fam. Physician.* - 2000. - Vol. 61.

181. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection / N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard, M. Bader, M. Schaffrik, P. Mallefet // *Dermatology, BMC.* - 2009. - Vol. 9.

182. Excess risk of temporomandibular disorders associated with cigarette smoking in young adults / A. E. Sanders, W. Maixner, A. G. Nackley [et al.] // *J Pain.* - 2012. - № 13.

183. Exercises for mechanical neck disorders / T. M. Kay, A. Gross, C. Goldsmith [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - № 8.

184. Expression of herpes simplex virus 1-encoded microRNAs in human trigeminal ganglia and their relation to local T-cell infiltrates / K. Held, A. Junker, K. Dornmair, E. Meinl, I. Sinicina, T. Brandt, D. Theil, T. Derfuss // *J Virol.* - 2011. - № 19.

185. Factors affecting herpes simplex virus reactivation from the explanted mouse brain / H. W. Yao , P. Ling, S. H. Chen, Y. Y. Tung // *Virology.* - 2012. - № 9.

186. Fatahzadeh, M. Primary oral herpes: diagnosis & management / M. Fatahzadeh // *J N J Dent Assoc.* - 2012. - № 2.

187. Fewer Latent Herpes Simplex Virus Type 1 and Cytotoxic T Cells Occur in the Ophthalmic Division than in the Maxillary and Mandibular Divisions of the Human Trigeminal Ganglion and Nerve / K. Hufner, A. Horn, T. Derfuss, C. Glon, I. Sinicina, V. Arbusow, M. Strupp, T. Brandt, D. Theil // *Journal of virology.* - 2009. - Vol. 83, № 8.

188. Fox, M. New approach offers chance to finally kill herpes / M. Fox // *Reuters.* - 2008.

189. Francis, G. J. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache / G. J. Francis, W. J. Becker, T. M. Pringsheim // *Neurology.* - 2010. - Vol. 75.

190. Freeman, M. C. Secondary headache disorders / M. C. Freeman, J. U. Adelman // *Head, Face, and Neck Pain: Science, Evaluation, and Management-An*

Interdisciplinary Approach / eds. N. R. Mehta, G. E. Maloney, D. S. Bana, S. J. Scrivani. - Hoboken ; NJ : Wiley-Blackwell, 2009.

191. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults / R. A. Moore, P. J. Wiffen, S. Derry, H. J. McQuay // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - № 3.

192. Gamma knife surgery for recurrent or residual trigeminal neuralgia after a failed initial procedure / C. F. Huang, S. Y. Chiou, M. F. Wu, H. T. Tu, W. S. Liu // *J Neurosurg.* - 2010. - Vol. 113.

193. Gandhi, M. K. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments / M. K. Gandhi, R. Khanna // *Lancet Infect Dis.* - 2004. - № 4.

194. Ganzberg, S. Pain management. 2. Pharmacologic management of chronic orofacial pain / S. Ganzberg // *Anesthesia Prog.* - 2010. - № 57.

195. Gartner, M. Herpes virus and Ménière's disease / M. Gartner, W. Bossart, T. Linder // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* - 2008. - № 1.

196. George, A. K. Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2 : report of a case / A. K. George, S. Anil // *J Int Oral Health.* - 2014. - № 6.

197. Gershon, A. A. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infections in isolated enteric neurons / A. A. Gershon, J. Chen, M. D. Gershon // *J Infect Dis.* - 2008. - № 2.

198. Gerwin, R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain : A critical review of the literature / R. Gerwin // *Curr Pain Headache Rep.* - 2012. - № 16.

199. Gladstone, J. Headaches attributable to infectious diseases / J. Gladstone, M. E. Bigal // *Curr Pain Headache Rep.* - 2010. - № 14.

200. Goadsby, P. J. Trigeminal autonomic cephalalgias / P. J. Goadsby // *Continuum (Minneap Minn).* - 2012. - № 18.

201. Goadsby, P. J. Trigeminal autonomic cephalalgias: Paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua / P. J. Goadsby, E. Cittadini, A. S. Cohen // *Goa Semin Neurol.* - 2010. - № 30.

