

**Македонова
Юлия Алексеевна**

***Оптимизация патогенетической терапии больных
красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта***

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России
ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, доцент

Фирсова Ирина Валерьевна

Доктор медицинских наук, доцент

Поройский Сергей Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и
стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

Иорданишвили Андрей Константинович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Булкина Наталия Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Токмакова Светлана Ивановна

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ ч. на заседании
диссертационного совета Д 208.008.03 по присуждению ученой степени (доктора)
кандидата медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ, по адресу: 400131, г. Волгоград, пл.
Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-фундаментальной библиотеке
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1), а также на сайте: <http://www.volgmed.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Слизистая оболочка полости рта и красная кайма губ являются местом проявления большой группы дерматозов. Красный плоский лишай (КПЛ) относится к полиэтиологическим, воспалительно - деструктивным заболеваниям, при котором в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка полости рта (Кубанова А.А., 2009; Бутов Ю.С., 2010; Torrente-Castells E., 2010; Tar I., 2009). Поражение слизистой оболочки в ротовой полости при красном плоском лишае может сочетаться с поражением кожи, но нередко носит изолированный характер (Васильева Е. С., 2015; Pendyala G., Joshi S., Kalburge J., 2012). В геронтостоматологии красный плоский лишай встречается наиболее часто из всех заболеваний слизистой полости рта (50-75%). Высокая распространенность, разнообразие клинических форм, сложность в диагностике и безуспешность проводимой терапии – все эти факторы повторно приводят пациентов на прием к врачу-стоматологу (Ingafou M., 2006; Tovar S., Parlatescu I., Gheorghe C., 2013). Болеют преимущественно женщины в возрасте от 40 лет и старше. «Омоложение» данного заболевания происходит из-за многих причин – нарушение кровообращения, снижение иммунной реактивности организма, постоянные стрессовые ситуации (Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р. и др. 2014; Pavlotsky F., Nathansohn N., Kriger G., 2008).

Главенствующими патоморфологическими процессами при красном плоском лишае являются наличие воспалительной реакции ткани и изменение ее морфологической структуры. Воспалительные, деструктивные процессы протекают на фоне микроциркуляторных изменений вне зависимости от этиологического фактора (Вайцнер Е. Ю., 2012). Нарушение микроциркуляции, повышение сосудистой проницаемости связано с воздействием протеаз, веществ, выделяющимися нейтрофильными гранулоцитами. Их действие направлено на морфологическую основу сосуда: эндотелий и базальную мембрану. Дополнительным патогенетическим механизмом, влияющим на состояние микроциркуляции в условиях заболевания, является реакция тканевых базофилов соединительной ткани полости рта на повреждающий фактор. (Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., 2007). Таким образом, важным направлением является определение новых исследований патогенеза нарушения процесса репарации слизистой оболочки ротовой полости при патологии, являющихся мишенью воздействия новых способов патогенетической терапии.

Одним из важнейших звеньев патогенеза заболеваний слизистой полости рта является нарушение микроциркуляции, определяющей интенсивность репаративной регенерации. Современным методом исследования состояния системы локальной микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия, которая позволяет эффективно, неинвазивно оценить показатели микроциркуляции крови при диагностике различных заболеваний, при подборе местной терапии, контроле проводимого лечения геронтостоматологических пациентов (Максимовская Л. Н., 2011; Сундуков В. Ю., 2012).

В литературе имеются работы, посвященные изучению микроциркуляции слизистой оболочки полости рта, с позиции их рассмотрения как наиболее доступного периферического отдела сосудистой системы с учетом влияния вредных факторов, различных патофизиологических состояний, заболеваний, исследования действия ряда препаратов (Козлов В. И., 2006).

Значимое место в этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой полости рта отводится эпителиальным клеткам, способным после активации в большем количестве продуцировать провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон-гамма и др.), чем другие клетки эпителиальной ткани (Payeras M.R., Cherubini K.,

Figueiredo M.A., 2013). При патологических состояниях в полости рта происходят изменения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов в крови, смешанной слюне и других биологических жидкостях, имеющие взаимосвязь с тяжестью заболевания (Григорян А. А., 2013). При этом нарушения иммунологического статуса могут влиять на течение и прогноз хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта (Solomon L.W. et al., 2007; Torgerson R.R. et al., 2007). Актуальной и малоизученной остается оценка выраженности изменения концентраций про-и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и изучение их динамики под действием проводимой терапии при красном плоском лишае СОПР.

Лечение КПЛ всегда представляет трудную задачу. Прежде всего, данная трудность связана с отсутствием единого представления о патогенезе красного плоского лишая, что определяет симптоматические подходы к его лечению. При этом разработка новых патогенетических методов терапии КПЛ является важнейшей задачей терапевтической стоматологии. Необходимым условием, обеспечивающим успех лечения, является сокращение сроков регенерации locus minoris СОПР, местных проявлений КПЛ и его рецидивирования (Янушевич О.О., Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н. с соавт., 2016).

Учитывая полиэтиологичность заболевания, важным качеством применяемого местного лекарственного средства должно являться комбинированное воздействие, как на воспалительный компонент, так и на систему микроциркуляции, обеспечивающее эффективность системы местной регенерации. Не менее важным свойством является возможность местной проницаемости лекарственного средства, с созданием контролируемой концентрации в очаге воспаления и поддержание таковой в течение необходимого для терапевтического эффекта времени (Тиунова В.Н., 2009).

В последние годы появились новые способы использования клеточных культур, повышающие активность регенеративных процессов – применение фибробластов, тромбоцитарной плазмы (Ахмеров Р. Р., 2003). Эта относительно новая биотехнология – одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии, которые в настоящее время привлекают все большее внимание медицинской общественности (Marx R.E., 2001). Тромбоциты являются носителями специфических протеинов, участвующих в регенерации поврежденных тканей (Inchingolo F., Tatullo M., Marrelli M., 2012). Однако, в доступной литературе пока недостаточно данных об исследованиях, посвященных изучению репаративной и ангиогенной активности факторов роста тромбоцитарной плазмы (PRP – терапии) при лечении больных КПЛ.

Таким образом, важнейшими задачами, требующими решения, является определение новых звеньев патогенеза, определяющих возможность терапевтического воздействия на проявления КПЛ в полости рта, а также разработка патогенетического лечения КПЛ, особенно его осложненных форм (эрозивно-язвенная), имеющего комплексный характер, сочетающего высокую терапевтическую эффективность при минимальной лекарственной нагрузке, обеспечивающего стимуляцию регенераторного потенциала тканей, сокращению сроков лечения, увеличению периода ремиссии. Решение поставленных задач позволит повысить не только эффективность стоматологической помощи, но и качество жизни данной категории больных.

Цель исследования. Разработать и обосновать комплексный подход к патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ распространенности КПЛ полости рта и эффективности общепринятых схем лечения на основании изучения медицинской документации стоматологических поликлиник города Волгограда.

2. Разработать методику использования тромбоцитарной аутоплазмы и новой лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином для местного лечения эрозивных поражений слизистой полости рта при КПЛ.
3. Оценить клиническую эффективность новой лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином, тромбоцитарной аутоплазмы и их комбинации при лечении пациентов с воспалительно-деструктивными поражениями слизистой полости рта при КПЛ.
4. В эксперименте дать сравнительную характеристику репаративной регенерации слизистой полости рта при местном использовании тромбоцитарной аутоплазмы, новой лекарственной композиции, их комбинации и традиционных адгезивных лекарственных средств.
5. Провести анализ морфологических показателей, характеризующих динамику эпителизации раневого дефекта слизистой полости рта при различных методах лечения в эксперименте.
6. Провести сравнительную доплерометрическую оценку функционального состояния системы микроциркуляции слизистой полости рта в динамике лечения пациентов с КПЛ при различных методах местной терапии.
7. На основании клинического и ЛДФ исследования обосновать необходимость применения в комплексном лечении пациентов с КПЛ препаратов с эндотелиопротекторным действием.
8. Дать сравнительную характеристику состояния иммунологического профиля смешанной слюны пациентов с КПЛ в динамике их лечения при использовании комбинированного способа местного лечения тромбоцитарной аутоплазмой в сочетании с новой лекарственной композицией, Тизоля с L - аргинином, инъекций тромбоцитарной аутоплазмы, а также при традиционной схеме лечения.
9. На основании анализа экспериментальных, клинических и лабораторных данных дать патогенетическое обоснование эффективности разработанного комбинированного способа лечения пациентов с КПЛ слизистой оболочки полости рта.
10. Разработать алгоритм комплексного подхода к лечению пациентов с КПЛ полости рта.

Новизна исследования

Разработана оригинальная методика применения тромбоцитарной аутоплазмы и новой лекарственной композиции Тизоля с L- аргинином в качестве патогенетического способа местного лечения эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта при КПЛ.

На основании сравнительного анализа результатов клинических, лабораторных и функциональных исследований доказана эффективность использования тромбоцитарной аутоплазмы, лекарственной композиции и их комбинации в патогенетической терапии эрозивно-язвенных поражений полости рта.

На основании данных морфологического исследования проведена оценка процесса репарации слизистой оболочки полости рта при использовании разработанной методики и новой лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином, а также обосновано их включение в комплексную терапию больных КПЛ.

Полученные научные результаты позволяют дополнить представление о патогенезе, диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта.

Разработан способ лечения красного плоского лишая в полости рта (патент РФ на изобретение №2640930); разработано устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта (патент РФ на полезную модель №166417); разработано устройство для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости (патент РФ на полезную модель №162527); разработано устройство одноразовое для внесения лекарственного вещества в полость рта (патент РФ на полезную модель № 166418). Внедрены рационализаторские предложения: методика лечения пациентов с красным плоским

лишаем слизистой полости рта путем включения в комплексную терапию инъекций тромбоцитарной аутоплазмы. - №12. От 07.04.2017 /ВолгГМУ; методика применения лекарственной композиции в качестве способа стимуляции метаболического потенциала области эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта. - №10 от 07.04.2017 /ВолгГМУ; комбинированный метод лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта №11 от 07.04.2017/ВолгГМУ.

Практическое значение работы

Полученные научные данные обосновывают использование тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L- аргинином в патогенетической терапии больных КПЛ полости рта в качестве метода выбора.

Разработанный метод лечения позволяет оптимизировать терапию больных КПЛ за счет сокращения частоты рецидивов и увеличения сроков ремиссии заболевания.

Анализ параметров микроциркуляции полости рта у пациентов с КПЛ свидетельствует о необходимости включения в комплексную терапию эндотелиопротекторов с целью улучшения функционального состояния тканевого кровотока.

Предложенный алгоритм комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ позволяет расширить показания к использованию тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L- аргинином в стоматологической практике.

Публикация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, из них 22 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 7 в журналах, входящих в базу данных Scopus. По результатам диссертационной работы получены 1 патент РФ на изобретение, 3 патента РФ на полезную модель, 3 рационализаторских предложения.

Внедрение

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах терапевтической стоматологии, патологической анатомии ВолгГМУ при проведении лекций и практических занятий для студентов 3-5 курсов, клинических интернов и ординаторов. Способ оценки эндотелиальной дисфункции с определением реакции на введение L – аргинина используется в лаборатории моделирования патологии ГБУ Волгоградского медицинского научного центра.

Разработанный и апробированный алгоритм лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая комбинированным методом, запатентованная лекарственная композиция Тизоль с L – аргинином используются в работе поликлиники стоматологии ВолгГМУ, стоматологической поликлиники №10, областной стоматологической поликлиники, стоматологической поликлиники №9. По результатам работы оформлено 8 клинических внедрений, используемых в лечебных стоматологических учреждениях г. Волгограда и Волгоградской области.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждались на научных мероприятиях: международных научно-практических конференциях: «Наука третьего тысячелетия», (Уфа, 2016); «Научные исследования и разработки в эпоху глобализации», (Уфа, 2016); «Современные концепции развития науки», (Уфа, 2016); «Влияние науки на инновационное развитие», (Уфа, 2016); «Стоматология славянских государств», (Белгород, 2016); «Научные исследования и разработки в эпоху глобализации», (Уфа, 2017); «Инструменты и механизмы современного инновационного развития», (Уфа, 2018), всероссийских научно-практических конференциях: совместное заседание ИК РОС «Социология медицины» и «Социология здоровья и здравоохранения», «Общество и здоровье: зона социальной ответственности (г. Москва, 2016.).

Научно-практических мероприятиях регионального уровня: «Итоги работы стоматологической службы региона за 2015 год» 22 марта 2016 г., Volga Dental Summit 8-9 октября 2015 г., научно – практической конференции «Стоматология. Достижения науки и практики» 23 марта 2016 г. в городе Волгограде, V Открытом Всероссийском Стоматологическом Форуме 4-5 октября 2017 года, Нижневолжском Стоматологическом Форуме. Стоматология. Достижения науки и практики. 2016. - 22-24 марта, Нижневолжском Стоматологическом Форуме Стоматология. Достижения науки и практики. 2017. - 29-30 марта; Нижневолжском Стоматологическом Форуме Стоматология. Достижения науки и практики. 2018. - 29 марта).

Апробация работы осуществлена 19 апреля 2018 года на совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и лабораторий ГБУ ВМНЦ: терапевтической стоматологии, кафедры ортодонтии, хирургической стоматологии и ЧЛХ, ортопедической стоматологии с курсом стоматологии общей практики, пропедевтики стоматологических заболеваний, патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, лаборатории морфологии, лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр».

Реализация и вклад автора

Экспериментальная часть исследований проводилась в лаборатории моделирования патологии (заведующий лабораторией - д.м.н., доцент С. В. Поройский) ГБУ Волгоградский медицинский научный центр (директор – академик РАН А.А.Спасов).

Клиническое исследование проводилось на клинических базах кафедры терапевтической стоматологии (заведующая кафедрой - д.м.н., доцент И.В. Фирсова) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - академик РАН В.И. Петров).

Автор лично принимал участие в формировании дизайна исследования, планировании и проведении экспериментальных исследований. Автором лично осуществлялся набор пациентов, осмотр с использованием основных и дополнительных методов, лечение патологии, динамическое наблюдение и контроль, иммунологическое, функциональное и морфологическое исследование. Автором определены методы статистического исследования, самостоятельно произведен анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты ретроспективного анализа медицинской документации различных ЛПУ стоматологического профиля и литературных данных о существующих методах лечения пациентов с КПЛ полости рта свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционной терапии. Отсутствие единого алгоритма ведения больных с изолированным поражением СОПР КПЛ является причиной неоправданной медикализации и перманентного течения заболевания.
2. Разработанная методика использования тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином является безопасной и рациональной для более интенсивного снижения воспаления, улучшения микроциркуляции и регенерации эрозивных поражений СОПР, что подтверждает ее эффективность и обосновывает включение в комплексную терапию больных КПЛ.
3. Использование тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином достоверно повышает эффективность комплексного лечения больных КПЛ по сравнению с традиционным лечением.
4. Полученные данные лазерного доплеровского флоуметрического исследования у больных КПЛ показали, что одним из инициирующих факторов, запускающих патологический процесс в слизистой полости рта, является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока за

счет развития эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением амплитуды низкочастотных колебаний, уменьшением скорости локального кровотока и вазомоторной активности сосудов.

5. Включение в комплексную терапию пациентов с КПЛ Тизоля с L – аргинином и Вазотона обеспечивает нормализацию функционального состояния местной системы микроциркуляции слизистой полости рта и стимуляцию репаративных процессов области эрозивных поражений СОПР.
6. Применение комбинированного метода лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ с использованием тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином позволяет ускорить сроки репаративной регенерации поврежденной СОПР, снизить частоту рецидивирования и увеличить сроки ремиссии заболевания.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4 глав собственных исследований (содержат 9 подглав), их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Указатель литературы содержит ссылки на 191 источник отечественный и 150 источников зарубежной литературы. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 92 рисунками.

Объект и методы исследования

С целью разработки и обоснования комплексного подхода к патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта были проведены клиническая и экспериментальная части исследования.

1. Клиническое исследование:

- - оценка эффективности лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ в условиях клиники;
- лазерная доплеровская флоуметрия: с целью проведения сравнительной оценки функционального состояния системы микроциркуляции слизистой полости рта области эрозивных поражений относительно группы здоровых людей в данной возрастной категории, а также в динамике лечения пациентов с КПЛ;
- иммунологическое исследование: проанализировать состояние системы про- и противовоспалительных цитокинов слюны пациентов с КПЛ в динамике их лечения.

2. Экспериментальное исследование:

- морфометрическое исследование: в эксперименте оценить динамику заживления раневого дефекта в полости рта собак в условиях применения нового комбинированного способа и традиционных схем лечения;
- морфологическое исследование: оценить влияние нового способа и традиционных схем лечения на морфологическое состояние тканей и характер регенераторного ответа области раневых дефектов СОПР.

Клиническое исследование

Для выполнения поставленных задач было проведено комплексное обследование и лечение 120 пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой полости рта в возрасте от 45 до 59 лет (классификация ВОЗ – средний возраст, 2016 г.). Все пациенты методом простой рандомизации были распределены на 4 равных группы (по 30 человек) согласно проводимой терапии. В первой группе на фоне традиционного лечения, пациентам назначали аппликации Целестодерм и Солкосерил 1:1. Во второй группе в комплексном лечении применялась аппликация новой лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином; в третьей

группе помимо традиционного лечения в схему включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы; в четвертой группе использовали комбинированный метод лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы (PRP – терапия). Кроме того, – с целью анализа параметров микроциркуляции полости рта у пациентов без проявления КПЛ была сформирована группа контроля в данной возрастной группе (20 человек).

Всем больным эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая была выполнена базовая общепринятая схема лечения красного плоского лишая, определяемая, как «традиционное лечение», рекомендованное Национальным руководством по терапевтической стоматологии (Дмитриева Л.А., 2009).