202. Goldman, B. D. Herpes serology for dermatologists / B. D. Goldman // Arch Dermatol. - 2000. - № 9.
203. Goadsby, P. J. Headache / P. J. Goadsby // Bonica's Management of Pain / eds. S. M. Fishman, J. C. Ballantyne, J. P. RathmeII - ed. 4. - Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
204. Gray's Atlas of Anatomy / eds. R. L. Drake, H. Gray. - ed. 1. - Philadelphia : Churchill Livingstone, 2008.
205. Head and cervical posture in patients with temporomandibular disorders / S. Armiji-Olivo, K. Rappoport, J. Fuentes [et al.] // J Orofac Pain. - 2011. - № 25.
206. Held, K. Control of HSV-1 latency in human trigeminal ganglia-current overview / K. Held, T. Derfuss // J Neurovirol. - 2011. - № 6.
207. Herpes simplex / P. Chayavichitsilp, J. V. Buckwalter, A. C. Krakowski, S. F. Friedlander // Pediatr Rev. - 2009. - № 4.
208. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity / G. Pollara, K. Speidel, L. Samady, M. Rajpopat, Y. McGrath, J. Ledermann, R. S. Coffin, D. R. Katz, B. Chain // J Infect Dis. - 2003. - № 2.
209. Herpes simplex virus type 1 in saliva of patients with vestibular neuronitis: apreliminary study / L. Pollak, M. Book, Z. Smetana, M. Alkin, Z. Soupayev, E. Mendelson // Neurologist. - 2011. - № 6.
210. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein regulates alpha/beta interferon but not adaptive immune responses during primary infection in vivo / J. A. Murphy, R. J. Duerst, T. J. Smith, L. A. Morrison // J Virol. - 2003. - № 17.
211. Hoyt, B. Histological spectrum of cutaneous herpes infections / B. Hoyt, J. Bhawan // Am J Dermatopathol. - 2014. - Vol. 36, № 8.
212. Hugh, J. F. Herpes simplex virus antiviral drug resistance - current trends and future prospects / J. F. Hugh // J. Clin. Virol. - 2001. - Vol. 21.

213. Human cytomegalovirus-associated oral and maxillo-facial disease / S. Doumas, A. Vladikas, M. Papagianni, A. Kolokotronis // *Clin Microbiol Infect.* - 2007. - № 13.
214. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache / M. Leone, A. Franzini, A. P. Cecchini, G. Broggi, G. Bussone // *Ther Adv Neurol Disord.* - 2010. - № 3.
215. Identification of viral microRNAs expressed in human sacral ganglia latently infected with herpes simplex virus 2 / J. L. Umbach, K. Wang, S. Tang, P. R. Krause, E. K. Mont, J. I. Cohen, B. R. Cullen // *J Virol.* - 2010. - № 2.
216. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease / J. J. Hooks, H. M. Moutsopoulos, S. A. Geis [et al.] // *N Engl J Med.* - 1979. - Vol. 301.
217. Immunology in the Clinic Review Series; focus on host responses: T cell responses to herpes simplex viruses / K. J. Laing, L. Dong, J. Sidney, A. Sette, D. M. Koelle // *Clinical and Experimental Immunology.* - 2011. - Vol. 167.
218. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence / R. L. Miller, M. A. Tomai, C. J. Harrison, D. I. Bernstein // *Int. Immunopharmacol.* - 2002. - Vol. 2.
219. Improved permeability of acyclovir: optimization of mucoadhesive liposomes using the phospholipid vesicle-based permeation assay / E. Naderkhani, A. Erber, N. Skalko-Basnet, G. E. Flaten // *J Pharm Sci.* - 2014. - Vol. 103, № 2.
220. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense / S. Y. Zhang, S. Boisson-Dupuis, A. Chapgier [et al.] // *Immunol. Rev.* - 2008. - Vol. 226.
221. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States / G. L. Armstrong, J. Schillinger, L. Markowitz [et al.] // *American Journal Epidemiology.* - 2001. - Vol. 153.

222. Individual, physical and psychological risk factors for neck pain in Australian office workers : A 1-year longitudinal study / J. M. Hush, Z. Michaleff, C. G. Maher, K. Refshauge // *Eur Spine J.* - 2009. - № 18.
223. Interferon-beta suppresses herpes simplex virus type 1 replication in trigeminal ganglion cells through an RNase L-dependent pathway / D. J. Carr, K. Alkhatib, C. M. James, R. Silverman // *J Neuroimmunol.* - 2003. - Vol. 141.
224. Jaaskelainen, S. K. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome / S. K. Jaaskelainen // *Clin Neurophysiol.* - 2012. - Vol. 123.
225. Johnson, R. W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia / R. W. Johnson // *Expert Rev Vaccines.* - 2010. - № 3.
226. Kingsbury, K. A Cure for Cold Sores? / K. Kingsbury // *Time.* - 2008.
227. Koelle, D. M. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines / D. M. Koelle, L. Corey // *Annu Rev Med.* - 2008. - № 59.
228. Komai, T. The herpes simplex virus-1 Us3 protein kinase blocks CD8T cell lysis by preventing the cleavage of Bid by granzyme B / T. Komai, M. Henriksson, M. G. Masucci // *Cell Death Differ.* - 2008. - № 12.
229. Lactoferrin structure and functions / D. Legrand, A. Pierce, E. Ellass, M. Carpentier, C. Mariller, J. Mazurier // *Adv Exp Med Biol.* - 2008. - Vol. 606.
230. Lafon, M. Latent viral infections of the nervous system: role of the host immune response / M. Lafon // *Rev Neurol (Paris).* - 2009. - № 12.
231. Latent acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 in trigeminal ganglia of immunocompetent individuals / van M. Velzen, van F. B. Loenen, R. J. Meesters, de M. Graaf, L. Remeijer, T. M. Luijck, A. D. Osterhaus, G. M. Verjans // *J Infect Dis.* - 2012. - № 10.
232. Lavigne, G. J. The nature of sleep / G. J. Lavigne, C. M. Morin, M. C. Carra // *Sleep Medicine for Dentists : a practical overview* / eds. G. J. Lavigne, P. A. Cistulli, M. T. Smith. - Chicago : Quintessence, 2009.
233. Leon-Salazar, V. Pain and persistent occlusal awareness: What should dentists do? / V. Leon-Salazar, L. Morrow, E. L. Schiffman // *J Am Dent Assoc.* - 2012. - № 143.

234. Licensing: Herpes Vaccine Developed at HMS Licensed for Preclinical Trials. - Focus, 2008.

235. Linear erosive Herpes Simplex Virus infection in immunocompromised patients: the "Knife-Cut Sign" / J. A. Lieb, S. Brisman, S. Herman, J. MacGregor, M. E. Grossman // Clin Infect Dis. - 2008. - № 11.

236. List, T. Management of TMD: Evidence from systematic reviews and meta-analyses / T. List, S. Axelsson // J Oral Rehabil. - 2010. - № 37

237. Loder, E. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines / E. Loder, R. Burch, P. Rizzoli // Headache. - 2012. - № 52.

238. Longitudinal analysis of herpes simplex virus-specific CD4+ cell clonotypes in infected tissues and blood / S. Barcy, M. L. Huang, L. Corey, D. M. Koelle // J Infect Dis. - 2005. - № 12.

239. Malmgaard, L. Interferon (IFN)-alpha/beta, interleukin (IL)-12 and IL-18 coordinately induce production of IFN-gamma during infection with herpes simplex virus type 2 / L. Malmgaard, S. R. Paludan // J Gen Virol. - 2003. - № 84.

240. Manipulation or mobilisation for neck pain / A. Gross, J. Miller, J. D'Sylva [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2010. - № 1.

241. Martinez, V. Treatment to prevent recurrent genital herpes / V. Martinez, E. Caumes, O. Chosidow // Curr Opin Infect Dis. - 2008. - № 1.

242. Masseter muscle function after percutaneous balloon compression of trigeminal ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia : A neurophysiological follow-up study / E. Chroni, C. Constantoyannis, I. Prasoulis [et al.] // Clin Neurophysiol. - 2011. - № 122.

243. Massive benign osteoblastoma of the suboccipital bone and foramen magnum region / D. Muzumdar, S. Balasubramaniam, S. Jhavar, A. Goel // Pediatr Neurosurg. - 2010. - № 46.