Традиционное местное лечение включало в себя:

1. Мотивацию пациентов к предстоящему лечению; обоснование необходимости проводимого лечения, подбор средств и методов индивидуальной гигиены полости рта;
2. Профессиональную гигиену полости рта: удаление зубного налета (ручными и ультразвуковыми способами – аппаратом mini LED (Китай)) с использованием антисептика (раствор мирамистина 0,01%) с дальнейшим полированием поверхности зубов силиконовыми головками и щеткой с пастой «Detartrin» (Septodont);
3. Коррекция функциональной окклюзии, сошлифовывание острых краев зубов;
4. Избирательное пришлифовывание зубов по методике В. А. Jankelson (1972);
5. Санацию полости рта: устранение местных раздражающих факторов, а также очагов хронической инфекции: лечение зубов, пораженных кариесом и его осложнениями;
6. Оценку состоятельности ортопедических конструкций (при необходимости – их дальнейшую перебазировку, или замену), консультации с врачами-ортопедами;
7. Местное применение антисептиков: 0,01% раствор Мирамистина, в виде орошений слизистой оболочки полости рта 2 раза в день в течение 10 – 14 дней;
8. Аппликации кератопластиков на пораженную слизистую оболочку (масляный раствор витамина А).

Пациентам II и IV групп эрозии обрабатывались по традиционной схеме, дополнением к проведению лечения являлось то, что первоначально место поражения высушивали марлевым тампоном, далее на очаг слизистой ткани наносили слой Тизоль-геля, затем послойно вносили лекарственную композицию Тизоля с L-аргинином («Сэндвич-техника»). Нанесение слоев осуществляли через 10-15 сек., толщина каждого лекарственного слоя составляла не более 0,01 мм. Общее количество слоев достигало 2-6. Слои наносили с помощью устройства для внесения лекарственно вещества в полость рта (патент №166418 от 29.12.2015). Курс лечения составлял 2 раза в день в течение 2 - 14 дней по показаниям. Гидрофильный гель Тизоль с L-аргинином при нанесении на очаг поражения слизистой оболочки полости рта быстро и полностью проникал внутрь слизистой оболочки полости рта.

С целью соблюдения правил асептики и антисептики при лечении эрозивно-язвенных поражений в полости рта нами разработано и применено устройство одноразовое для внесения лекарственного вещества в полость рта (патент РФ на полезную модель №166418 от 07.11.2016).

В группах, где проводилась PRP – терапия, тромбоцитарную аутоплазму готовили из собственной крови пациента с последующим центрифугированием и вводили готовую массу в зону пораженного участка (инъекционно). Лечение проводилось курсами. Один курс состоял из 3 процедур (по 1 - 2 пробирки за посещение) с интервалом 7 дней. Полученная тромбоцитарная аутоплазма ($3,5 \pm 0,5$ мл с одной пробирки) вводилась инъекционно со всех сторон очага поражения в объеме 0,5 - 1 мл с каждой стороны эрозивно-язвенной области.

Пациентам всех групп в схему комплексного лечения были включены следующие препараты: иммуномодулятор «Имудон» по 8 таблеток в день в течение 10 дней, для рассасывания, при этом интервал между приемом таблеток должен быть не меньше одного часа; вазодилататор и эндотелиопротектор «Вазотон» одновременно с приемом пищи, 3 раза в день по 2 капсулы по 180 мг; успокаивающее и противотревожное средство «Тенотен» по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Клиническое исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии – клинической базе стоматологической поликлиники Волгоградского государственного медицинского университета в период с 2015 по 2017 гг., экспериментальное, лабораторное и морфологическое исследование в этот же период выполнено в лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». Местное лечение проводилось ежедневно в течение 1-14 дней, а также по мере восстановления репаративной функции исследуемой ткани. Результаты оценивались на 3-й, 7-й, 14-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Критериями включения пациентов в исследуемую клиническую группу явились:

- Верификация диагноза: эрозивно – язвенная форма КПЛ СОПР, код по МКБ – 10 – L 43.1.
- Информированное согласие пациентов.
- Пациенты в возрастной категории от 45 до 59 лет.

Критериями исключения явились:

- Отсутствие информированного согласия пациентов.
- Злокачественные новообразования общие и местные.
- Психические заболевания.
- Системные заболевания крови
- Аллергические реакции на антикоагулянты (гепарин).
- Лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистые, неврологические).
- Беременность и лактация.
- Наличие заболеваний слюнных желез, наркотическая и алкогольная зависимость.
- Лица, получавшие иммуностропную терапию в течение предшествующих 6 месяцев.
- Индивидуальная непереносимость компонентов лечебных препаратов.
- Пациенты с проявлениями КПЛ на кожных покровах.

Обследование и лечение больных КПЛ проводилось в соответствии с рекомендациями Национального руководства "Терапевтическая стоматология" под редакцией проф. Л.А. Дмитриевой (2009г). Всем пациентам выполнена профессиональная гигиена полости рта, санация полости рта, коррекция окклюзионных контактов, местная терапия включала обезболивающие, антисептические, противовоспалительные препараты, кератопластики.

С помощью шкалы полуколичественной оценки изучали структурные изменения слизистой полости рта: наличие отека, гиперемии, кровоточивости, фибринозного налета, некротических изменений.

Для оценки сроков исчезновения боли использовался показатель индекса боли (ПИБ) по шкале Хоссли — Бергмана. Для объективной оценки эффективности различных способов лечения и применяемых лекарственных средств в динамике, определялась площадь эрозий и изъязвлений слизистой оболочки рта (патент РФ на полезную модель №166417 от 28.04.2016). Определение размеров поражений выполнялось с применением методики автором Дедовой Л. Н., Федоровой И. Н., 2005. Площадь очага поражения измеряли перед началом лечения и на 3, 7 и 14 сутки с начала

лечения заболевания (с момента назначения фармакотерапевтических препаратов). В отдаленные сроки лечения учитывалось количество рецидивов заболевания, их частота, длительность течения, сроки ремиссии и обострения, процесс трансформации клинических форм в менее тяжелые.

Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование

ЛДФ – метрию пациентов проводили в стоматологическом кресле, в положении сидя. Для регистрации кровотока в слизистой оболочке применялся отечественный прибор ЛАКК-ОП, лазерный анализатор капиллярного кровотока, серийно изготавливаемый научно-производственным предприятием «ЛАЗМА». Исследование проводилось при стандартной температуре в помещении – около 24С,⁰ диагностика проводилась в одинаковое время суток. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии. Перед исследованиями пациент не принимал пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции, не курил. Процедура регистрации кровотока слизистой оболочки исследуемой ткани заключалась в следующем. Пациент находился в положении сидя в стоматологическом кресле (угол наклона спины 90–100°), голова фиксирована на подголовнике при горизонтальном расположении трагелобитальной линии. Датчик прибора устанавливался на исследуемом участке СОПР. Исследовался кровоток не только в очаге непосредственного воспаления, но и в клинически неизменной слизистой оболочке симметричных областей.

После регистрации ЛДФ-грамм на монитор выводились показатели амплитуд сигнала на выходе прибора: величина среднего потока перфузии крови – М в интервале времени регистрации, (измеряется в перфузионных единицах (пф.ед)), параметр σ («флакс») – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови М, имеет размерность в перфузионных единицах и интегральный показатель вариаций – К_v данного процесса, расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции (вычисляется в процентах, %). В данном исследовании методом Вейвлет – преобразования проводили амплитудно-частотный анализ у здоровых людей (контрольная группа) и соответственно в группах сравнений. Определяли значения ритмов колебаний кровотока в микроциркуляторном русле по следующим показателям – VLF, LF_H, LF_M, HF, CF.

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили в группе здоровых лиц в возрасте 45-59 лет (контрольная группа), а также у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ до начала лечения, в ближайшие (через 14 дней) и отдаленные сроки наблюдений (3,6 и 12 месяцев).

Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, включало определение в смешанной слюне пациентов, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов до лечения и при динамическом наблюдении на фоне терапии различными лекарственными препаратами. Содержание цитокинов TNF α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, IFN α , IL – 4 и иммуноглобулинов sIgA, IgG, IgM в слюне больных определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск). Забор нестимулированной смешанной слюны был проведен у больных по общепринятой стандартной методике. Образцы слюны больных собирали в первой половине дня. Перед забором слюны пациентам запрещался прием пищи, курения. Непосредственно перед процедурой осуществлялось прополоскание рта. Образцы слюны были собраны в 1,5 мл микропробирки «Эппендорф» и немедленно заморожены при температуре –20°С до использования. С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) в смешанной слюне больных КПЛ проводилось определение количественного содержания медиаторов иммунитета с провоспалительным – интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферон-альфа (IFN- α) и противовоспалительным

действием — интерлейкин-4 (IL-4) с использованием стандартных наборов в соответствии с инструкциями производителя.

Лабораторные исследования проводили на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяца после лечения.

Экспериментальные исследования *in vivo*

С целью изучения тканевых и клеточных механизмов репаративной регенерации раневого процесса слизистой оболочки полости рта в условиях применения нового комбинированного способа и традиционных методов лечения нами было проведено экспериментальное исследование.

Исследование выполнено в лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». Эксперимент выполнен на 30 собаках – самцах массой от 2 до 16 кг., содержащихся в условиях вивария ($t^{\circ} = 22-24^{\circ}\text{C}$, относительная влажность воздуха 40-50%), с естественным режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92), соблюдая правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 1000.4-96) и правила гуманного обращения с животными (Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001), а также правил Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемые при экспериментальных исследованиях (1997). Эксперименты были одобрены комитетом по этической экспертизе исследований Волгоградского Государственного Медицинского Университета (протокол №2036).

Премедикация животных осуществлялась путём введения в левую икроножную мышцу 0,1% атропина в количестве, соответствующем весу животного (согласно инструкции производителя). Наркотизация выполнялась препаратом «Золитил-100», который вводился внутримышечно в дозе 8 мг/кг (согласно инструкции производителя). После того, как животное переставало реагировать на раздражение, его фиксировали с помощью устройства для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости (патент №162527 от 10.06.2016).

Экспериментальное моделирование патологического процесса проводили посредством создания дефектов слизистой оболочки полости рта на верхней и нижней челюстях справа и слева в области 1 премоляра в преддверии полости рта. Четыре раневых дефекта размером 1х1 см. выполнялись в пределах слизистой оболочки.

Операцию проводили под внутривенным наркозом золетиллом. Дефект наносили с помощью скальпеля, пинцета. Для исключения влияния на конечный результат эксперимента дополнительных факторов, связанных с индивидуальными физиологическими особенностями, исследование опытных способов местного лечения осуществлялось в пределах одного организма.

- 1-я группа (основная) – внизу справа собакам раневой дефект СОПР обрабатывался традиционным методом лечения (аппликационно Целестодерм:Солкосерил=1:1).
- 2-я группа (сравнения) – сверху справа в комплексном лечении раневого дефекта СОПР применялись аппликации композиции Тизоля с L-аргинином;
- 3-я группа (сравнения) – сверху слева в схему лечения включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы;
- 4 группа (сравнения) – внизу слева в область раневого дефекта СОПР с левой стороны инфильтрационно по переходной складке вводилась тромбоцитарная аутоплазма объемом 2,0 мл. и аппликационно наносилась лекарственная композиция Тизоля с L – аргинином с использованием ранее описанной сэндвич-техники.

Клиническое наблюдение за состоянием раневого дефекта у животных проводилось ежедневно в течение 2 недель.

Морфометрическое исследование раневого дефекта

В эксперименте была проведена клиническая оценка состояния стандартного раневого дефекта слизистой оболочки полости рта экспериментальных животных, позволяющая количественно оценить динамику заживления раны на фоне проводимой терапии. Результаты учитывались на 3, 7 и 14 сутки эксперимента. С помощью балльной шкалы исследовали следующие признаки: гиперемия и отечность краев раны. Площадь раневого дефекта, ИРСОР и интенсивность регенерации слизистой оболочки рта определяли по методике, разработанной авторами Дедовой Л. Н., Федоровой И. Н. (2005), с помощью разработанного нами устройства для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта (патент РФ на полезную модель №166417 от 07.11.2016) (см. материалы и методы клинического исследования).

Степень гиперемии оценивали с помощью шкалы клинической оценки: 0 баллов – гиперемия отсутствует; 1 балл – незначительная степень гиперемии, 2 балла – умеренная гиперемия, 3 балла – выраженная гиперемия. Отечность краев раны также оценивали по 4-х балльной шкале: 0 баллов – нет отека; 1 балл – незначительный отек; 2 балла – умеренный отек; 3 балла – отек выраженный. Результаты учитывались на 3, 7 и 14 сутки наблюдения и лечения. Фотодокументирование состояния раневых дефектов СОПР у экспериментальных животных в динамике их лечения осуществляли цифровой камерой Sony (8 мегапикселей). В период выполнения эксперимента была проанализировано 480 фотографий.

Морфологическое исследование биоптатов раневых дефектов СОПР

Забор и гистологическое исследование биоптатов раневых дефектов СОПР проводили на 3, 7 и 14 сутки эксперимента. Об успешности проводимой терапии судили на основании количественных, полуколичественных данных и качественных критериев (набухание, полнокровие, кровоизлияние сосудов, наличие или отсутствие лимфоидно-клеточной инфильтрации, явлений акантоза). С помощью шкалы полуколичественной оценки («-» - отсутствие признака; «+» - слабые; «++» - умеренные и «+++» - выраженные изменения) исследовали следующие показатели: выраженность воспаления; наличие отека; наличие некротических изменений; состояния сосудов.

С помощью морфометрического метода исследовали количественные критерии: площадь воспалительного инфильтрата (%), площадь грануляционной и соединительной ткани (%), а также объёмную долю кровеносных сосудов (%).

Животные выводились из эксперимента, согласно принципам гуманного отношения. Для морфологического исследования осуществляли забор биоптатов раневых дефектов СОПР области верхней и нижней челюстей, которые фиксировались в 10% растворе забуференного нейтрального формалина в течение 24 часов. Затем выполняли стандартную гистологическую проводку по спиртам возрастающих концентраций. Далее изготавливали парафиновые блоки и гистологические срезы толщиной 3-5 мкм по общепринятым методикам. Производили окрашивание микропрепаратов гематоксилином-эозином и по Маллори. Гистологические препараты фотографировали цифровой камерой Canon (Japan, 5.0 мегапикселей) на базе микроскопа AxioStar plus (Карл Цейс, Германия) с использованием объектива x50; x100, x400 и окуляра x10. Морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы «Видео ТестМорфо-4» (Россия). На всем этапе было проанализировано 120 фотографий и 120 гистологических препаратов.

Методы статистического анализа данных

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом с помощью персонального компьютера и программы «Microsoft Excel» к

программной операционной системе MS Windows XP /Microsoft Corp., США/ в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica v6.0. (Кулаичев А.П., 2006). Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), ее средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t). Различие между сравниваемыми показателями считалось достоверным при $p < 0,05$, $t \geq 2$ (Сабанов В.И., Комина Е.Р., 1996; Спрейс И.Ф. с соавт., 2006).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты ретроспективного анализа, проведенного на основании анализа медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) в лечебно-профилактических учреждениях города Волгограда за период с 2011 по 2015 г.г. свидетельствуют, что распространенность красного плоского лишая среди других заболеваний слизистой полости рта составляет 29,4% (272 человека). При этом из всех форм КПЛ на долю эрозивно-язвенной формы приходится 41,5% (131 человек) в возрастной категории людей 45-59 лет. В 44,5% случаев у пациентов отмечалась резистентность к проводимой терапии, которая проявлялась перманентным течением, частыми обострениями заболевания (от 2 до 5 раз в год) и нестабильной ремиссией.

В результате проведенного комплексного клинического обследования и лечения 120 больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая в возрасте 45-59 лет, распределенных на 4 равные группы, (I группа - проводили традиционную схему лечения, аппликации Целестодерм и Солкосерил 1:1, во II группе в комплексном лечении применяли аппликации композиции геля Тизоль с L-аргинином; в III группе применялись инъекции тромбоцитарной аутоплазмы; в IV группе использовали комбинированный метод лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы (PRP – терапия)) во всех группах была получена положительная динамика лечения данного заболевания, однако, купирование воспалительного процесса, сроки, характер эпителизации, длительность периода ремиссии были разными в зависимости от проводимой терапии, что определило критерии эффективности.

У пациентов первой группы по окончании курса медикаментозного лечения положительные клинические изменения характеризовались временным улучшением. Жалобы полностью не исчезали, на слизистой оболочке эрозии и язвы не эпителизировались. Больные II-й, III-й и IV – ой групп по окончании курса лечения отмечали более выраженные положительные сдвиги.

Так, на 3 день медикаментозного лечения показатель индекса боли (ПИБ) во II, III и IV группах достоверно уменьшился как по отношению к аналогичному показателю до лечения ($3,1 \pm 0,1$ балла, при $p < 0,05$), так и по отношению к I группе ($3,0 \pm 0,11$ баллов, $p < 0,01$) и составил $2,13 \pm 0,1$ балла, $2,2 \pm 0,07$ баллов и $1,8 \pm 0,07$ баллов соответственно. Достоверной разницы в показателе индекса боли между II, III и IV группами получено не было ($p > 0,05$).

Диаметр эрозивно-язвенных поражений на данном этапе также достоверно отличался, как между группами ($p < 0,05$), так и к аналогичному показателю до лечения ($1,4 \pm 0,06$ см, при $p < 0,01$): в I группе составил $1,25 \pm 0,07$ см, во II – $0,99 \pm 0,04$ см, в III – $0,88 \pm 0,01$ см и в IV – $0,85 \pm 0,009$ см. Данный показатель в группе, где применяли комбинированный метод лечения, был статистически достоверно меньше в 1,5 раза по отношению к I группе и в 1,2 раза по сравнению с группой, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином ($p < 0,01$). Площадь эрозивно-язвенных поражений также достоверно уменьшилась во всех группах: так, в I группе - на 22% ($115,2 \text{ мм}^2$), во II группе - на 75,5% (80 мм^2), в III и IV группах данное значение было сопоставимо и составило $57,8 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), что соответствует уменьшению площади дефекта в 2,4 раза. Между группами

сравнения была получена достоверная разница в III и IV группах по отношению к показателю до лечения ($p<0,05$), к I и II группам соответственно. При сравнении данного показателя между первой и второй группами, также получена достоверная разница, во II группе площадь поражений была в 1,44 раза меньше, чем в первой ($p<0,01$).