244. McGeeney, B. E. Post-traumatic headache / B. E. McGeeney // Head, Face, and Neck Pain: Science, Evaluation, and Management-An Interdisciplinary

Approach / eds. N. R. Mehta, G. E. Maloney., D. S. Bana., S. J. Scrivani. - Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2009.

245. McGuirk, K. M. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the cell Th1/Th2 paradigm in immunity of infectious diseases / McGuirk, K. Mills // Trends Immunol. - 2002. - № 9.

246. Measurement of ganciclovir concentration in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // R. Rigo-Bonnin, A. Padullés, S. Corral-Comesaña [et al.] // Clin Chim Acta. - 2014. - Vol. 427, № 1.

247. Melchjorsen, J. Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus / J. Melchjorsen, S. Matikainen, S. R. Paludan // Viruses. - 2009. - Vol. 1.

248. Mental nerve neuropathy: Patient characteristics and neurosensory changes / M. Kalladka, N. Proter, R. Benoliel, R. Czerninski, E. Eliav // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 2008. - № 106.

249. Mettenleiter, T. C. Herpesvirus assembly and egress / T. C. Mettenleiter // J Virol. - 2002. - № 4.

250. Milligan, E. D. Pathological and protective roles of glia in chronic pain / E. D. Milligan, L. R. Watkins // Nat Rev Neurosci. - 2009. - № 10.

251. Morning headache in habitual snorers : Frequency, characteristics, predictors and impacts / P. K. Chen, J. L. Fun, H. Y. Lane, P. Y. Chiu, H. C. Tien, S. J. Wang // Cephalalgia. - 2011. - № 31.

252. Motor cortex stimulation for trigeminal neuropathic or deafferentation pain: An institutional case series experience / A. M. Raslan, M. Nasser, D. Bahgat, E. Abdu, K. J. Burchiel // Stereotact Funct Neurosurg. - 2011. - № 89.

253. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes / R. D. Treede, T. S. Jensen, J. N. Campbell [et al.] // Neurology. - 2008. - № 70.

254. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome : A pilot study / V. Borelli, A. Marchioli, R. DiTaranto [et al.] // Oral Dis. - 2010. - № 16.

255. New proposals for the International Classification of Diseases-11 revision of pain diagnoses / W. Rief, S. Kaasa, R. Jensen [et al.] // *J Pain*. - 2012. - № 13.

256. Novel composite efficacy measure to demonstrate the rationale and efficacy of combination antiviral-anti-inflammatory treatment for recurrent herpes simplex labialis / C. M. Hull, M. J. Levin, S. K. Tying, S. L. Spruance // *Antimicrob Agents Chemother*. - 2014. - Vol. 58, № 3.

257. Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache / S. Cathcart, A. H. Winefield, K. Lushington, P. Rolan // *Headache*. - 2010. - № 50.

258. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine : Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program / D. W. Dodick, C. C. Turkel, R. E. DeGryse [et al.] // *Headache*. - 2010. - № 50.

259. Oral and maxillofacial surgery and chronic painful temporomandibular disorders - A systematic review / A. Lindenmeyer, P. Sutcliffe, M. Eghtessad [et al.] // *J Oral Maxillofac Surg*. - 2010. - № 68.

260. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management / eds. R. de Leeuw, G. D. Klasser. - ed. 5. - Quintessence Publishing Co. Inc., 2013.

261. Orofacial pain: Prospective evaluation and risk assessment study. The OPPERA study / W. Maixner, L. Diatchenko, R. Dubner [et al.] // *J Pain*. - 2011. - № 12, Suppl. 3.

262. Pain and sleep / G. J. Lavigne, M. X. Smith, R. Denis, M. Zucconi // *Principles and Practice of Sleep Medicine* / eds. H. M. Kryger, T. Roth, W. C. Dement - Philadelphia : Elsevier Saunders, 2011.

263. Paladino, P. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response / P. Paladino, K. L. Mossman // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. - 2009. - Vol. 29, № 9.

264. Palla, S. Biopsychosocial pain model crippled? / S. Palla // *J Orofac Pain*. - 2011. - № 25.

265. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy : Clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria / R. Benoliel, Y. Zadik, E. Eliav, Y. Sharav // *J Orofac Pain*. - 2012. - № 26.
266. Pharmacologic management of chronic low back pain: Synthesis of the evidence / A. White, P. Arnold, D. Norvell, E. Ecker, M. Fehlings // *Spine*. - 2011. - № 36, Suppl. 11.
267. Piret, J. Resistance of Herpes Simplex Viruses to Nucleoside Analogues: Mechanisms, Prevalence, and Management / J. Piret, G. Boivin // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. - 2011. - Vol. 55, № 2.
268. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study / R. Fillingim, R. Ohrbach, J. Greenspan [et al.] // *J Pain*. - 2011. - № 12, Suppl. 3.
269. Predictors and outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: case-control investigation / D. Patel, D. Marchaim, G. Marcus [et al.] // *Clin Transplant*. - 2014. - Vol. 28, № 1.
270. Pregabalin for acute and chronic pain in adults / R. A. Moore, S. Straube, P. J. Wiffen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2009. - № 3.
271. Prevalence of neck and back pain among dentists and dental auxiliaries in South-western Nigeria / I. M. Abiodun-Solanke, J. O. Agbaje, D. M. Ajaya, J. T. Arotiba // *Afr J Med Med Sci*. - 2010. - № 39.
272. Perez del Palomar, A. Dynamic 3D FE modelling of the human temporomandibular joint during whiplash / A. Perez del Palomar, M. Doblare // *Med Eng Phys*. - 2008. - № 30.
273. Randall, R. E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R. E. Randall, S. Goodbourn // *J. Gen. Virol*. - 2008. - Vol. 89.
274. Reactivation of type 1 herpes simplex virus and varicella zoster virus in an immunosuppressed patient with acute peripheral facial weakness / J. Tsai, R. J.

Cohrs, M. A. Nagel, R. Mahalingam, D. S. Schmid, A. Choe, D. Gilden // *J Neurol Sci.* - 2012. - № 313.

275. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain : An overview and literature update / R. H. Dworkin, A. B. O'Connor, J. Audette [et al.] // *Mayo Clin Proc.* - 2010. - № 85.

276. Recommendations from the International Consensus Workshop: Convergence on an orofacial pain taxonomy / R. Ohrbach, T. List, J. P. Goulet, P. Svensson // *J Oral Rehabil.* - 2010. - № 37.

277. Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients : Post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran / L. Arnold, R. Palmer, H. Gendreau, W. Chen // *Psychosomatics.* - 2012. - № 53.

278. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. VI : Future directions / G. Anderson, Y. Gonzalez, R. Ohrbach [et al.] // *J Orofac Pain.* - 2010. - № 24.

279. Review : The neurobiology of varicella zoster virus infection / D. Gilden, R. Mahalingam, M. A. Nagel, S. Pugazhenti, R. J. Cohrs // *Neuropathol Appl Neurobiol.* - 2011. - № 5.

280. Roth, S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / S. Roth // *Drugs.* - 2012. - № 72.

281. Rozen, T. D. Cluster headache in the United States of America: Demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden / T. D. Rozen, R. S. Fishman // *Headache.* - 2012. - № 52.

282. Sainz, B. Jr Alfa/beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 / B. Sainz Jr, W. P. Halford // *J. Virol.* - 2002. - № 22.

283. Samuel, C. E. Antiviral actions of interferons / C. E. Samuel // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2001. - № 4.

284. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Among Persons Aged 14-49 Years - United States, 2005-2008 / F. Xu, M. Sternberg, S. Gottlieb, S.

Berman, L. Markowitz, S. Forhan, L. Taylor // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). - 2009. - № 59.

285. Sero-prevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy / M. Cusini, M. Cusan, C. Parolin [et al.] // Italian Herpes Forum. Sex-Transm-Dis. - 2000. - Vol. 27.

286. Sjaastad, O. Prevalence of cervicogenic headache: Vågå study of headache epidemiology / O. Sjaastad, L. S. Bakketeig // Acta Neurol Scand. - 2008. - № 117.

287. Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies / J. M. Krueger, D. M. Rector, S. Roy, H. R. Van Dongen, G. Belenky, J. Panksepp // Nat Rev Neurosci. - 2008. - № 9.