На 7 день медикаментозного лечения балльные показатели болевого симптома во всех группах достоверно уменьшились по отношению к показателю 3-х суток ($p<0,05$). Так, в группе, где применяли традиционное лечение ПИБ составил $2,1\pm0,17$ балла, что является достоверно ниже предыдущего показателя ($p<0,05$), но достоверно выше по отношению к остальным группам сравнения ($p<0,01$). В группе, где применялись инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, ПИБ составил $1,2\pm0,07$ балла, что было достоверно выше аналогичного показателя в IV группе ($0,4\pm0,09$ балла). Между II и IV группами разница в ПИБ была недостоверной ($0,8\pm0,1$ балла и $0,4\pm0,09$ баллов соответственно, при $p>0,05$). Диаметр эрозивно-язвенных поражений спустя 4 дня от даты последнего обследования уменьшился на 52,4% в I группе и составил $0,82\pm0,06$ см, на 70,7% во II группе – $0,58\pm0,03$ см. В III группе данный показатель изменился незначительно и составил $0,73\pm0,1$ см, разница была недостоверной относительно 3-х дневного значения. В IV группе диаметр эрозивных поражений уменьшился на 54,5% ($0,55\pm0,009$ см). При анализе данного показателя в группах сравнения, достоверная разница была определена во II и IV группах относительно I группы ($p<0,01$).

На 10 день у пациентов всех групп прослеживалась положительная динамика, больные I группы отмечали исчезновение чувства дискомфорта и стянутости слизистой оболочки. У 18 человек из I группы оставалась слабая и умеренная боль, во II группе слабую боль отмечали 9 человек, у 24 человек в III группе также сохранились признаки слабой боли, в IV группе описанные выше симптомы наблюдались у 3 человек. Балльный показатель ПИБ по шкале Хоссли – Бергмана составил: I группа – $1,0\pm0,16$ баллов, III – $0,8\pm0,07$ баллов, во II группе ПИБ составил $0,3\pm0,08$ балла, что является достоверно ниже относительно первой и третьей групп ($p<0,01$). В IV группе ПИБ составил $0,1\pm0,05$ баллов, что было статистически достоверно ниже относительно I, II и III групп сравнения. Диаметр эрозивно-язвенных поражений также имел положительную тенденцию к уменьшению. Так, в группе, где применяли традиционные методы лечения (I группа), он составил $0,67\pm0,04$ см. Во II группе, в схему лечения которой включены аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином диаметр составил $0,54\pm0,02$ см, что является достоверно ниже относительно первой группы ($p<0,01$) и достоверно выше относительно третьей и четвертой групп. В группе, где инъекционно использовали тромбоцитарную аутоплазму средний диаметр равнялся $0,24\pm0,03$ см, что было достоверно ниже относительно I и II групп ($p<0,01$), но достоверно выше относительно IV группы, в которой данное значение составило $0,03\pm0,02$ см ($p>0,05$).

Спустя 2 недели лечения у 4 человек во II группе регистрировали очаги поражения в стадии эпителизации, края и контуры были стянутые, происходило значительное уменьшение диаметра патологического очага – $0,47\pm0,02$ см, боль пациенты не отмечали ни при разговоре, ни при приеме пищи. В III и IV группах у пациентов жалобы отсутствовали полностью, эрозии и язвы полностью эпителизовались. В первой группе все еще сохранялись патологические очаги, но признаки воспаления уменьшились, 14 человек отмечали боль по 1-2 балла, что соответствует слабой и умеренной боли, ПИБ составил $0,56\pm0,12$ балла, диаметр эрозий и язв уменьшился, но незначительно, составив $0,62\pm0,03$ см.

Таким образом, уменьшение жалоб на боль, диаметра эрозивно-язвенных поражений, динамика купирования признаков воспаления, эпителизация эрозий у больных III-й и IV-й групп проявлялись быстрее и имели более выраженный характер. При этом, у пациентов IV группы,

начиная с 7-ми дней наблюдения, признаки регенерации эрозивных дефектов СОПР происходили более быстрыми темпами в сравнении с III группой.

Спустя 1 месяц от начала лечения наблюдались признаки клинической стабилизации, случаев обострений зафиксировано не было. У 12 человек в I группе и 7 человек во II группах, однако, отмечалось чувство дискомфорта в полости рта, признаки слабой боли, ПИБ составил $0,4 \pm 0,09$ балла и $0,23 \pm 0,07$ баллов соответственно. Статистически достоверной разницы между двумя группами не получено. В III и IV группах данная симптоматика отсутствовала, показатель индекса боли равнялся 0, что является статистически достоверно ниже относительно I и II групп ($p < 0,01$). У 18 человек I группы, где применяли традиционное лечение, края эрозии были стянуты, у 12 человек площадь очага поражения составила $3,2 \text{ мм}^2$. В группе, где аппликационно накладывали лекарственную композицию Тизоля с L – аргинином в 76,6% случаев эрозии эпителизировались, у остальных 7 человек площадь очага поражения составила 3 мм^2 (рис.1).

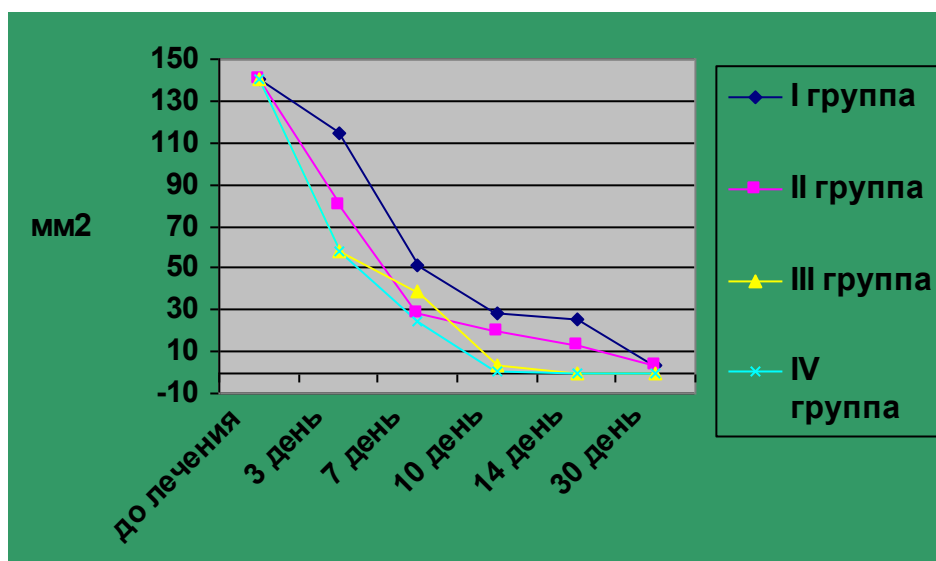


Рисунок 1. Динамика изменения площади размеров очага поражения у больных I-й, II-й, III-й и IV – ой групп в процессе лечения.

В группе, в качестве лечения которой применяли PRP – терапию, и у пациентов, в схему лечения которых включен комбинированный метод, обострений не зафиксировано, отмечались полигональные папулы беловатого цвета плотной консистенции на фоне почти неизменной слизистой оболочки рта.

Спустя 3 месяца в I и II группах эрозии полностью не эпителизовались. Диаметр патологического очага КПЛ составил $0,26 \pm 0,05$ см и $0,1 \pm 0,04$ см соответственно, что было достоверно выше аналогичного показателя в III и IV группах, где он равнялся нулю ($p < 0,01$). Анализ болевого симптома (ПИБ) показал, что у 9 человек I группы и 5 человек II группы сохранялась слабая боль при приеме пищи, ПИБ составил соответственно $0,3 \pm 0,085$ балла и $0,16 \pm 0,07$ балла. Следует отметить, что у 3 человек в III группе и у 8 человек в IV группе наблюдалась трансформация эрозивно-язвенной формы заболевания в типичную форму, то есть на слизистой оболочке отмечался ровный рельеф, папулы сливались линейным соединением, формируя сетку.

На протяжении 6 месяцев динамического наблюдения у пациентов I и II групп отмечалось обострение данного заболевания. Так, у 23 человек I группы и 18 человек II группы показатель индекса боли составил $1,56 \pm 0,19$ балла и $1,33 \pm 0,2$ балла. Пациенты отмечали наличие слабой и умеренной боли, особенно при приеме пищи. Размер эрозий в среднем составил в I группе $0,8 \pm 0,08$ см и $0,51 \pm 0,07$ см во II группе. Площадь очагов поражений составила $51,2 \text{ мм}^2$ в группе,

где применяли традиционное лечение. Аналогичный показатель был в 2,3 раза ниже во II группе и равнялся $22,05 \text{ мм}^2$ ($p < 0,01$). В группе, где применялись инъекции тромбоцитарной аутоплазмы и комбинированный метод лечения, обострений выявлено не было, при этом, согласно разработанной схеме лечения, им проводилась PRP – терапия в область патологических участков. Также у 7 человек и у 25 человек в III и IV группах наблюдалась трансформация в типичную форму заболевания. Субъективных ощущений у больных данных групп не выявлено.

Спустя 9 месяцев от начала лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая во всех группах зафиксированы случаи обострения. Так, у 8 пациентов I и II групп был выражен болевой симптом. Показатель индекса боли в первой группе равнялся $0,3 \pm 0,09$ балла, а во второй – $0,26 \pm 0,08$ балла. У 7 человек в третьей группе ПИБ составил $0,36 \pm 0,13$ балла. В четвертой же группе боль отмечалась у 5 человек по 1-2 балла, ПИБ – $0,2 \pm 0,08$ балла. Через 9 месяцев диаметр патологических участков в I группе в среднем составил $0,25 \pm 0,08$ см, во II на 38,8% меньше относительно первой группы и равнялся $0,18 \pm 0,05$ см, в третьей на 66,6% меньше по сравнению с I группой – $0,15 \pm 0,05$ см, в IV – $0,08 \pm 0,03$ см, однако, достоверной разницы между группами сравнения получено не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что на данном этапе наблюдения трансформация эрозивно-язвенной формы в более тяжелую не наблюдалось ни в одной группе. При этом, процесс перехода в типичную форму заболевания был зафиксирован у 5 человек, в группе, где применяли композицию Тизоль с L – аргинином; у 12 человек – в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы и у 25 человек в группе, где применялся комбинированный способ лечения. Во всех группах отмечается прирост данного показателя, однако, в группе, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином отмечалась стабилизация воспалительно-деструктивного процесса в полости рта.

Спустя 1 год от начала заболевания и 3 месяца от даты последнего осмотра в I и во II группах у 6 и 7 человек соответственно эрозии полностью не эпителизировались. У пациентов сохранялись признаки умеренного болевого симптома $0,3 \pm 0,11$ балла и $0,23 \pm 0,07$ баллов соответственно (рис.2).

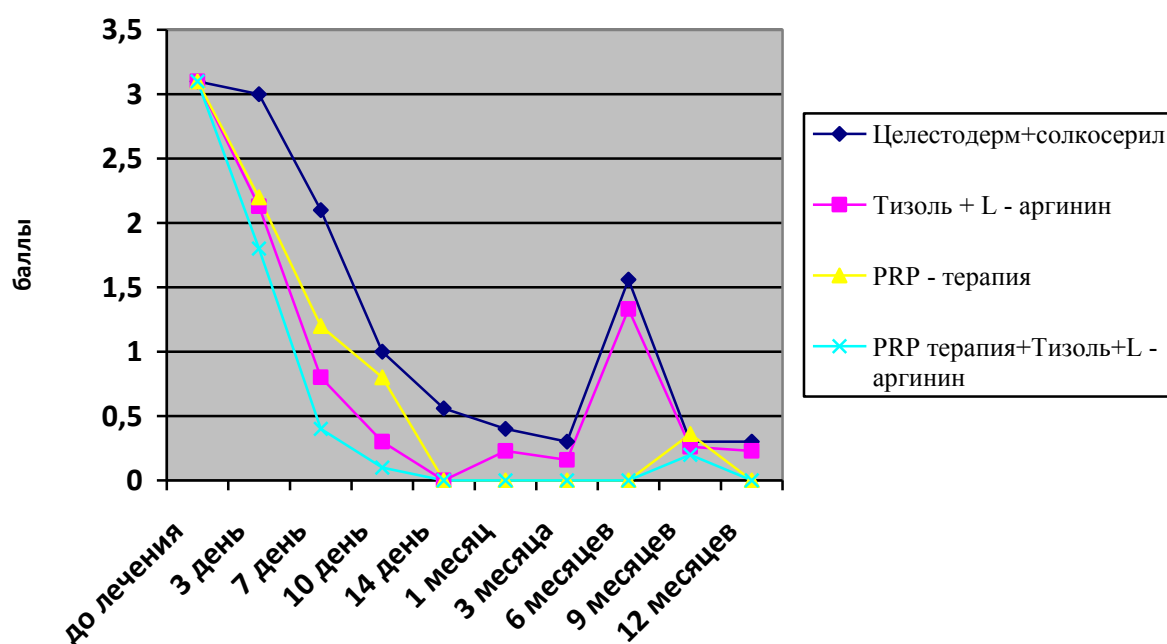


Рисунок 2. Показатель индекса боли согласно проводимой терапии.

Площадь участков поражения составила в I группе – 3,3 мм², и во II – 3,1 мм². В III и IV группах обострений не выявлено, при этом, при отсутствии симптоматики, были выполнены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы согласно разработанной схемы лечения. Объективно в полости рта у 3 человек I группы, 8 человек II группы, 17 человек III группы и 27 человек IV группы папулы сливались линейным соединением, формируя сетку Уикхема, что говорит о переходе эрозивно-язвенной в типичную, более легкую форму заболевания, характеризующуюся только наличием папулезного рисунка.

Полученные данные свидетельствуют о том, что интенсивность репаративных процессов у больных III-й и IV – ой групп более выражена. При сравнении результатов клинического исследования, данных морфометрического исследования (площадь очагов поражения, диаметр эрозий и язв) у больных III и IV групп между собой у больных IV-й группы наблюдалась более выраженная положительная динамика.

Таким образом, динамическое измерение площади очагов эрозий и язв у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ свидетельствует об ускорении репаративных процессов СОПР и более высокой их интенсивности при включении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином в схему лечения заболевания.

При сравнении длительности срока ремиссии у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ I, II, III и IV групп среднее значение анализируемого показателя у больных III и IV групп оказалось выше, чем у больных I и II групп. Так, у больных III-й группы значение длительности срока ремиссии в 2,1 раза превышает значение данного показателя I группы и в 1,8 раза показатель II группы, а у больных IV-й группы – в 2,45 раза выше относительно группы, где применялось традиционное лечение (I группа), в 2,2 раза выше аналогичного показателя во II группе и в 1,2 раза относительно III группы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность различий значений анализируемого показателя при сравнении его между всеми исследуемыми группами ($p < 0,01$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что включение комбинированного метода в схему лечения заболевания приводит к существенному увеличению срока ремиссии у больных III и IV групп по сравнению с больными I-й и II-ой групп, которым проводилось традиционное медикаментозное лечение и аппликации Тизоля с L- аргинином. Между всеми группами сравнения была получена достоверная разница в значении длительности срока ремиссии ($p < 0,01$).

На основании данных, полученных при проведении лазерной доплеровской флоуметрии, установлено, что параметры базального кровотока и амплитудно-частотный спектр согласовывались с полученными клиническими данными. При этом изменения вазомоторной активности сосудов и амплитуд колебаний активных и пассивных факторов характеризовали ухудшение или улучшение клинической ситуации в полости рта.

Так, при расчете средних значений изменения перфузий (M, σ и Kv) получена достоверная разница по отношению к контрольной группе (здоровые лица в данной возрастной группе). Так, параметр M был достоверно выше в 1,4 раза аналогичного показателя в контрольной группе ($22,81 \pm 0,51$ пф.ед.) и составил $31,68 \pm 0,55$ пф.ед. в области эрозий и язв и $31,37 \pm 0,1$ пр.ед. на симметричной стороне ($p < 0,05$). Уровень «флакса» (σ или СКО) в 2,8 раза меньше, чем в контрольной группе ($5,24 \pm 0,34$ пф.ед), составив, $1,87 \pm 0,03$ пф.ед. в патологическом участке и в 2,5 раза меньше на симметричной стороне ($2,06 \pm 0,03$ пф.ед.). Коэффициент вариации составил в контрольной группе $23,0 \pm 0,1$ пф.ед, что в 4,2 раза выше относительно аналогичного показателя в области эрозивно-язвенных поражений ($5,5 \pm 0,17$ пф.ед) и в 3,5 раза выше относительно полученного значения в симметричной области (табл.1).

Таблица 1

Параметры базального кровотока

Показатели	M, пф.ед	σ , пф.ед.	Kv, %
Контроль	22,81±0,51*	5,24±0,34*	23,0±0,1*
Патология	31,68±0,55*	1,87±0,03*	5,5±0,17*
Симметрия	31,37±0,1*	2,06±0,04*	6,57±0,14*

Примечание: достоверность различий по отношению к контрольной группе: * - $p < 0,05$

Усредненное распределение амплитуд ритмов кровотока, выполненное с помощью оценки амплитудно-частотного спектра, у здоровых лиц выявил, что в данной группе преобладают низкочастотные колебания. Доминирующим является вазомоторный ритм: VLF – колебания – 25%; LF_H – колебания – 21%; LF_M – 39%; HF – 12%; CF – 3%. Анализ амплитудно-частотного спектра у больных КПЛ в симметричных точках слизистой полости рта и в очаге поражения показал невысокую степень ассиметрии, статистический анализ данных ЛДФ – метрии не выявил достоверных отличий ($p > 0,05$). Так, в области эрозивно-язвенных поражений снижалась амплитуда низкочастотных колебаний, и, как следствие, отмечалось усиление, в большей степени, вклада амплитуды пульсовой волны: амплитуда LF – колебаний составила – 35%; VLF – 26,5%; HF – и CF – колебаний – 17,5% и 21% соответственно.

В группе здоровых лиц преобладает миогенный фактор, который контролирует состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло. Вклад пассивного фактора (амплитуда дыхательной и пульсовой волны) был минимальный. У больных КПЛ, наоборот, вклад флаксаций дыхательного и сердечного ритмов превалирует относительно миогенных и нейрогенных колебаний, которые в условиях покоя для здорового испытуемого слабо выражены.