288. Smith, G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again / G. Smith // Annu Rev Microbiol. - 2012. - № 66.

289. Sobngwi Tambekou, J. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa / J. Sobngwi Tambekou // J Infect Dis. - 2009. - № 7.

290. Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain / M. Kaatz, C. Fast, U. Ziegler, A. Balkema-Buschmann, B. Hammerschmidt, M. Keller, A. Oelschlegel, L. McIntyre, M. H. Groschup // Am J Pathol. - 2012.

291. Stadler, A. Vascular causes of neck pain / A. Stadler, J. M. Rosenow // Head, Face, and Neck Pain: Science, Evaluation, and Management-An Interdisciplinary Approach / N. R. Mehta, G. E. Maloney, D. S. Bana, S. J. Scrivani (eds). - Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2009.

292. Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: An initial report from the North American Gamma Knife Consortium / H. Kano, D. Kondziolka, D. Mathieu [et al.] // J Neurosurg. - 2011. - Vol. 114.

293. Stiles, M. S. Facial structures and headache. Eye, ear, nose, sinuses and teeth / M. S. Stiles, B. T. Jamal // Head, Face, and Neck Pain: Science, Evaluation,

and Management-An Interdisciplinary Approach / N. R. Mehta, G. E. Maloney, D. S. Bana, S. J. Scrivani (eds). - Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2009.

294. Stress and tension-type headache mechanisms Cephalalgia / S. Cathcart, A. H. Winefield, K. Lushington, P. Rolan. - 2010. - № 30.

295. Sugita-Kitajima, A. Ramsay Hunt syndrome with cranial polyneuropathy involving cranial nerves VII, VIII, IX, and X / A. Sugita-Kitajima, S. Sato, I. Koizuka // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. - 2009. - № 9.

296. Summary of findings from the OPPERA baseline case-control study: Implications and future directions / R. Fillingim, G. Slade, L. Diatchenko [et al.] // J Pain. - 2011. - № 12, Suppl. 11.

297. T cell immunity to herpes simplex viruses in seronegative subjects: silent infection or acquired immunity? / C. M. Posavad, A. Wald, N. Hosken, M. L. Huang, D. M. Koelle, R. L. Ashley, L. Corey // J Immunol. - 2003. - № 8.

298. The antiviral response to gamma interferon / A. P. Costa-Pereira, T. M. Williams, B. Strobl [et al.] // J of Virology. - 2002. - Vol. 76.

299. The high prevalence of herpes simplex virus type 1 DNA in human trigeminal ganglia is not a function of age or gender / J. M. Hill, M. J. Ball, D. M. Neumann, A. M. Azcuy, P. S. Bhattacharjee, S. Bouhanik, C. Clement // J Virol. - 2008. - № 16.

300. The number of herpes simplex virus-infected neurons and the number of viral genome copies per neuron correlate with the latent viral load in ganglia / Y. Hoshino, J. Qin, D. Follmann, J. I. Cohen, S. E. Straus // Virology. - 2008. - № 1.

301. The pterygopalatine fossa: an anatomic report / F. Roberti, N. Boari, P. Mortini, A. J. Caputy // J Craniofac Surg. - 2007.

302. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain / R. Vallejo, D. M. Tilley, L. Vogel, R. Benyamin // Pain Pract. - 2010. - № 10.

303. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea : Relation to polysomnography measurements of

apnea/hypopnea index / R. J. Farney, B. S. Walker, R. M. Farney, G. L. Snow, J. M. Walker // *J Clin Sleep Med.* - 2011. - № 7.

304. Time-scheduled vs. pain-contingent opioid dosing in chronic opioid therapy / M. Von Korff, J. Merrill, C. Rutter [et al.] // *Pain.* - 2011. - № 152.

305. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR9 expressed in trigeminal ganglia are critical to viral control during herpes simplex virus 1 infection / G. K. Lima, G. P. Zolini, D. S. Mansur, B. H. Freire Lima, U. Wischhoff, R. G. Astigarraga // *Am J Pathol.* - 2010. - № 5.

306. Treister, N. S. Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis / N. S. Treister, S. B. Woo // *Expert Opin Pharmacother.* - 2010. - № 5.