Таким образом, у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая по данным лазерной доплеровской флоуметрии отмечается снижение вазомоторной активности сосудов, снижение скорости кровотока, вазоконстрикция сосудов, достоверное уменьшение амплитуд низкочастотных колебаний, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции в полости рта. Расстройства микроциркуляции в полости рта достаточно однообразны как в очаге поражения, так и на симметричной патологически неизменной стороне. В полости рта отмечается локальный спазм артериоларных сосудов, явления гипоксии в звене микроциркуляторного русла, а также снижение интенсивности и скорости кровотока в капиллярах. Следует заметить, что расстройства микроциркуляции в полости рта однозначно невозможно сопоставить с какой-то одной конкретной формой. Основные тенденции изменений показателей ЛДФ соответствуют гиперемической форме. Показатель микроциркуляции выше нормы, флакс снижен, амплитуда вазомоторных волн снижена, а амплитуда дыхательной и особенно пульсовой волны значительно повышена, коэффициент вариации ниже нормы. Монотонный тип ЛДФ – грамм с высокой перфузией (гиперемический) отличается высоким показателем перфузии и монотонными колебаниями тканевого кровотока, обусловленными низкими показателями флакса и Kv. При этом значительный вклад дыхательных и пульсовых компонентов, наряду со сниженным тонусом вазомоторных колебаний, свидетельствует об относительном ослаблении симпатических влияний.

Степень микроциркуляторных изменений зависит от интенсивности процесса. Большая степень выраженности расстройств микроциркуляции наблюдается в области очага поражения слизистых оболочек щек и губ. Эти изменения в ритмической структуре флаксаций выражены тем больше, чем глубже расстройства кровотока и микроциркуляции. Значит, по мере снижения

вклада вазомоций в активную модуляцию микроциркуляторной гемодинамики возрастает компенсаторная роль других регуляторных механизмов. Лазерная доплеровская флоуметрия отражает ухудшение микроциркуляции не только в очаге непосредственного воспаления, но и в клинически не измененной слизистой оболочке симметричных областей. Это свидетельствует о вовлечении в процесс воспаления всего микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта при красном плоском лишае слизистой полости рта. При воспалительно-деструктивном процессе слизистой полости рта достаточно рано наступают сосудистые нарушения микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении венозного застоя, снижении обменных процессов, уменьшении вазомоторной активности сосудов, снижении скорости локального кровотока.

Всем пациентам после местного медикаментозного лечения в ближайшие (14 дней) и отдаленные сроки (3, 6 и 12 месяцев) было проведено повторное исследование микроциркуляции с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. Установлено, что у всех пациентов отмечено эффективное улучшение показателей микроциркуляции в полости рта, однако, динамика была различной в зависимости от типа проводимой терапии.

Так, спустя 14 дней при определении параметров базального кровотока во всех группах отмечена положительная динамика. Достоверных различий при определении вышеуказанных показателей на стороне патологии и на противоположной стороне без видимых патологических элементов получено не было ($p>0,05$). В I группе, в которой в терапии эрозивно-язвенных поражений применяли традиционные методы лечения, параметр М – $34,44\pm 0,3$ пф.ед, СКО – $1,69\pm 0,03$ пф.ед и Kv – $5,1\pm 0,14\%$. В III группе, где в схему лечения больных включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, параметр М составил $31,2\pm 0,4$ пф.ед., СКО – $1,9\pm 0,11$ пф.ед. и Kv – $6,2\pm 0,46\%$. Анализ результатов во II группе, где аппликационно накладывали лекарственную композицию Тизоля с L – аргинином параметр М равнялся $29,96\pm 1,0$ пф.ед, СКО – $2,49\pm 0,2$ пф.ед., Kv – $9,41\pm 1,2\%$, что является достоверно выше относительно I и III группы ($p<0,05$). В группе, где применяли комбинированный метод лечения (IV группа), параметр М составил $30,06\pm 0,9$ пф.ед., СКО – $2,3\pm 0,25$ пф.ед и Kv – $8,9\pm 1,33\%$. Важное значение имеет определение коэффициента вариации. Данный показатель в IV группе достоверно не отличался от аналогичного показателя во II и III группах ($p>0,05$). Однако, получена достоверная разница в данном показателе относительно I группы ($p<0,05$). Таким образом, спустя две недели при определении параметров базального кровотока в базовой его части можно сказать об улучшении состояния микроциркуляции во II и IV группах сравнения. Сравнительный анализ амплитудно-частотного спектра методом Вейвлет-преобразования не выявил достоверной разницы между группами сравнения ($p>0,05$).

Так, в группе, где применяли традиционные методы лечения, вклад высокочастотных флуксуаций (дыхательная и пульсовая волна), наиболее существенен и составил 13% и 11%. Конечно же, данный показатель уменьшился по сравнению с показателем до лечения, но оставался выше аналогичного показателя в группе здоровых лиц. Во II группе, в схему лечения которой включены аппликации Тизоля с L – аргинином, вклад высокочастотных волн также уменьшился относительно показателя до лечения и составил по 11%. При инъекционном применении тромбоцитарной аутоплазмы (III группа), вклад пульсовой и дыхательной волны также уменьшился. Вклад пульсовой волны снизился на 7% и составил 10,3%, HF – колебания также уменьшились на 8% по отношению с данными до лечения и составили 12%. При изучении вклада пульсовой и дыхательной волны в группе, где применяли комбинированный метод лечения, высокочастотные колебания достоверно не отличались от групп сравнения и составили HF – колебания – 11,7% и CF – колебания – 12,3%. Таким образом, амплитудно-частотный анализ спустя 14 дней не выявил достоверных различий между группами сравнения, вклад активного и пассивного фактора в модуляцию кровотока существенно не изменился, однако во всех группах

произошло увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний, при практически не изменяющихся колебаниях миогенного и нейрогенного характера.

Спустя 3 месяца от начала лечения при исследовании микроциркуляции в полости рта в базовой части были получены достоверно различные показатели между группами сравнения. При определении средней величины перфузии тканей кровью (М), среднего квадратичного отклонения колебаний М в заданном промежутке времени (σ , СКО или уровень «флакса») и вазомоторной активности сосудов (Kv) получены достоверно различные данные между группами сравнения. Отмечено улучшение показателей микроциркуляции, в частности, увеличение скорости локального кровотока во всех четырех группах, однако, в III и IV группах ее динамика была наиболее значительной. Так, в III группе на стороне патологии Kv был достоверно выше относительно I и II групп в 1,9 раза и составил $11,8 \pm 0,1\%$. На симметричной стороне также была отмечена положительная динамика, коэффициент вариации в данной группе был на 11,3% выше относительно I группы и на 44% выше относительно II группы. Данная разница была статистически достоверной ($p < 0,05$). При сравнении вазомоторной активности сосудов между I и II группами сравнения на стороне патологии не выявлено достоверной разницы, а на симметричной стороне Kv I группы был на 29,3% выше относительно аналогичного показателя во II группе, составив $9,17 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). При анализе локального кровотока в IV группе, где применяли комбинированный метод лечения (аппликации Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы) были получены результаты, отражающие эффективное улучшение показателей локальной микроциркуляции слизистой полости рта. При определении коэффициента вариации, показатель которого составил $16,7 \pm 0,17\%$ на стороне патологического очага, что было достоверно выше (в 2,6 раза) относительно I и II групп сравнения и в 1,4 раза выше относительно III группы ($p < 0,05$). В симметричной области коэффициент вариации также достоверно изменил свое значение, составив $14,7 \pm 0,2\%$, что на 60% больше по сравнению с I группой, в 2,1 раза относительно II группы и на 24,5% больше относительно III группы сравнения ($p < 0,05$). Также применение комбинированного метода лечения оказывало положительное влияние на показатель колеблемости потока эритроцитов, который в 2,6 раза был выше относительно аналогичного показателя на стороне патологии в I и II группах, и в 2,2 раза больше относительно III группы ($p < 0,05$). В симметричной области уровень флакса также достоверно увеличился на 59% относительно группы, где применяли традиционное лечение, и составил $4,3 \pm 0,03$ пф.ед., в 2,1 раза в сравнении со II группой и на 26,4% относительно III группы ($p < 0,05$). При определении аналогичного показателя между I, II и III группами сравнения, была получена достоверная разница в улучшении этого показателя в III группе относительно I и II групп как на стороне патологии, так и на симметричной стороне ($p < 0,05$). Таким образом, применение комбинированного способа лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ продемонстрировало возможность создания наиболее эффективных условий для восстановления (улучшения) микроциркуляции в полости рта. На данном сроке наблюдения при проведении спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот, а также при определении вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов получены достоверно различные результаты между группами сравнения. Следует отметить, что в группах сравнения анализ амплитудно-частотного спектра не показал достоверных различий на стороне патологии и на стороне симметрии.

Вклад VLF - колебаний составил 32% в IV и 30,9% в III группе, что выше относительно I и II групп 21,3% и 27% соответственно, что говорит о развитии признаков эндотелиальной дисфункции. При сравнении аналогичного показателя между I и II группами следует отметить, что

в группе, где в схему лечения больных КПЛ включены аппликации Тизоля с L – аргинином, данный показатель составил 27%, что свидетельствует о способности L – аргинина модулировать синтез эндогенного NO, восстанавливая функциональную активность эндотелия микроциркуляторного русла слизистой полости рта.

Колебания в нейрогенном диапазоне достоверно выше во II и IV группах, составив соответственно 29% и 27%. Повышение данного показателя свидетельствует об усилении кровотока по артериоло-венулярному шунту при повышении миогенного тонуса, который в данных группах составил 24% и 19% соответственно. Аналогичный показатель в I группе равнялся 19,7% и в III – 18,4%. Несмотря на то, что в III группе амплитуда миогенного тонуса незначительно изменилась, но существенно уменьшился вклад пульсовой волны за счет повышения колебаний эндотелиального генеза. Так, вклад амплитуды CF – колебаний в III и IV группах достоверно не отличался и составил 4,2% и 4,0% соответственно. Во II группе вклад пульсовой волны равнялся 8%. Не отмечено положительной динамики при определении аналогичного показателя в группе, где применяли традиционные методы лечения, CF – колебания составили 21,6%. На данном сроке наблюдения (спустя 3 месяца) по показателю функционального вклада колебаний в модуляцию кровотока в большей степени отмечалась эндотелиальная активность, на втором месте – нейрогенная активность сосудов II, III и IV группы, при этом в I же группе отмечался существенный вклад амплитуды пульсовой волны.

Спустя 6 месяцев от начала лечения в I и II группах зафиксированы случаи обострения, но, несмотря на это, положительная тенденция в улучшении микроциркуляторных изменений сохранялась. Так, в группе, где применяли традиционные методы лечения, не выявлено достоверной разницы в показателях между патологическим очагом и симметричным участком. Так, параметр M составил $30,71 \pm 0,1$ пф.ед, СКО – $2,14 \pm 0,03$ пф.ед, Kv – $7,14 \pm 0,1\%$. Во II группе больных, в лечении которых аппликационно применяли комбинацию Тизоля с L – аргинином, на стороне патологии параметр M равнялся $31,63 \pm 0,1$ пф.ед., СКО – $2,26 \pm 0,03$ пф.ед, Kv – $7,65 \pm 0,1\%$. В симметричной области параметр M был практически идентичен стороне патологии, составив $31,22 \pm 0,3$ пф.ед, уровень флакса $2,53 \pm 0,2$ пф.ед. В 1,1 раза достоверно выше аналогичного показателя на симметричной стороне был коэффициент вариации – $8,81 \pm 0,2\%$, что на 23% больше Kv в I группе сравнения. Анализ параметров базального кровотока в III и IV группах не выявил достоверно различной разницы в параметрах M, СКО и Kv: на стороне патологических поражений - параметр M – $30,09 \pm 0,1$ пф.ед; СКО – $2,85 \pm 0,1$ пф.ед, Kv – $9,49 \pm 0,1\%$ и на симметричной стороне: – M – $29,77 \pm 0,1$ пф.ед., СКО – $3,92 \pm 0,1$ пф.ед, Kv – $13,18 \pm 0,1\%$. При оценке вазомоторной активности микрососудов слизистой полости рта данный показатель был выше на 33% в III и IV группах относительно I группы и на 7,8% выше относительно II группы в патологической области. На симметричной стороне Kv был выше на 84,5% относительно I группы и на 49,7% по сравнению со II группой. Среднеквадратичное отклонение степени капиллярного кровотока в I группе на 33% меньше аналогичного показателя в III и IV группах сравнения и на 4,7% меньше относительно II группы ($p < 0,05$). Kv во II группе в 1,3 раза меньше по сравнению с III и IV группами на стороне патологии и в 1,58 раза меньше при измерении показателя в симметричной области.

Через 6 месяцев при проведении анализа амплитудно-частотного спектра отмечена положительная динамика микроциркуляторных изменений, в том числе и в группе, где применяли традиционное медикаментозное лечение. Вклад пассивных факторов заметно уменьшился на фоне увеличения вклада эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний. При этом, результаты АЧС I и II групп как на стороне патологии, так и на стороне симметрии не выявили достоверно различных значений ($p > 0,05$). Также практически были идентичны показатели АЧС пациентов III

и IV групп, в симметричной области и в области патологических очагов достоверной разницы также получено не было ($p>0,05$). В процентном соотношении в первой группе вклад VLF – 32,2%; LFн – 27,1%; LFм – 16,1%; HF – 9,5% и CF – 14,9%. Во II группе вклад пульсовой волны составил 14,9%, дыхательных колебаний – 9,6%, эндотелиальных – 32,2%; нейрогенных – 27,1%; миогенных – 16,1%. В III -й группе вклад эндотелиальных колебаний был выше на 3,8% относительно I и II групп, составив 36%, на 7,9% был выше вклад колебаний в нейрогенном диапазоне по сравнению с I и II группами и составил 35%. Колебания миогенного характера третьей группы были идентичны колебаниям I и II групп, составив 16%. На 9,9% был ниже вклад пульсовой волны в III-ей группе по сравнению с предыдущими двумя группами и составил 5%. Вклад дыхательных колебаний составил 8%, что на 1,6% ниже I и II групп. В группе, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином на стороне патологии вклад эндотелиальных VLF – колебаний составил 36,8%; нейрогенных LFн – колебаний – 30,6%; миогенных LFм – колебаний – 6,9%; дыхательных HF – колебаний – 12,3% и пульсовых CF – колебаний – 4,4%.

Распределение амплитуд ритмов кровотока на симметричной стороне в IV группе выглядело следующим образом: VLF – колебания – 36,2%; LFн – колебания – 35,5%; LFм – колебания – 15,8%; HF – колебания – 7% и CF – колебания – 5,8%.

Таким образом, комбинированный способ лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ способствует улучшению вазомоторной активности, скорости локального кровотока, сопровождаемое перераспределением регуляции тонуса микрососудов, усилением активности колебаний миогенного, нейрогенного и эндотелиального генеза.

Через 1 год от начала лечения положительная динамика, характеризующая микроциркуляторные изменения в полости рта, сохранялась. При этом, данные, полученные с помощью ЛДФ – метрии в IV группе приближались к аналогичным показателям у здоровых людей.

Так, вазомоторная активность микрососудов полости рта во всех группах достоверно изменилась относительно аналогичного показателя до лечения, однако, степень изменения коэффициента вариации во всех четырех группах была различной (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения скорости локального кровотока в сосудах микроциркуляторного русла СОПР через 1 год от начала лечения

00	М, пф.ед	σ, пф.ед	Kv, %
Контроль	22,81±0,51 ^{**}	5,24±0,34 ^{**}	23,0±0,1 ^{**}
I группа патология=симметрия	21,79±0,5 [*]	3,485±0,13 ^{*,**}	15,82±0,25 ^{*,**}
II группа патология	19,33±1,44	3,22±0,32 ^{**}	15,49±0,5 ^{**}
II группа симметрия	21,78±1,093	4,23±0,04 ^{*,**}	21,26±1,26 ^{*,**}
III группа патология	30,58±0,1 ^{*,**}	3,32±0,1 ^{**}	10,85±0,1 ^{*,**}
III группа симметрия	25,08±0,1 ^{*,**}	3,12±0,1 ^{**}	12,42±0,1 ^{*,**}
IV группа патология	28,5±0,1 ^{*,**}	6,17±0,34 [*]	21,72±0,3 ^{*,**}
IV группа симметрия	28,7±0,1 ^{*,**}	6,33±0,1 ^{*,**}	22,11±0,1 ^{*,**}

Примечание: достоверность различий по отношению к I группе сравнения: * - $p<0,05$, ** - по отношению к контрольной группе, при $p<0,01$

Характер изменения величины среднего потока крови, параметр М, характеризующий повышение или снижение перфузии, без уровня флакса оценить однозначно не представляется

возможным. Но, следует отметить, что из табличных данных видно, что М достоверно выше в третьей и четвертой группах относительно группы контроля и первой группы ($p<0,05$ и $p<0,01$). Однако, в IV группе средняя модуляция кровотока на стороне патологии достоверно выше в 1,8 раза по сравнению с группой, где применяли традиционное медикаментозное лечение, в 1,9 раза выше относительно II группы и в 1,8 раза выше по сравнению с III группой. Достоверной разницы в уровне флакса между IV группой и группой контроля получено не было ($p>0,05$). При сравнении уровня флакса между I, II и III группами на стороне патологии также не было получено достоверной разницы ($p>0,05$). Однако, следует заметить, что в группе, где применяли аппликации Тизоля с L-аргинином была получена достоверная разница между группами сравнения при проведении ЛДФ-метрии на симметричной стороне ($p<0,05$). Так, σ во второй группе составила $4,23\pm 0,04$ пф.ед, что было достоверно меньше группы контроля ($p<0,01$), но достоверно выше на 23,5% относительно I группы и на 35% выше относительно III группы, но меньше на 50,7% относительно группы больных, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения. При сравнении между группами сравнения и контрольной группы коэффициента вариации было доказано, что данный показатель во всех группах сравнения достоверно отличался от аналогичного показателя у здоровых людей, однако, в IV группе Kv был максимально приближен как на стороне патологии, так и на противоположной стороне к показателю здоровых лиц, хотя достоверной разницы получено не было ($p>0,05$). Следует отметить высокие значения вазомоторной активности сосудов во второй группе, особенно на симметричной стороне: Kv был достоверно выше относительно III группы (в 1,7 раза), но ниже по сравнению с IV группой сравнения на стороне патологии в 1,4 раза, на противоположной стороне достоверной разницы между II и IV группой получено не было ($p>0,05$). Применение ЛДФ при оценке характера микроциркуляторных нарушений слизистой полости рта в базовой части проведения исследования позволяет определить состояние капиллярного кровотока на фоне медикаментозной терапии. Установлено, что при применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином наблюдалось улучшение вазомоторной активности капилляров. При этом данное значение было максимальным и практически приближалось к показателю у здоровых лиц.