307. Trigeminal autonomic cephalalgias : Diagnostic and therapeutic developments / P. J. Goadsby, E. Cittadini, B. Burns, A. S. Cohen // *Curr Opin Neurol.* - 2008. - № 21.

308. Tubridy, E. Clinical Inquiry: Which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? / E. Tubridy, G. Kelsberg, L. St Anna // *J Fam Pract.* - 2014. - Vol. 63, № 2.

309. Ulman, C. A. Herpes zoster in a 2-year-old vaccinated against varicella / C. A. Ulman, J. J. Trevino, R. K. Gandhi // *Dermatol Online J.* - 2014. - Vol. 20, № 1.

310. Use of topical medication in orofacial neuropathic pain : A retrospective study / G. Heir, S. Karolchek, M. Kalladka [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* - 2008. - № 105.

311. Valacyclovir for the Management of Herpes Viral Infections / A. Chakrabarty, N. J. Anderson, R. Beutner, S. K. Tyring // *Skin Therapy Letter.* - 2005. - Vol. 10, № 1.

312. Veierød, M. B. Medical statistics in clinical and epidemiological research / M. B. Veierød, S. Lydersen, P. Laake. - Oslo : Gyldendal Akademisk, 2012.

313. Villa, D. Herpes simplex virus lymphadenitis / D. Villa, B. Skinnider // *Blood.* - 2014. - Vol. 123.

314. Virostatic potential of micro-nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1 / Y. K. Mishra, R. Adelung, C. Röhl, D. Shukla, F. Spors, V. Tiwari // *Antiviral Res.* - 2011. - № 2.
315. Warren, T. *The Good News about the Bad News: Herpes: Everything You Need to Know.* New Harbinger Publications / T. Warren. - 2009.
316. Weaver, B. A. Herpes zoster overview: natural history and incidence / B. A. Weaver // *J Am Osteopath Assoc.* - 2009. - Vol. 109, Suppl. 2.
317. Westley, S. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection / S. Westley, R. Seymour, K. Staines // *Dent Update.* - 2011. - № 38(6).
318. Widener, R. W. Herpes simplex virus / R. W. Widener, R. J. Whitley // *Handb Clin Neurol.* - 2014. - Vol. 123.
319. Woda, A. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome) / A. Woda, T. Dao, C. Gremeau Richard // *J Orofac Pain.* - 2009. - № 23.
320. Zinc (II) complexes of constrained antiviral macrocycles / A. Ross, J. H. Choi, T. M. Hunter, C. Pannecouque, S. A. Moggach, S. Parsons, E. De Clercq, P. J. Sadler // *Dalton Trans.* - 2012. - № 41.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкета 1

Уважаемый (ая) респондент!

Убедительно просим Вас ответить на вопросы предлагаемой Вам анкеты. Ваши добросовестные ответы помогут нам в проведении научно-исследовательской работы

1. Укажите пожалуйста Ваш возраст _____

2. Укажите пожалуйста Ваш пол

- а) мужской
- в) женский

3. Сколько раз в день Вы чистите зубы?

- а) 1
- в) 2
- с) 3 и более

4. В какое время Вы чистите зубы?

- а) Только утром
- б) После приема пищи
- с) Только вечером (перед сном)
- д) Утром и вечером

5. Какое время Вы затрачиваете на чистку зубов?

- а) До 1 минуты
- в) 2-3 минуты
- с) Свыше 3-х минут

6. Как часто Вы меняете зубную щетку?

- а) По мере истирания
- в) Один раз в 3 месяца
- с) Один раз в полгода
- д) Один раз в год

7. Используете ли Вы дополнительные средства гигиены для полости рта?

- а) Нет, не использую
- в) Да, использую (поясните какие)

СПАСИБО ЗА УЧАСТИЕ!

Анкета 2

**Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии**



Уважаемый (ая) пациент!