При сравнении биоритмологических составляющих ЛДФ – граммы также получены достоверно различные результаты между группами сравнения (рис.3).

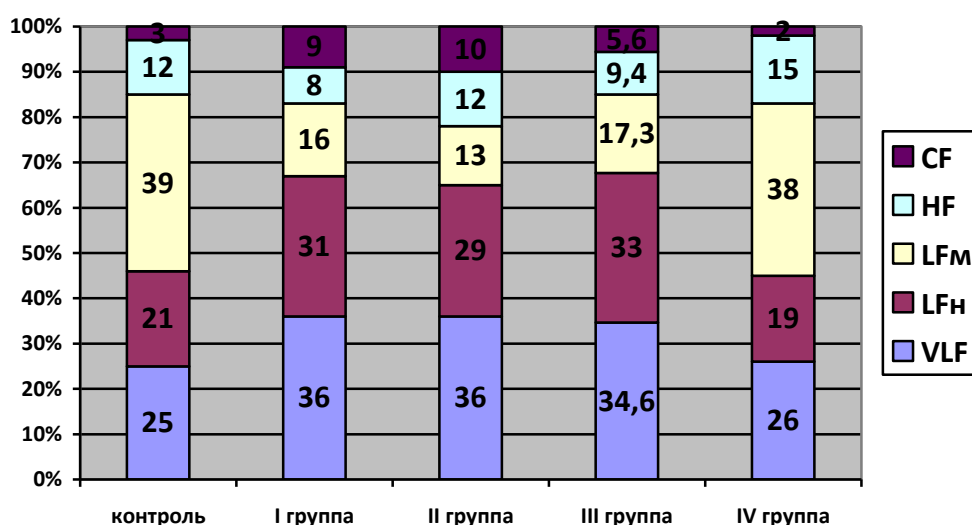


Рисунок 3. Процент вклада ритмов флуктуаций кровотока в общую мощность спектра

Из рисунка наглядно видно, что вклад колебаний эндотелиального генеза в группе, где применяли комбинированный метод лечения, приблизился к данным аналогичного показателя в группе здоровых лиц, составив 26%. Изменение амплитуды эндотелиальных колебаний произошло на фоне повышения амплитуды миогенных колебаний, возрастание которых свидетельствует о вазодилатации сосудов. Вклад пульсовой и дыхательной волны уменьшился во всех группах сравнения, однако, только в IV группе показатель приблизился к группе здоровых лиц (2% и 3% соответственно). В I, II и III группах максимальное значение среди разных видов активности отмечалось для эндотелиальных колебаний, на втором месте была нейрогенная активность, практически в 2 раза больше по сравнению с флаксмоциями миогенного характера.

Установлено, что во всех группах вклад амплитуды колебаний пульсовой и дыхательной волны достоверно уменьшился. При этом увеличивался вклад низкочастотных флаксмоций, вероятно, на фоне приема препарата Вазотон, который является мощным вазодилататором и эндотелиопротектором, обеспечивающий материал для синтеза NO эндотелиоцитами. Также следует отметить, что во II группе, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином также были получены результаты, отражающие улучшение микроциркуляции слизистой полости рта. Однако, положительная динамика наблюдалась только при применении данной лекарственной композиции в полости рта при обострениях эрозивно-язвенного процесса, сохраняется при этом лечебный эффект недостаточно продолжительного действия. Ограничение постоянного применения аппликаций Тизоля с L – аргинином негативно сказывалось на эффективности восстановления миогенной активности сосудов полости рта. При PRP – терапии у больных КПЛ показатели ЛДФ – граммы улучшаются, что соответствует наблюдаемым изменениям в микроциркуляторном русле и согласуется со стабилизацией патологического процесса. Применение же комбинированного метода лечения у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ увеличивало вазомоторную активность сосудов, вклад низкочастотных флаксмоций, скорость кровотока. Увеличение регуляций активных факторов контроля микроциркуляторной системы происходило на фоне снижения амплитуды аperiodических флаксмоций.

Применение аппликаций Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы является эффективным методом воздействия на микроциркуляторные нарушения слизистой полости рта при красном плоском лишае, улучшающим трофику, уменьшающим гипоксические явления тканей за счёт улучшения показателей микроциркуляции (усиление капиллярного кровотока, колеблемости потока эритроцитов, вазомоторной активности микрососудов, вазодилатации), $p < 0,05$.

Особо следует отметить, что при КПЛ наблюдаются обратимые изменения гемодинамики, что соответствует компенсированным нарушениям, то есть при раннем выявлении данной патологии и раннем начале лечения структурные и гемодинамические расстройства можно нивелировать и приблизить к показателям здоровых людей данной возрастной группы. Также при наличии обострений в полости рта наблюдается обратимое изменение активных и пассивных факторов модуляции кровотока, что свидетельствует об ослаблении низкочастотных вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции и нарастании изменений высокочастотных влияний на кровоток.

Таким образом, данные ЛДФ – метрии у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая позволяет скорректировать существующие схемы патогенетической и симптоматической терапии, отражая тяжесть клинических проявлений слизистой полости рта у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ.

Результаты иммунологического исследования больных эрозивно-язвенной формой КПЛ продемонстрировали высокую эффективность медикаментозной терапии при лечении

вышеуказанной патологии, в особенности применение комбинированного способа лечения (аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы). До начала проведения медикаментозной терапии у пациентов всех четырех клинических групп отмечался высокий уровень про- и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов. Непосредственно в очаге воспаления уровень цитокинов существенно возрастает при их исследовании, что согласуется с данными других авторов (Маренкова М. Л., 2007). Содержание цитокинов в ротовой жидкости не коррелирует с их уровнем в крови, что ещё раз доказывает автономность местного иммунитета полости рта. Повышенный профиль провоспалительных цитокинов (IL-1 β – 41,24 $\pm$ 1,87 пг/мл; IL-8 – 51,3 $\pm$ 1,21 пг/мл; IFN γ – 6,33 $\pm$ 0,54 пг/мл; TNF α – 3,95 $\pm$ 0,37 пг/мл) характеризовал нарушение регуляции иммунитета, выраженный воспалительный процесс и повреждение тканей слизистой оболочки полости рта. Высокий уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина – 4 (10,1 $\pm$ 2,3 пг/мл) свидетельствовало о развитии компенсаторных реакций, направленных на подавление воспалительного процесса. Повышенное содержание иммуноглобулинов (sIgA – 0,43 $\pm$ 0,01 МЕ/мл, IgG – 0,022 $\pm$ 0,001 МЕ/мл, IgM – 0,15 $\pm$ 0,01 МЕ/мл) свидетельствует о нарушении равновесия между их синтезом и распадом на фоне повреждающего фактора при острых и хронических воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта.

Через 3 дня от начала лечения концентрация провоспалительных цитокинов начала снижаться, однако, разница по сравнению с данными, полученными на начало лечения и между группами сравнений, была статистически недостоверной ($p > 0,05$, $p > 0,01$). Концентрация противовоспалительного IL – 4 и иммуноглобулинов продолжала нарастать во всех группах лечения, хотя данная разница была статистически недостоверной относительно начала лечения и между группами наблюдения ($p > 0,05$).

Через 7 дней после начала лечения наблюдалась тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов у пациентов всех клинических групп, при этом наблюдалась статистически достоверная разница по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$) и между группами сравнений ($p < 0,01$). Так, концентрация IL – 1 β в группе больных, получавших традиционное медикаментозное лечение (I группа) составила 33,8 $\pm$ 1,23 пг/мл. Данный показатель во II группе пациентов, в схему лечения которых включены аппликации Тизоля с L – аргинином, составил 32,1 $\pm$ 0,83 пг/мл, при применении PRP – терапии – 34,1 $\pm$ 0,91 пг/мл. В IV группе пациентов (комбинированный метод лечения) концентрация интерлейкина – 1 была достоверно ниже I, II и III групп сравнения и составила 29,6 $\pm$ 0,34 пг/мл ($p < 0,01$). Достоверная разница в данной группе относительно предыдущих групп сравнения получена и при определении концентрации интерлейкина – 8 (33,1 $\pm$ 0,71 пг/мл), что на 28% меньше относительно I группы сравнения (42,5 $\pm$ 1,23 пг/мл), на 17,5% меньше относительно II группы (38,9 $\pm$ 1,01 пг/мл) и на 10,8% по сравнению с III группой сравнения ($p < 0,01$). Следует отметить, что в группе больных, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, также получена достоверная разница относительно первой группы наблюдения ($p < 0,01$). При изучении концентрации TNF α также отмечено достоверное снижение данного показателя относительно начала лечения во всех группах наблюдения, а между группами сравнения отмечено во II и IV группах относительно I группы наблюдения (2,61 $\pm$ 0,16 пг/мл, 2,55 $\pm$ 0,22 пг/мл, и 3,48 $\pm$ 0,23 пг/мл соответственно, при $p < 0,01$). Концентрация интерферон – гамма продолжала снижаться во всех когортах, однако, между группами сравнения достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Так, IFN γ в I группе составил 5,27 $\pm$ 0,33 пг/мл, во II – 4,83 $\pm$ 0,21 пг/мл, в III – 5,0 $\pm$ 0,22 пг/мл и в IV – 4,7 $\pm$ 0,12 пг/мл. Значение показателя противовоспалительного цитокина продолжало нарастать во всех группах сравнения, за исключением IV группы, в которой IL – 4 составил 10,5 $\pm$ 0,3 пг/мл, что

в 1,3 раза меньше относительно первой группы ($13,3 \pm 2,2$ пг/мл); в 1,2 раза меньше относительно II группы ($12,8 \pm 2,1$ пг/мл) и в 1,3 раза меньше по сравнению с III группой ($13,3 \pm 0,9$ пг/мл). Однако, статистически достоверной разницы между группами сравнений на данном этапе наблюдений получено не было ($p > 0,01$). Исключением является значение IL – 4 по сравнению с III и IV группами ($p < 0,01$). Концентрация секреторного иммуноглобулина А практически не изменила свое значение и составила в I группе – $0,39 \pm 0,06$ МЕ/мл, во II – $0,37 \pm 0,08$ МЕ/мл, в III – $0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл и $0,42 \pm 0,08$ МЕ/мл в четвертой группе. Аналогичная ситуация наблюдалась и при определении показателя IgG. Следует отметить достоверное увеличение концентрации иммуноглобулина М по сравнению с данными, полученными на начало лечения, в первой и второй когортах ($0,24 \pm 0,01$ МЕ/мл, при $p < 0,05$), что было на 33.3% выше относительно третьей и четвертой групп сравнения ($0,18 \pm 0,01$ МЕ/мл), при $p < 0,01$.

Таким образом, уже через неделю от начала лечения регистрировалась инициация процесса восстановления иммунологических показателей, что подтверждалось клинически уменьшением площади эрозивно-язвенных поражений, характера воспалительных явлений в полости рта на фоне медикаментозной терапии. Более выраженная динамика наблюдалась у пациентов четвертой группы наблюдения. Снижение концентрации цитокинов на 7-й день наблюдения является отражением уменьшения активности и тяжести воспалительного процесса в полости рта. Также отсутствие увеличения концентрации иммуноглобулинов G и M (в третьей и четвертой группах) свидетельствует о том, что воспалительный процесс останавливается, проводимая медикаментозная терапия является этиопатогенетической.

Через две недели от начала лечения описанные тенденции по снижению иммунологических показателей сохранялись на фоне отсутствия клинических проявлений в полости рта, при этом превосходство клинической группы, в которых применяли комбинированный способ лечения эрозивно-язвенных поражений, становилось все более очевидным и достоверным. К данному периоду наблюдения регистрировалось достоверное снижение (по сравнению с первичным обследованием) концентрации провоспалительных цитокинов, однако, по группам сравнения наблюдались достоверные различия. Так, концентрация IL – 1 β в I группе составила $21,8 \pm 0,36$ пг/мл, что было достоверно выше в 1,9 раза относительно II группы ($11,2 \pm 0,21$ пг/мл), в 2,1 раза относительно III и IV групп наблюдения ($10,1 \pm 0,33$ пг/мл и $10,4 \pm 0,11$ пг/мл, при $p < 0,01$). Максимальное снижение концентрации интерлейкина – 8 наблюдалось в группе, где применяли комбинированный метод лечения (рис.4).

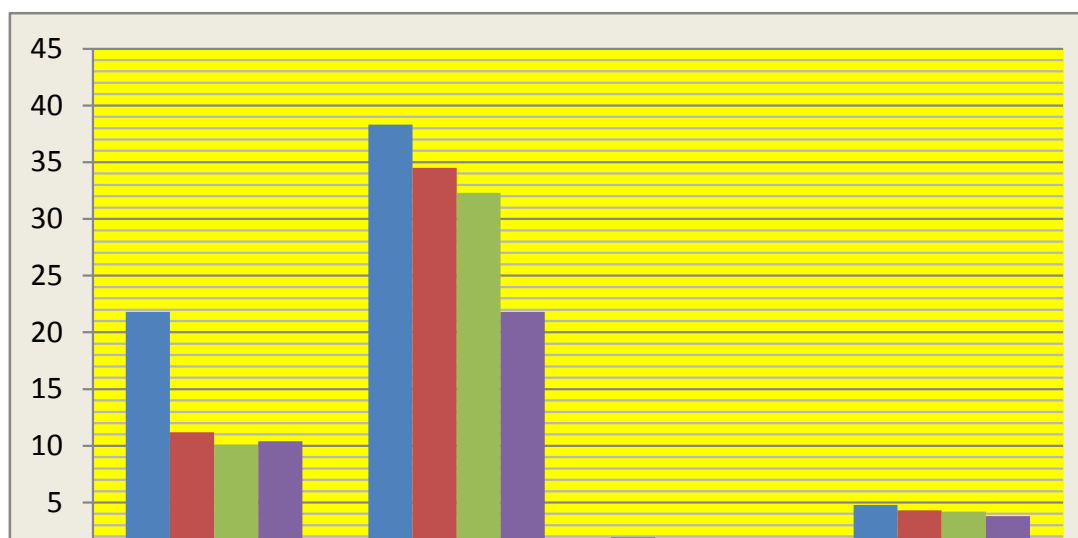


Рисунок 4. Уровень про-и противовоспалительных цитокинов по группам сравнения.

Так, уровень IL – 8 составил $21,8 \pm 0,97$ пг/мл, что на 75,6% меньше относительно группы больных, получавших традиционное лечение ($38,3 \pm 1,25$ пг/мл), на 58,2% меньше по сравнению со II группой ($34,5 \pm 1,07$ пг/мл) и на 48,1% меньше относительно III группы ($32,3 \pm 1,02$ пг/мл). Также получена достоверная разница в I и III группах сравнения ($p < 0,01$). Концентрация фактора некроза опухоли в I группе составила $1,93 \pm 0,22$ пг/мл, во II – $1,53 \pm 0,25$ пг/мл, в III – $1,27 \pm 0,24$ пг/мл и в IV – $1,13 \pm 0,22$ пг/мл ($p > 0,05$). Уровень интерферон - гамма достоверно снизился относительно начала лечения, однако, между группами достоверных различий не выявлено. На фоне проводимого лечения спустя две недели в IV группе отмечено снижение уровня противовоспалительного цитокина IL – 4 и составил $6,9 \pm 0,1$ пг/мл, что достоверно ниже относительно I, II и III групп ($p < 0,01$). В группе пациентов, где применяли традиционные методы лечения и аппликации Тизоля с L - аргинином, данный показатель продолжал расти, хотя разница относительно первоначальных сроков наблюдения была недостоверной ($12,4 \pm 2,3$ пг/мл и $11,7 \pm 1,1$ пг/мл соответственно, при $p > 0,05$). В группе пациентов, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, IL – 4 составил $10,6 \pm 1,7$ пг/мл, то есть практически остался в неизменном виде. Концентрация sIgA, IgG и IgM практически оставалась неизменной. На фоне лечения отмечалось небольшое повышение концентрации секреторного иммуноглобулина A в слюне во всех группах, однако, разница была недостоверной как относительно начала лечения ($p > 0,05$), так и между группами сравнений ($p > 0,01$).

Описанная выше динамика иммунологических показателей была связана со стабилизацией клинических проявлений в полости рта. В указанные сроки наблюдений отмечалась положительная динамика во II и III группах, тем не менее, эффективность данной медикаментозной терапии значительно уступала комбинированному способу лечения. Таким образом, к 14-му дню лечения иммунная картина слюны изменялась в лучшую сторону, что вероятно связано с возможностью комбинированного метода стимулировать репарацию, снижая выраженность воспалительно-деструктивного процесса, а также своих репаративных свойств тромбоцитарной плазмы.

Спустя 21 день показатели местного иммунитета продолжали снижаться, однако, достоверность и интенсивность во всех группах была разной, что может быть связано с выраженностью клинических проявлений в полости рта на фоне проведенного медикаментозного лечения эрозивно-язвенных поражений. К этому времени концентрации цитокинов во всех группах были статистически достоверно ниже, чем аналогичные показатели, выявленные на момент первичного обследования ($p < 0,05$). В то же время динамика иммунологических показателей слюны была не идентичной. Так, уровень IL – 1β в первой группе (традиционные методы лечения) составил $19,8 \pm 0,37$ пг/мл, что на 79% выше относительно второй группы (аппликации Тизоля с L – аргинином) – $11,06 \pm 0,35$ пг/мл, на 75,2% выше по сравнению с III группой ($11,3 \pm 0,37$ пг/мл) и на 94,1% выше относительно четвертой группы ($10,2 \pm 0,33$ пг/мл), при $p < 0,01$. Наименьшее значение уровня IL – 8 наблюдалось в IV группе – $22,3 \pm 0,12$ пг/мл, что в 1,3 раза меньше по сравнению с группой, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы ($28,7 \pm 0,34$ пг/мл); в 1,6 раза меньше относительно II и III групп соответственно ($36,2 \pm 1,02$ пг/мл и $35,6 \pm 1,2$ пг/мл), при $p < 0,01$. Также получено достоверное различие аналогичного показателя в третьей группе относительно I и II групп наблюдения. Уровень TNF α также достоверно ниже в III и IV когортах относительно I и II групп: I группа – $2,52 \pm 0,12$ пг/мл; II группа – $2,25 \pm 0,21$ пг/мл; III группа – $1,33 \pm 0,13$ пг/мл и IV группа – $1,11 \pm 0,11$ пг/мл, при $p < 0,01$. Уменьшение концентрации интерферона гамма также свидетельствует о стабилизации патологического процесса, при этом более интенсивное уменьшение наблюдалось в IV группе ($3,0 \pm 0,13$ пг/мл), что было статистически достоверно ниже относительно I ($4,1 \pm 0,22$

пг/мл) группы наблюдения. Во II ($3,8 \pm 0,31$ пг/мл) и III ($3,4 \pm 0,22$ пг/мл) группах не получено достоверной разницы как по сравнению с I, так и с IV группами ($p > 0,05$). Концентрация IL – 4 в группе пациентов, получавшей традиционное лечение, практически оставалась идентичной первоначальному показателю и составила $10,2 \pm 1,8$ пг/мл. На 9,6% меньше уровень IL – 4 в группе, в которой в лечение эрозивно-язвенных поражений включены аппликации Тизоля с L – аргинином – $9,3 \pm 0,3$ пг/мл. Однако, в III и IV группах произошло достоверное снижение концентрации IL – 4 как по сравнению с аналогичными данными до лечения ($p < 0,05$), так и относительно I и II групп сравнения ($7,4 \pm 0,2$ пг/мл и $6,3 \pm 0,2$ пг/мл соответственно). Разница между III и IV группами также статистически достоверная ($p < 0,01$). На данном этапе наблюдения во всех группах отмечается увеличение концентрации sIgA на фоне незначительного уменьшения концентраций IgG и IgM. Только в группе пациентов, в схему лечения которых включены аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы, отмечается достоверное увеличение концентрации секреторного иммуноглобулина A относительно данных, полученных на начало лечения ($0,58 \pm 0,04$ МЕ/мл), однако, между группами сравнения достоверной разницы отмечено не было ($p > 0,01$). Так, в I группе концентрация sIgA составила $0,52 \pm 0,08$ МЕ/мл, во II – $0,52 \pm 0,07$ МЕ/мл, в III – $0,55 \pm 0,07$ МЕ/мл.

Спустя 1 месяц от начала лечения положительная динамика на фоне отсутствия клинических проявлений в полости рта сохранялась во всех группах наблюдения. Уровень цитокинов продолжал изменяться в лучшую сторону, что также можно объяснить остаточным явлением на фоне ранее проведенного медикаментозного лечения, а также продолжающимся эффектом PRP – терапии, который обладает отсроченным и долговременным действием в регуляции иммунитета полости рта. При этом, на каждом этапе наблюдения четко видно превосходство каждой последующей группы над предыдущими. Результаты исследования показали, что в процессе лечения у больных КПЛ восстанавливалась иммунологическая защита слизистой оболочки полости рта, как при традиционной, так и при комбинированной терапии. После лечения было отмечено достоверное повышение уровня sIgA в III и IV группах ($0,63 \pm 0,03$ МЕ/мл и $0,65 \pm 0,04$ МЕ/мл соответственно, при $p < 0,05$). Концентрация IgG и IgM незначительно уменьшилась, но данное различие не является статистически достоверным, как относительно первоначальных данных ($p > 0,05$), так и между группами сравнения ($p > 0,01$).

Спустя 3 месяца динамика уменьшения показателей иммунологической активности слюны у больных КПЛ происходила менее интенсивно. Достоверных различий между показателями, полученными на данном этапе наблюдения по сравнению с предыдущими данными, получено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о стабилизации патологического процесса в полости рта. Полученные данные свидетельствуют об успешности проводимой терапии во всех группах сравнения. Отсутствие прироста иммунологического профиля констатирует тот факт, что в результате медикаментозной терапии устранен повреждающий агент, приводящий к обострению эрозивно-язвенных поражений в полости рта, что клинически подтверждается стабилизацией процесса.

Однако, спустя полгода от начала лечения вышеуказанной патологии, в первой и второй группах на фоне клинического обострения заболевания в полости рта изменился и уровень цитокинов смешанной слюны. Так, концентрация IL – 1β в первой группе увеличилась в 1,4 раза относительно предыдущего показателя и составила $23,4 \pm 1,02$ пг/мл, что в 2,3 раза больше относительно IV группы ($10,1 \pm 0,55$ пг/мл), в 2.1 раза больше относительно III группы ($11,1 \pm 0,87$ пг/мл) и в 1,2 раза больше относительно группы, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином ($p < 0,01$). Также получена достоверная разница в III и IV группах относительно II группы. Уровень IL – 8 остался идентичным в третьей и четвертой группах сравнения ($23,3 \pm 0,11$

пг/мл и $21,1 \pm 0,11$ пг/мл), хотя данная разница между этими двумя исследуемыми группами была статистически достоверной ($p < 0,01$). Концентрация интерлейкина – 8 в I и II группах достоверно увеличилась как по сравнению с предыдущими значениями, так и по отношению к III и IV группам и составила $40,5 \pm 1,22$ пг/мл и $37,8 \pm 0,23$ пг/мл соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и при определении фактора некроза опухоли. Так, в первой группе он равнялся $2,78 \pm 0,21$ пг/мл, во II – $2,50 \pm 0,21$ пг/мл, в III – $1,55 \pm 0,14$ пг/мл и в IV – $1,01 \pm 0,11$ пг/мл. IFN γ в полости рта у пациентов I группы, составил $4,4 \pm 0,15$ пг/мл, что на 18,9% выше относительно II группы ($3,7 \pm 0,32$ пг/мл), на 64,7% выше по сравнению с III группой ($2,67 \pm 0,1$ пг/мл) и на 79,5% выше относительно IV группы ($2,45 \pm 0,1$ пг/мл), при $p < 0,01$. Статистически достоверная разница наблюдается в III и IV группах относительно II группы ($p < 0,01$). Концентрация противовоспалительного цитокина интерлейкина – 4 достоверно не изменилась относительно предыдущего показателя, что свидетельствует об ограничении развития полноценной воспалительной реакции в полости рта. Концентрация sIgA достоверно увеличилась в III и IV группах сравнения и составила $0,72 \pm 0,03$ МЕ/мл и $0,77 \pm 0,05$ МЕ/мл, что является достоверно выше относительно I и II групп сравнения ($0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл и $0,53 \pm 0,03$ МЕ/мл соответственно). Концентрация IgG в I группе на фоне традиционного медикаментозного лечения достоверно увеличилась относительно предыдущего показателя и по сравнению с остальными группами наблюдения и составила $0,030 \pm 0,001$ МЕ/мл. Аналогичный показатель во II группе равнялся $0,025 \pm 0,001$ МЕ/мл, что было достоверно выше относительно III и IV групп ($0,018 \pm 0,001$ МЕ/мл), $p < 0,01$. Уровень IgM оставался практически на прежнем уровне во всех группах наблюдения.

Увеличение уровня иммунологических показателей в I и II группах связано с тем, что баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеет важное значение, выступает как защитный фактор, действие которого направлено на развитие эффективной воспалительной реакции в полости рта. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов в I и II группах сопровождается прогрессированием КПЛ, что подтверждается клиническими данными, свидетельствующими об обострении данного заболевания. Таким образом, отмеченная ранее динамика к уменьшению иммунологических показателей сохранилась только в тех клинических группах, в которых, в схему лечения были включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы.

Спустя год от начала обследования и лечения динамика иммунологических показателей стабилизировалась. На фоне проводимой традиционной терапии у пациентов уровень IL- 1 β составил $24,5 \pm 1,01$ пг/мл и пациентов II группы – $20,3 \pm 0,21$ пг/мл, данное значение было достоверно выше относительно III и IV групп сравнения ($10,5 \pm 0,22$ пг/мл и $9,9 \pm 0,11$ пг/мл), но оно практически не изменилось относительно предыдущего показателя, что свидетельствует о стабилизации патологического процесса. Особое внимание следует уделить тому факту, что у больных, получавших инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, и у пациентов, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения, клинически наблюдали обострение КПЛ, однако, на иммунологических показателях это существенно не отразилось. Аналогичная тенденция наблюдалась и при определении уровня IL – 8, концентрация которого в I группе составила $33,3 \pm 0,47$ пг/мл, что в 1,5 раза выше относительно III группы ($22,0 \pm 0,11$ пг/мл) и в 1,6 раза выше относительно IV группы ($20,2 \pm 0,11$ пг/мл), $p < 0,01$. Между I и II группами достоверной разницы получено не было ($34,1 \pm 0,32$ пг/мл), однако, в III и IV группах концентрация IL – 8 была достоверно ниже относительно II группы. Также при сравнении аналогичного показателя между третьей и четвертой группами также была получена достоверная разница ($p < 0,01$).

То есть было очевидно, что при включении в терапию КПЛ сосудорасширяющих препаратов увеличивается способность слизистой оболочки полости рта к иммунологической защите. Включение в схему лечения препарата «Вазотон» оказывает положительную динамику в

терапии больных эрозивно-язвенной формой КПЛ, можно сказать об эффективности данного препарата, на фоне применения которого наблюдалось повышение содержания секреторного иммуноглобулина А, нормализация иммунологических процессов в полости рта. После лечения было отмечено достоверное снижение IgM, IgG и повышение sIgA в слюне больных КПЛ. Сравнение четырех групп с различной терапией выявило аналогичные сдвиги данных показателей в процессе лечения. При традиционном лечении повышение уровня sIgA произошло на 9,3% (с 0,43 до 0,47 МЕ/мл), при терапии эрозивных поражений аппликациями Тизоля с L – аргинином – в 1,2 раза (с 0,43 до 0,52 мкг/мл), аналогичная ситуация наблюдалась и в группе больных, в лечение которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы; при комбинированной же терапии – в 1,65 раза (с 0,43 до 0,71 МЕ/мл). Концентрация иммуноглобулинов G достоверно снизилась в III и IV группах и составила $0,010 \pm 0,001$ МЕ/мл, что является достоверно ниже относительно первой группы ($0,014 \pm 0,001$ МЕ/мл). Концентрация IgM также достоверно уменьшилась в третьей и четвертой группах и составила $0,11 \pm 0,01$ МЕ/мл. Во II группе также отмечается уменьшение концентрации иммуноглобулинов, хотя данная разница является статистически недостоверной относительно групп сравнения и начала лечения. Интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли активируют эндотелиоциты, стимулируют ангиогенез, усиливают клеточный ответ на повреждающий фактор. В результате исследования значения концентрации IL-1 β в ротовой жидкости до лечения составляла в среднем $41,24 \pm 1,87$ пг/мл, при этом она клинически значимо снижалась на 14 день при всех типах терапии: при стандартной схеме лечения до $21,8 \pm 0,36$ пг/мл, при использовании Тизоля с L-аргинином до $11,2 \pm 0,21$ пг/мл, при применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы до $10,1 \pm 0,33$ пг/мл и при комбинированном методе лечения до $10,4 \pm 0,11$ пг/мл.

В результате исследования значения концентрации TNF α в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем $3,95 \pm 0,37$ пг/мл, при этом они клинически значимо снижались на 14 день при всех типах терапии: при стандартной схеме лечения до $1,93 \pm 0,22$ пг/мл, при использовании ТТизоля с L-аргинином до $1,53 \pm 0,25$ пг/мл, при применении PRP – терапии до $1,27 \pm 0,24$ пг/мл, при инъекциях тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином до $1,13 \pm 0,22$ пг/мл. Таким образом, соответствующие изменения IL-1 β и TNF α свидетельствуют о снижении и нейтрализации воспаления, а также отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ. Повышение концентраций IL-1 β , TNF α и IL – 8 свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции, так как данные провоспалительные цитокины являются факторами – предикторами в генезе эндотелиальной дисфункции. IL-1 β , TNF α , а также микроорганизмы активируют моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, благодаря чему последние вырабатывают IL-8, главная функция которого состоит в обеспечении экстравазации нейтрофилов и их направленной миграции в очаг воспаления, характерных для больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ. При этом IL-8 связан с поверхностью эндотелиальной клетки через глюкозаминогликаны. С эндотелием может связываться также IL-8, диффундирующий к сосудам из очага воспаления. Прикрепившись к базальной поверхности эндотелиоцита, IL-8 подвергается транцитозу и перемещается на апикальную поверхность клетки, обращенную в просвет сосуда. Градиент IL-8, формирующийся при его фиксации на межклеточном матриксе, обеспечивает выход нейтрофилов из сосудистого русла и миграцию этих клеток в очаг воспаления. В очаге воспаления IL-8 продолжает проявлять свою активность. Он активирует находящиеся там нейтрофилы, способствует дегрануляции клеток, стимулирует выработку мононуклеарными цитокинов. Важный эффект IL-8 — его ангиогенное действие, особенно важное не только при развитии воспаления, но и при заживлении эрозивно-язвенных поражений. В результате исследования значения концентрации IL8 в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем

51,3±1,21 пг/мл, при этом они клинически значимо снижались на 14 день при всех типах терапии. Данные изменения сопоставимы и с изменениями IL-1β, TNFα, являющимися активаторами для выработки IL-8. Таким образом, соответствующие изменения IL-8, также свидетельствуют о снижении и нейтрализации воспаления и отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ.

IFNγ воздействует на моноциты и макрофаги, их активирует. Данные клеточные элементы с помощью ферментов влияют на формирование активных форм кислорода и, что особенно важно, на экспрессию индуцибельной NO-синтазы и образование оксида азота. Эти события определяют роль IFNγ в реализации клеточного иммунного ответа воспалительного типа, т.е. функция этого цитокина проявляется в большей степени в рамках адаптивного иммунитета. Уровень интерферон-гамма также активно снижался на всех сроках наблюдения. Даже в период обострения концентрация данного показателя незначительно увеличилась, но данное увеличение было статистически недостоверно по отношению к предыдущему сроку наблюдения. Данные изменения IFNγ свидетельствуют о снижении цитотоксических CD8+ Т-клетки и Th1-клетки и, как следствие, отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ при КПЛ на фоне реализуемых терапевтических линий.

Подавляя активность макрофагов и синтез ими IL-1β, TNFα, IL-6 и других провоспалительных цитокинов IL-4 выступает в роли противовоспалительного цитокина. Кроме того, IL-4 — единственный цитокин, способный индуцировать дифференцировку Th2-клеток. Действуя на CD8+ Т-клетки, он индуцирует развитие цитотоксических Т-лимфоцитов, секретирующих IL-4 и другие Th2-цитокины. В настоящем исследовании было показано, что значения концентрации IL-4 в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем 10,1±1,3 пг/мл, при этом они клинически значимо повышались до 14 дня при всех типах терапии, исключением являлась четвертая группа, в которой на данном этапе наблюдения уровень IL-4 снизился до 6,9±0,1 пг/мл. Спустя 21 день наблюдения концентрация IL-4 в третьей группе составила 7,4±0,2 пг/мл, во второй также снизилась до 9,3±0,3 пг/мл. При стандартной терапии уровень интерлейкина-4 снизился только спустя месяц до 9,1±0,2 пг/мл. Выявленное повышение IL-4, сопоставимо со снижением значений до 14 дня исследуемых провоспалительных цитокинов, т.к. именно их повышенные концентрации и стимулировали (в том числе) активную выработку IL-4. В то же время повышение концентрации IL-4, способствовало снижению концентраций исследуемых провоспалительных цитокинов, т.к. противовоспалительный цитокин подавляет активность макрофагов и синтез данных цитокинов.

Установлено достоверное повышение у больных КПЛ содержание в слюне IgM (0,15±0,01 МЕ/мл), который постепенно увеличивался во всех группах наблюдения вплоть до 14 дня, что свидетельствовало о напряжении противоинфекционной защиты и развитии воспалительного процесса. Последнее подтверждалось снижением в слюне уровня sIgA, особенно в первой и второй когортах до 0,39±0,06 МЕ/мл и 0,37±0,08 МЕ/мл соответственно, хотя данная разница не является статистически достоверной. Только через 2 недели концентрация IgM перестала расти, отмечалась положительная динамика в снижении данного показателя в течение года в среднем в 1,3 раза. Соответственно увеличивалась и концентрация sIgA во всех группах, однако, степень увеличения была разной согласно проводимой терапии, в целом же, увеличение sIgA происходило с 9,3% до 65,1% соответственно группам наблюдения. Обращало внимание, что самый низкий уровень указанных показателей наблюдался у больных КПЛ на фоне применения традиционной терапии.

Динамика содержания IgG в зависимости от проводимой терапии увеличилась в ближайшие сроки наблюдения до 0,027±0,001 МЕ/мл, но в дальнейшем все — так и отмечается достоверное уменьшение данного показателя во всех группах: I группа — 0,014±0,001 МЕ/мл; II

группа – $0,012 \pm 0,001$ МЕ/мл; III группа и IV группа – $0,010 \pm 0,001$ МЕ/мл.

Таким образом, показанные механизмы действия L-аргинина в составе аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль) на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лечения, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий между I-ой и II-ой испытуемых групп. Тизоль способствует точной доставке L-аргинина в неизменном виде в очаг воспаления. Далее под действием NO-синтазы происходит синтез NO из L-аргинина. Промежуточным первичным продуктом при превращении L-аргинина является N-гидрокси-L-аргинин. Далее N-гидрокси-L-аргинин под воздействием супероксиданиона продолжает метаболизироваться, генерируя при этом оксид азота. При этом, основным индуктором индуцибельной NO-синтазы (iNOS) является $IFN\gamma$, а активатором — тетрагидроптерин, который, в свою очередь, активируется $TNF\alpha$. Оптимальное условие индукции iNOS — сочетанное действие $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$. В то же время увеличение концентрации L- аргинина в тканях способствует увеличению концентрации NO-синтазы, которая помимо того что обеспечивает синтез NO, также контролирует биосинтез интерлейкинов IL-4, IL-11, IL-13, которые относятся к ингибиторам воспалительной реакции.

Показанные механизмы действия PRP - терапии на воспалительный процесс характеризуют лучший лечебный эффект, по сравнению с традиционными формами лекарственных средств, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий в сравнении с 1-ой испытуемой группой. По сравнению со второй группой сравнения ближайшие результаты иммунологического исследования уступают группе, в схему лечения которой включены аппликации Тизоля с L – аргинином, но в отдаленные сроки исследования доказано преимущество инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

Комбинированный же метод лечения КПЛ оказался наиболее эффективным. В данном методе сочетанные препараты потенцируют действие друг друга. За счет включения аппликаций Тизоля с L – аргинином отмечена положительная динамика в сроки 1-14 дней, отдаленные результаты доказывают долговременный и отсроченный эффект тромбоцитарной аутоплазмы. Отмечено, что PRP – терапия восстанавливает метаболические процессы, повышает иммунную резистентность организма. Полученные иммунологические данные подтверждают клиническую эффективность комбинированного метода лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ.