Убедительно просим Вас ответить на вопросы предлагаемой Вам анкеты. Ваши добросовестные ответы помогут нам в проведении научно-исследовательской работы

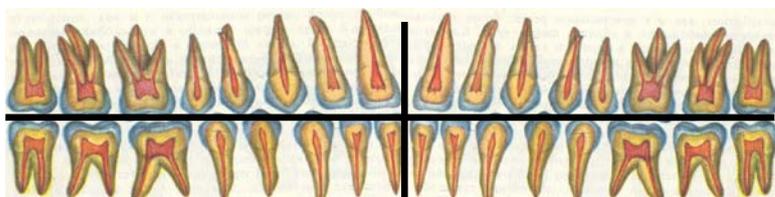
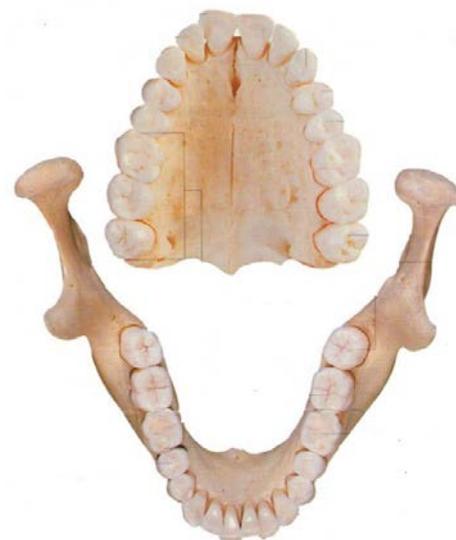
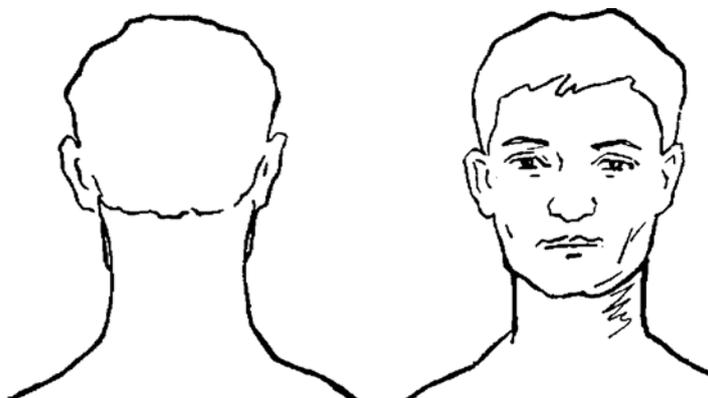
Дата _____

ФИО _____

Год рождения _____

1. Сколько времени Вас беспокоит боль (указать дни/недели/месяцы/годы и т.д.)? _____

2. Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке область/зубы, где Вы испытываете боль.



3. Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?

А.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

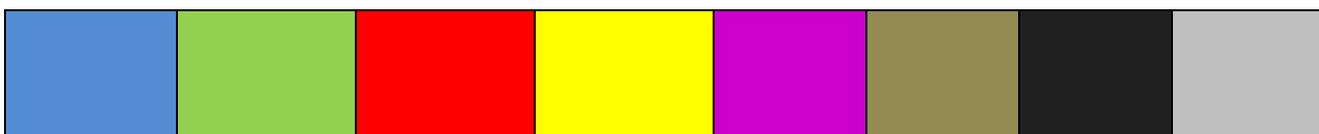
боль отсутствует

самая сильная боль

Б.



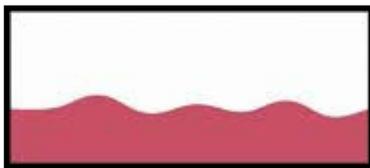
В. Какой цвет Вам сейчас более приятен



4. Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае.



Непрерывная боль, немного
меняющаяся по интенсивности



Непрерывная боль
с периодическими приступами



Приступы боли без болевых
ощущений в промежутках между ними



Приступы боли, сопровождающиеся болевыми
ощущениями в промежутках между ними

6. Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

7. Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

8. Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом и т.д.)?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

9. Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как от удара током?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

10. Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

11. Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

12. Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?

- a) Совсем нет.
- b) Едва заметное.
- c) Незначительное.
- d) Умеренное.
- e) Сильное.
- f) Очень сильное.

13. Изменилась ли Ваша трудоспособность?

- a) Трудоспособность не нарушена.
- b) Трудоспособность нарушена незначительно.
- c) Трудоспособность нарушена значительно.
- d) Среднее ограничение трудоспособности.
- e) Значительное ограничение трудоспособности.