По данным морфометрического исследования раневого дефекта в полости рта на фоне лечения во всех группах осложнений получено не было, побочных эффектов не выявлено, во всех группах получен положительный результат, однако, динамика заживления раны была разной в зависимости от типа проводимой терапии. Так, более интенсивное уменьшение отека наблюдалось в четвертой группе собак, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения (инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином). На 3 день наблюдения балльные показатели отека в IV группе составили $1,5 \pm 0,09$ баллов, что в 1,8 раза меньше относительно I группы ($2,7 \pm 0,08$ баллов); в 1,5 раза меньше по сравнению со II группой (аппликации Тизоля с L – аргинином) и в 1,4 раза меньше относительно III группы. Данная разница была статистически достоверной ($p < 0,05$). Достоверная разница также получена при определении данного показателя и во второй и третьей группах относительно группы, где применялось традиционное лечение ($p < 0,05$). Между второй и третьей группами разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Спустя неделю от начала эксперимента в первых трех группах наблюдался незначительный отек: I группа – $1,8 \pm 0,13$ балла; II – $1,3 \pm 0,07$ балла; III группа – $1,1 \pm 0,11$ баллов. В четвертой группе отек составил $0,3 \pm 0,08$ баллов, что свидетельствует практически об его отсутствии в полости рта собак.

Различия между группами сравнения относительно IV группы были также статистически достоверны ($p<0,01$), таким образом, можно отметить, что при применении комбинированного метода лечения в терапии раневого процесса определяется четкая тенденция к более выраженному уменьшению отека на фоне проводимой терапии. На 14 день эксперимента у всех собак со всех четырех сторон в полости рта признаки отека не наблюдались.

Также получена достоверная разница при оценке гиперемии в полости рта. Так, на 3 день наблюдения гиперемия в группе, где применяли традиционное лечение, составила $2,53\pm 0,19$ балла, что на 10% выше относительно второй и третьей групп ($2,3\pm 0,05$ балла, при $p>0,05$) и на 58% достоверно выше относительно группы, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином ($1,6\pm 0,09$ баллов, $p<0,05$).

На 7 день наблюдения во всех группах признаки гиперемии уменьшились. Наблюдалась достоверная разница в 4 когорте относительно предыдущих групп сравнения ($p<0,05$). Так, гиперемия в IV группе составила $0,5\pm 0,09$ балла, что является достоверно ниже в 3 раза относительно первой группы ($1,5\pm 0,09$ баллов), в 2,6 раза ниже относительно группы, где в схему лечения раневого дефекта включены аппликации Тизоля с L – аргинином, в 2,4 раза меньше относительно третьей группы. Между первой, второй и третьей группами достоверной разницы при оценке балльных показателей гиперемии полости рта получено не было ($p>0,05$). На 14 день признаки гиперемии в полости рта собак отсутствовали.

На 3 день во всех группах произошло достоверное уменьшение диаметра раневого дефекта, однако, в группе, где применялся комбинированный метод лечения, диаметр составил $4,6\pm 0,12$ мм, что было достоверно ниже на 34,7% относительно первой группы, в которой аналогичный показатель равнялся $6,2\pm 0,18$ мм; на 13% достоверно меньше относительно II группы ($5,2\pm 0,14$ мм), на 15% достоверно меньше, относительно группы, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы ($5,3\pm 0,15$ мм). Следует отметить достоверно полученную разницу во второй и третьей группах относительно первой ($p<0,05$). Площадь раневого дефекта также достоверно уменьшилась во всех группах относительно первоначально полученных данных. Особо необходимо подчеркнуть, что в первых трех группах характер регенерации слизистой полости рта соответствует II степени регенерации, а в группе, где применяли комбинированный метод лечения, интенсивность репаративных процессов протекала более эффективно, о чем свидетельствует III степень регенераторного потенциала.

Спустя неделю динамического наблюдения и лечения собак площадь раневого дефекта достоверно уменьшилась во всех группах, однако, в четвертой группе послеоперационная рана визуально не обнаруживалась, площадь раны составила $0,8 \text{ мм}^2$. В группе, где применяли традиционное лечение площадь раневого дефекта составила $8,7 \text{ мм}^2$, что в 2,4 раза достоверно выше относительно второй группы наблюдения ($3,59 \text{ мм}^2$) и в 3,3 раза выше относительно третьей когорты ($2,57 \text{ мм}^2$), при $p<0,05$.

Спустя 14 дней во всех группах отмечалось полное исчезновение раневого дефекта, отсутствие признаков воспаления, наблюдалась полная регенерация слизистой оболочки полости рта собак.

Применение аппликаций Тизоля с L – аргинином более быстро купирует воспаление по сравнению с традиционной терапией, о чем свидетельствует достоверно полученная разница при определении количественных критериев. Между данной группой и группой, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, достоверной разницы в результатах получено не было, что доказывает превосходство данных двух методов по сравнению с традиционной терапией и эффективность обеих методик с целью усиления регенерации слизистой оболочки полости рта.

Несмотря на то, что спустя 2 недели у всех собак в полости рта отмечается полная регенерация соединительной ткани, прослеживается тенденция к более выраженной эпителизации и в более ранние сроки в группе, где применяли комбинированный метод лечения, о чем свидетельствует достоверно полученная разница на всех сроках наблюдения по результатам ведения эксперимента. Можно предположить, что применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином более эффективно влияет на процессы и характер заживления по сравнению с другими методами лечения.

Морфологическое исследование динамики регенераторного процесса в области раневой поверхности на слизистой оболочке полости рта на верхней и нижней челюстях справа и слева размером 1х1 см в области 1 премоляра в преддверии полости рта у экспериментальных животных было проведено на основе биоптатов, полученных на 3 – и, 7 – е и 14 – е сутки после начала проведения местной медикаментозной терапии, с участка раневой поверхности, созданной ранее экспериментально.

При сравнении морфологической картины биоптатов исследуемой ткани доказано, что при моделировании раневого процесса в ротовой полости собак морфометрические показатели были идентичны и свидетельствовали об активном воспалении с лимфоидно-клеточной инфильтрацией и образованием воспалительно-клеточных инфильтратов в подлежащей области. При определении достоверных различий в полуколичественных показателях на момент начала лечения получено не было. На 3 – и сутки после начала лечения и моделирования раневого процесса были выявлены качественные и количественные различия: отмечался отек разной степени выраженности, наличие кровоточивости и некротических изменений. При определении морфометрических параметров: площади воспалительного инфильтрата, площади грануляционной и соединительной ткани, объемной доли кровеносных сосудов также получены достоверно различные результаты между сравниваемыми группами. Было отмечено, что интенсивность морфометрических показателей в области раневого процесса имела различия при применении разных методов медикаментозного лечения.

Гистологическое исследование препаратов слизистой оболочки, полученных в результате эксперимента, объективно свидетельствовало о структурно-морфологических различиях экспериментально созданной модели раневой поверхности в зависимости от типа проводимой терапии. В биоптатах слизистой оболочки, заживающих с применением традиционных методов лечения в ранние сроки после операции доминировали процессы острого воспаления, отмечался умеренно выраженный отек, некротические изменения умеренного характера. Площадь воспалительного инфильтрата на 3-и сутки составляла $55,3 \pm 2,5\%$ и сохранялось до 7 дня $23,4 \pm 1,4\%$. Признаки развития грануляционной ткани отсутствовали. Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,52 \pm 0,33\%$. В субэпителиальной области отмечалась лимфогистиоцитарное скопление клеточных элементов. В сравнении с гистологическими препаратами слизистой оболочки, взятыми для исследования сверху справа (II группа – аппликации Тизоля с L – аргинином) явления некротических изменений и воспаления также присутствовали. Площадь воспалительного инфильтрата достоверно не отличалась от I группы и составила $47,3 \pm 1,8\%$. Признаков развития грануляционной, а тем более соединительной ткани не отмечалось. Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,28 \pm 0,28\%$, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя в первой группе ($p > 0,05$). Морфометрический анализ биоптатов, полученных сверху слева (III группа – инъекции тромбоцитарной аутоплазмы), также не показал достоверных различий относительно первой и второй групп ($p > 0,05$). Площадь воспалительного инфильтрата равнялась $53,4 \pm 2,1\%$, объемная доля кровеносных сосудов составила $9,41 \pm 0,32\%$. Признаки развития новой грануляционной ткани отсутствовали. Полуколичественные данные показали

наличие умеренного воспаления, умеренно выраженного отека и некротических изменений. На данном сроке наблюдения у собак слева снизу (IV группа) в области раневой поверхности при осмотре слизистой оболочки отмечалось покраснение поверхности и отек мягких тканей. При оценке гистологической картины слизистой оболочки на 3-и сутки отмечалась, умеренная нейтрофильная и лимфогистиоцитарная инфильтрация, полнокровие. Площадь воспалительного инфильтрата достоверно отличалась относительно I и III групп и равнялась $45,4 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,11 \pm 0,25\%$, разница между группами сравнения была недостоверной ($p > 0,05$).

На 7 день лечения в биоптатах качественные и количественные отличия между группами и относительно 3 дня наблюдения сохранялись в зависимости от проводимого лечения. Во всех группах явления воспаления, отека уменьшались. Выраженность некротических изменений также снижалась. Морфометрически отмечалось наличие грануляционной и соединительной ткани, уменьшение площади воспалительного инфильтрата, увеличение количества новообразованных сосудов. Так, площадь воспалительного инфильтрата в первой группе уменьшилась в 2,4 раза относительно 3 –х дневного показателя и составила $23,4 \pm 1,4\%$. Аналогичный показатель во второй группе достоверно отличался от первой группы и составил $16,3 \pm 1,2\%$, что на 43,5% меньше ($p < 0,05$). При заживлении раневого процесса в III и IV группе площадь воспалительного инфильтрата составила $18,5 \pm 1,0\%$ и $12,4 \pm 1,1\%$. В IV группе данный показатель был достоверно меньше аналогичного показателя в I, II и III группах ($p < 0,05$).

Спустя две недели площадь воспалительного инфильтрата во всех группах сравнения равнялась нулю, что свидетельствовало об отсутствии явлений воспаления, отека, некротических изменений в полости рта. В полости рта активными темпами происходила репаративная регенерация соединительной ткани. Площадь грануляционной и соединительной ткани в препаратах слизистой оболочки, заживающей при применении традиционного метода лечения, составила на 7 сутки $23,5 \pm 1,2\%$ и $12,3 \pm 1,1\%$, а на 14-ые сутки $15 \pm 1,2\%$ и $25,2 \pm 1,1\%$ соответственно. Площадь грануляционной и соединительной ткани в препаратах слизистой на фоне применения аппликаций Тизоля с L - аргинином на 7 сутки составил $26,6 \pm 0,92\%$ и $14,2 \pm 1,1\%$, а на 14-ые сутки $15,8 \pm 1,1\%$ и $25,1 \pm 1,2\%$. Аналогичный показатель в биоптатах, полученных слева сверху (PRP – терапия), показал, $21,2 \pm 0,81\%$ площадь грануляционной ткани и $19,8 \pm 1,2\%$ - площадь соединительной ткани на седьмые сутки, и $12,3 \pm 0,9\%$ и $28,4 \pm 1,1\%$ на 14-е сутки соответственно. В IV группе, в которой в качестве медикаментозной терапии применялся комбинированный метод лечения – сочетание инъекций тромбоцитарной аутоплазмы с лекарственной композицией Тизоль с L – аргинином, площадь грануляционной и соединительной ткани составила $25 \pm 1,2\%$ и $15,6 \pm 1,3\%$ спустя 7 дней и $10,4 \pm 1,25$ и $35 \pm 1,2\%$ соответственно на 14-е сутки.

Исходя из полученных данных, можно сказать, что уменьшение площади грануляционной ткани и увеличение площади соединительной ткани активнее происходило на тех участках слизистой, которая заживала на фоне комбинированного метода лечения. Так, площадь соединительной ткани в данной группе составила $35 \pm 1,2\%$, что было достоверно выше на 39,9% относительно первой группы, на 39,4% относительно второй и на 23,2% третьей групп наблюдения (при $p < 0,05$).

Кроме того, в препаратах слизистой внизу слева было выявлено большое количество новообразованных тонкостенных сосудов, присутствующих в структуре грануляционной ткани. Так, объемная доля кровеносных сосудов в IV группе достоверно увеличилась относительно 3 дня ($p < 0,05$) и составила $15,62 \pm 0,18\%$ через неделю и $24,1 \pm 0,24\%$ спустя 2 недели. То есть, отмечена положительная тенденция в процессах ангиогенеза. В группе, где применялись только инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, объемная доля кровеносных сосудов также достоверно изменилась и

составила $14,13 \pm 0,85\%$ через 7 дней и $23,4 \pm 0,43\%$ спустя 14 дней. Разница между данным показателем в III и IV группе была недостоверной ($p > 0,05$). Однако, в группе, где применялось традиционное лечение и в группе, где применялись аппликации Тизоля с L – аргинином, объемная доля кровеносных сосудов практически не изменилась на всем этапе наблюдения и составила $10,31 \pm 0,89\%$ спустя 7 дней и $9,5 \pm 0,45\%$ спустя 14 дней – в I группе и $11,52 \pm 0,67\%$ спустя 7 дней и $13,27 \pm 0,35\%$ через 14 дней наблюдения, что было достоверно ниже относительно III и IV групп ($p > 0,05$) (рис. 5).

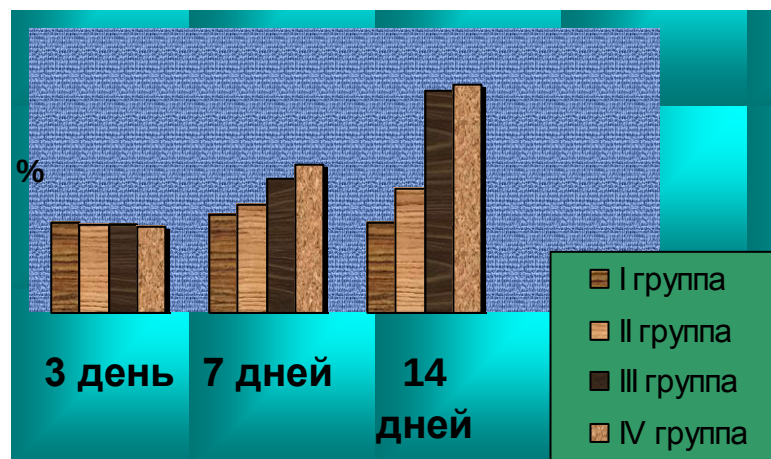


Рисунок 5. Объемная доля кровеносных сосудов на каждом этапе наблюдения

Такое обогащенное сосудами строение новой грануляционной ткани, а в дальнейшем, соединительной способствует улучшению микроциркуляции.

При оценке динамики заживления раневой поверхности наличие осложнений не выявлено ни в одной группе. Достаточно быстрое купирование воспалительного процесса в полости рта можно объяснить тем, что при традиционном медикаментозном лечении использовались лекарственные средства противовоспалительного действия. Применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы способствовало оптимизации течения регенераторного потенциала и улучшению механизмов регенерации, чем в первой группе, но уступало по своему клиническому эффекту относительно IV группы, о чем свидетельствует достоверная разница в показателе при определении площади грануляционной и соединительной ткани на разных этапах наблюдения ($p > 0,05$). Однако, подтверждена способность тромбоцитарной аутоплазмы стимулировать процессы неогенеза, о чем свидетельствует достоверное повышение объемной доли кровеносных сосудов, относительно первой и второй групп сравнения.

Отсутствие осложнений некротического и воспалительного характера в IV группе (комбинированный метод лечения), с нашей точки зрения, обусловлено тем, что лекарственная композиция Тизоля с L-аргинином препятствует развитию инфекции и является барьером для ее проникновения, обладает трансканевой проводимостью, не вызывает иммунных реакций и не травмирует грануляционную ткань, обладает противоотечным действием, улучшающим трофику и регенерацию тканей. При применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы происходит активирование сроков регенерации слизистой оболочки раневой поверхности, что, несомненно, способствует уменьшению полученного дефекта, за счет интенсивного формирования новой соединительной ткани, состоящей из пучков коллагеновых волокон с расположенными среди них немногочисленными клетками и сосудами. Таким образом, применение комбинированного метода лечения (аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в комбинации с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы) для лечения раневой поверхности на слизистой оболочке полости рта положительно влияет на динамику клинического процесса: ускоряет

регенерацию слизистой оболочки, предотвращает развитие осложнений и побочных явлений, способствует уменьшению количества воспалительных явлений и некротических изменений полученной раны. В результате чего происходит более интенсивное формирование стойкой грануляционной, а, впоследствии, и соединительной ткани.

Наибольшие изменения значений показателей характерны для традиционного метода лечения. В ближайшие сроки наблюдения и лечения практически все значения морфометрических показателей достоверно ($p < 0,05$) увеличены по отношению к IV группе исследования. Полученные данные согласуются с данными клинического исследования, где наибольший процент ухудшений клинической ситуации в полости рта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдался у пациентов при применении традиционного метода лечения эрозивно-язвенных поражений.

Динамика морфологических показателей при использовании лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином полностью соответствовала клиническим данным: более интенсивное купирование признаков воспаления и усиление регенерации относительно группы, где применялось традиционное лечение, но более замедленная репаративная регенерация по сравнению с III и IV группами наблюдения.

Динамика показателей регенерации в группе, где применяли PRP – терапию, идентична клинической ситуации в полости рта. Данный метод лечения имеет преимущества относительно первой и второй групп исследования, но уступает по сравнению с методикой лечения КПЛ комбинированным методом.

Таким образом, в настоящем исследовании показана взаимосвязь между клиническими и морфологическими данными при лечении воспалительно-деструктивных поражений в полости рта. Клинические данные были подтверждены и согласуются с морфологическими данными. При этом проведенное морфологическое исследование показало, что в качестве способа для стимуляции репаративной регенерации в полости рта, ускорения заживления предпочтение следует отдавать комбинированному методу лечения – инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином.

Следовательно, понимание структурных изменений соединительной ткани при прямом взаимодействии с тем или иным способом лечения позволяет не только констатировать воспалительно – деструктивные изменения, но и использовать их для решения прогностических задач в практической терапевтической стоматологии.

ВЫВОДЫ

1. Результаты ретроспективного анализа, проведенного на основании изучения историй болезни пациентов, обратившихся по поводу заболеваний СОПР в стоматологические поликлиники города Волгограда, свидетельствуют, что распространенность КПЛ среди других заболеваний полости рта составляет 29,4%. При этом из всех форм КПЛ на долю эрозивно-язвенной формы приходится 41,5% случаев.
2. Высокая частота обострений эрозивно-язвенной формы КПЛ ($4,9 \pm 0,8$ раз в год) и перманентный характер течения заболевания свидетельствует о низкой эффективности общепринятых методов лечения и отсутствии единого подхода к терапии.
3. При комбинированном использовании лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином и тромбоцитарной плазмы процесс регенерации слизистой оболочки у пациентов с КПЛ проходит более интенсивнее, о чем свидетельствует достоверное уменьшение площади эрозивно-язвенных поражений на 7 сутки лечения в 2,1 раза относительно традиционной схемы лечения, в 1,2 раза по сравнению с аппликациями лекарственной композицией и в 1,6 раза относительно группы, где применяли PRP – терапию, а эпителизация эрозивных поражений завершалась на 4 дня раньше по сравнению с традиционными схемами лечения.
4. Эффективность разработанного способа подтверждается морфометрической картиной достоверного уменьшения площади раневого дефекта на 3 сутки эксперимента на 82,2% относительно традиционного лечения, на 27,8% по сравнению с группой, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином и на 33,1% относительно группы, в схему лечения которых включена PRP – терапия
5. Анализ морфологической картины показал достоверное уменьшение площади воспалительного инфильтрата, увеличением объемной доли кровеносных сосудов, снижением выраженности качественных критериев (воспаление, отек, некротические изменения) на 3 день эксперимента на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L- аргинином.
6. Проведенное ЛДФ - исследование функционального состояния системы микроциркуляции СОПР пациентов, больных эрозивно-язвенной формой КПЛ, позволило установить, что одним из инициирующих факторов, запускающих патологический процесс в слизистой полости рта, является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока за счет развития эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением амплитуды низкочастотных колебаний, уменьшением скорости локального кровотока и вазомоторной активности сосудов.
7. Включение в комплексную патогенетическую терапию препаратов Вазотона и Тизоля с L – аргинином позволило снизить выраженность функциональных проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с КПЛ.
8. Концентрация провоспалительных цитокинов в смешанной слюне пациентов с ЭЯФ КПЛ во всех группах наблюдения достоверно снижалась с 7 дня наблюдения, однако, положительная динамика иммунологических показателей была достоверно выше при комбинированном методе лечения по сравнению с другими схемами терапии.
9. Комплексное обследование пациентов, проведенное через год после лечения, показало, что продолжительность ремиссии в группе пациентов, где использовали комбинированный метод лечения КПЛ на $5,8 \pm 0,1$ месяцев была дольше, чем в группе больных, у которых применялась традиционная схема терапии.

10. При проведении традиционной схемы лечения у пациентов с КПЛ регистрировалась стабилизация процесса у 10% больных, что на 16,6% меньше относительно больных II группы, на 46,7% меньше относительно третьей группы и на 80% меньше относительно группы, в схему лечения которых включен комбинированный способ.
11. На основании анализа экспериментальных, клинико-лабораторных данных обоснована эффективность и разработан алгоритм комплексного лечения больных КПЛ с применением инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L- аргинином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное обследование необходимо включать лазерную доплеровскую флоуметрию с целью ранней диагностики микроциркуляторных нарушений, с целью коррекции медикаментозной терапии на фоне изменения параметров базального кровотока и амплитудно-частотного спектра (приложение 1).
2. С целью улучшения репаративной регенерации разработанную лекарственную композицию Тизоль с L - аргинином рекомендуется наносить тонким слоем на пораженную слизистую оболочку полости рта после каждого приема пищи, чистки зубов утром и вечером. В зависимости от тяжести клинической ситуации возможно использование двойной дозы средства.
3. Для повышения эффективности лечения пациентов с КПЛ и обеспечения пролонгированного трофического и регенераторного потенциала СОПР рекомендуется назначение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином (приложение 2).
4. Тромбоцитарная аутоплазма вводится в область пораженного участка СОПР не менее 3 раз на один курс лечения с интервалом 7-10 дней между инъекциями.
5. Для улучшения капиллярного кровотока СОПР у пациентов с КПЛ рекомендуется включать в комплексную терапию эндотелиопротекторы.
6. Мониторинг базального кровотока СОПР и показателей местного иммунитета является объективным методом исследования клинического состояния и может быть использован в качестве контроля эффективности патогенетической терапии больным КПЛ.

Список опубликованных работ по теме диссертационного исследования

1. Македонова Ю. А. Эффективность применения аутогемотерапии при лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта / Македонова Ю.А., Мартынова Н.Ш., Фирсова И.В., Поройский С.В., Михальченко В.Ф. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22438> (дата обращения: 29.10.2015).
2. Македонова Ю. А. Экспериментальная модель для исследования влияния метода комбинированного плазмолифтинга на слизистую оболочку полости рта./ Фирсова И.В., Воробьев А.А., Македонова Ю.А., Журавлева М.В, Мокрова Е.А.// **Пародонтология.** - №3 (76). – 2015. – с.28-33.
3. Македонова Ю. А.. Применение PRP-терапии в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта /Мартынова Н.Ш., Македонова Ю.А., Михальченко В.Ф., Фирсова И.В., Михальченко Д.В.//**Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22439> (дата обращения: 29.10.2015).
4. Македонова Ю. А. Клиническое изучение динамики репаративных процессов слизистой оболочки полости рта при применении тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении больных красным плоским лишаем /Фирсова И.В., Македонова Ю.А., Мартынова Н.Ш., Михальченко В.Ф., Поройский С.В. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22645> (дата обращения: 06.11.2015).

5. Makedonova Iu.A. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy/ Firsova I.V., Makedonova Iu.A., Mikhilchenko D.V., Poroiskii S.V., Sirak S.V. // **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.** - 2015. - Vol. 6(6) - P. 1711-1716.
6. Makedonova Iu.A. Justification of the Effectiveness of PlasmoliftingTM Procedure in Treatment of Patients with Erosive and Ulcerative Lesions of the Oral Cavity /Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Temkin E.S., Poroiski S.V. and Mikhilchenko D.V. // **Research Journal of Medical Sciences.** – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 64-68.
<http://medwelljournals.com/abstract/?doi=rjmsci.2016.64.68>
7. Македонова Ю.А. Современный взгляд на лечение эрозивно - язвенных поражений полости рта. /Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Александрина Е.С. //В сборнике: наука третьего тысячелетия Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: Сукиасян Асатур Альбертович. Уфа, 2016. С. 118-120.
8. Македонова Ю.А. Влияние аутогемотерапии на репаративные процессы в полости рта в сборнике: научные исследования и разработки в эпоху глобализации /Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Медведева С.Н.// Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: Сукиасян Асатур Альбертович. Уфа, 2016. С. 126-129.
9. Makedonova Iu. A. Studying Clinical And Pathomorphological Changes In Gingival Tissues When Applying Platelet-Rich Autoplasma Regenerative Method. /Makedonova Iu. A. Firsova, I. V., Mikhilchenko D. V., Poroiskii S. V., Koshel I. V., and Trigolos N. N. // **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.** – 2016. – Vol. 7(4). – P. 2661-2666
10. Македонова Ю.А. Эффективность рпр-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Фирсова И.В., Поройский С.В., Македонова Ю.А., Питерская Н.В., Михальченко В.Ф. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** 2016. - № 1 (57). - С. 105-108.
11. Македонова Ю.А. Немедикаментозные методы лечения эрозивно-язвенных поражений полости рта (обзорная статья) /Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Афанасьева О. Ю., Федотова Ю. М. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. - №1. – с.8-10.
12. Македонова Ю.А. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Федотова Ю.М., Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24325> (дата обращения: 11.04.2016).
13. Македонова Ю.А. Современные методы лечения в геронтостоматологии /Павлова Адамович А.Г., Адамович Е.И., Македонова Ю.А. // В сборнике: Современные концепции развития науки. Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: Сукиасян Асатур Альбертович. Уфа, 2016. С. 123-125.
14. Македонова Ю.А. Современные методы диагностики в геронтостоматологии /Адамович Е.И., Македонова Ю.А., Павлова - Адамович А.Г.// Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: Сукиасян Асатур Альбертович. Уфа, 2016. С. 150-152.
15. Македонова Ю.А. Обоснование новых методов диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта /Адамович Е.И., Македонова Ю.А., Марымова Е.Б., Павлова - Адамович А.Г.// **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24123>
16. Македонова Ю.А. Анализ показателей капиллярного кровотока у больных красным плоским лишаем слизистой полости рта /Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Поройский С.В., Михальченко Д.В. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** 2016. - № 1 (57). - С. 65-67.

17. Македонова Ю.А. Особенности микроциркуляции полости рта при воспалительно – деструктивных заболеваниях /Михальченко Д. В., Македонова Ю. А., Поройский С. В., Фирсова И. В. // **Кубанский научный медицинский вестник**. - 2016. - № 4. - С. 85-89.
18. Македонова Ю.А. Современная концепция в лечении эрозивно - язвенных поражений в полости рта /Македонова Ю.А., Медведева С.Н., Чаплиева Е.М. //Сборник статей Международной научно - практической конференции. Ответственный редактор: Сукиасян Асатур Альбертович. Уфа, 2016. С. 123-125.
19. Македонова Ю.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях слизистой полости рта /Македонова Ю. А., Поройский С. В., Фирсова И. В., Федотова Ю. М. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. - №1. – с.51-54.
20. Македонова Ю.А. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта /Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Федотова Ю.М., Триголос Н.Н. // **Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке**. - 2016. - Т. 18. - № 2. С. - 80-83.
21. Македонова Ю.А. Применение тромбоцитарной аутоплазмы в терапевтической стоматологии /Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Журавлева М.В., Чаплиева Е.М., Марымова Е.Б. // **Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке**. - 2016. - Т. 18. - № 2. - С. 251-254.
22. Македонова Ю.А. Эффективность стоматологического лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта /Македонова Ю. А., Федотова Ю. М., Фирсова И. В., Поройский С. В. // **Пародонтология**. - 2016. - Т. 21. - № 2 (79). - С. 61-64.
23. Македонова Ю.А. Диагностика микроциркуляции при воспалительных заболеваниях полости рта /Фирсова И. В., Македонова Ю. А., Питерская Н. В., Мулина А. А. // **Вестник ВолгГМУ**. 2016. - № 2 (58). - С. 115-118
24. Македонова Ю.А. Оценка микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой полости рта методом тромбоцитарной аутоплазмы /Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В.// **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. - 2016. - № 3 (59). - С. 88-92.
25. Македонова Ю.А. Клиническое исследование эффективности местной медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях полости рта /Федотова Ю.М., Фирсова И.В., Македонова Ю.А. // Стоматология славянских государств Сборник трудов IX международной научно-практической конференции, посвящённой 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. - 2016. – с. 427-431
26. Македонова Ю.А. Обоснование выбора метода профилактики болезней пародонта /Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В.// **Стоматология**. 2016. Т. 95. № 6-2. С. 35-36.
27. Македонова Ю. А. Изучение эффективности применения PRP - терапии в стоматологии // **Стоматология**. - 2016. - №3. - с.70-71
28. Македонова Ю.А. Изучение эффективности аутогемотерапии в лечении воспалительных заболеваний пародонта /Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Поройский С. В., Мажаренко В. А. // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2016. – Т.11. - №4. – с. 588-589.
29. Македонова Ю.А. Сравнительный анализ клинической эффективности современных методов лечения заболеваний слизистой полости рта /Федотова Ю.М., Фирсова И.В., Македонова Ю.А. // **Лекарственный вестник**. - 2016. - Т. 10. - № 4 (64). - С. 11-15.
30. Македонова Ю.А. Клинический анализ применения медикаментозной терапии при лечении заболеваний слизистой полости рта /Фирсова И. В., Поройский С. В., Македонова Ю. А., Марымова Е. Б. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. - №4. – с.38 - 42
31. Makedonova Iu.A. Assessment of oral microcirculation in the treatment of inflammatorydestructive diseases with Plasmolifting™ technology International Journal of Pharmacy & Technology /Makedonova Iu.A., Firsova I.V. // **IJPT**. - Dec-2016. - Vol. 8. Issue No.4. – P.| 26671-26678

32. Македонова Ю.А. Изучение эффективности лекарственной композиции для лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта /Поройский С.В., Македонова Ю.А., Фирсова И.В.// **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. - № 3 (63). - С. 84-88.**
33. Македонова Ю.А. Оценка параметров базального кровотока слизистой полости рта у пациентов с красным плоским лишаем на фоне местного медикаментозного лечения /Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Поройский С. В. // **Пародонтология. – 2017. - №1 (82). – с. 41-45.**
34. Македонова Ю.А. Анализ эффективности применения тромбоцитарной аутоплазмы при лечении патологии пародонта /Македонова Ю.А., Адамович Е.И., Марымова Е.Б., Павлова - Адамович А.Г. // **Успехи современной науки и образования. 2017. - Т. 6. - № 2. - С. 118-120.**
35. Македонова Ю.А. Оценка эффективности немедикаментозных методов лечения в стоматологии /Павлова - Адамович А.Г., Адамович Е.И., Македонова Ю.А.// В сборнике: Научные исследования и разработки в эпоху глобализации // Сборник статей Международной научно-практической конференции. Уфа, 2017. С. 200-202.
36. Македонова Ю.А. Изучение эффективности методики «Plasmolifting» в пародонтологии /Марымова Е.Б., Адамович Е.И., Македонова Ю.А.// Сборник статей международной научно-практической конференции : в 4 ч.. 2017. С. 172-176.
37. Македонова Ю.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в стоматологии /Адамович Е.И., Марымова Е.Б., Македонова Ю.А. // Сборник статей международной научно-практической конференции: в 2 частях. 2017. С. 173-177.
38. Македонова Ю. А. / Экспериментальное изучение эффективности PRP – терапии при лечении заболеваний полости рта /Македонова Ю. А. , Адамович Е. И., Марымова Е. Б. // **Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Vol. 19, №7. – с. 48-51**
39. Македонова Ю. А. Динамика функционального состояния микроциркуляции при воспалительно – деструктивных заболеваниях полости рта на фоне местного лечения / Фирсова И. В., Поройская А. В., Македонова Ю. А., Триголос Н. Н. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 2 (62). - С. 30-34.**
40. Македонова Ю. А. Оптимизация местной терапии больных красным плоским лишаем слизистой полости рта /Македонова Ю. А., Поройская А. В., Фирсова И. В., Поройский С. В. // **Пародонтология. -2017. - №4 (85). – с. 30-34.**
41. Македонова Ю. А. Сравнительный анализ биоритмологических составляющих ЛДФ – граммы на фоне местного медикаментозного лечения больных красным плоским лишаем слизистой полости рта/ Фирсова И. В., Македонова Ю. А., Поройская А. В., Марымова Е. Б.// **Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. - №2. – с.34-39.**
42. Македонова Ю. А. Клиническое исследование эффективности местной медикаментозной терапии при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая /Федотова Ю. М., Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Поройский С. В. // Стоматология – Наука и практика, перспективы развития. Материалы юбилейной НПК, посвященный 55-летию стоматологического факультета ВолГМУ. – 2017. – с.310-316.
43. Македонова Ю. А. Инъекционные методы лечения в терапевтической стоматологии /Поройский С. В., Фирсова И. В., Македонова Ю. А., Федотова Ю. М. // Стоматология – наука и практика, перспективы развития. Материалы юбилейной НПК, посвященный 55-летию стоматологического факультета ВолГМУ. – 2017. – с.268-272.
44. Македонова Ю. А. Анализ частоты встречаемости и эффективности лечения пациентов с красным плоским лишаем в стоматологических поликлиниках города Волгограда/ Юсова А.С., Македонова Ю.А., Марымова Е.Б. // В сборнике: актуальные проблемы современной когнитивной науки сборник статей Международной научно-практической конференции. 2018. С. 191-195.

45. Македонова Ю. А. Динамика иммунологических показателей ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем /Юсова А.С., Македонова Ю.А., Поройская А.В.// В сборнике: научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники сборник статей Международной научно-практической конференции. 2018. С. 232-236
46. Македонова Ю. А. Динамика цитокинового профиля у больных красным плоским лишаем в полости рта /Позднякова Е.А., Македонова Ю.А., Фирсова И.В.//В сборнике: инструменты и механизмы современного инновационного развития сборник статей Международной научно-практической конференции. . Уфа, 2018. С. 159-163.
47. Македонова Ю. А. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой полости рта /Поройский С. В., Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Триголос Н. Н. // **Вестник ВолгГМУ. – 2018. - №1. – с.97-101.**
48. Македонова Ю. А. Оптимизация местной медикаментозной терапии больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой полости рта / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, Д. В. Михальченко, С. В. Поройский, А. В. Юркевич // **Клиническая стоматология. – 2018. - №2. – с.14 – 18.**
49. Македонова Ю. А. Иммунологические показатели ротовой жидкости больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая в полости рта на фоне комбинированного метода лечения / Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова, А. В. Поройская, Е. Б. Марымова// Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. - №1. – с.25-29.

Патенты

1. Македонова Ю. А. Способ лечения красного плоского лишая в полости рта /И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Патент на изобретение № 2640930 от 12.01.2018
2. Македонова Ю. А. Устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю. М. Федотова // Патент на полезную модель №166417 от 28.04.2016
3. Македонова Ю. А. Устройство для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Р. С. Кобелева, Е. В. Кобелев// Патент на полезную модель №162527 от 09.11.2015
4. Македонова Ю. А. Устройство одноразовое для внесения лекарственного вещества в полость рта / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Р. С. Кобелева, Е. В. Кобелев// Патент на полезную модель №166418 от 07.11.2016

Рационализаторские предложения

1. Методика лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта путем включения в комплексную терапию инъекций тромбоцитарной аутоплазмы. - №12. От 07.04.2017 /ВолгГМУ.
2. Методика применения лекарственной композиции в качестве способа стимуляции метаболического потенциала области эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта. - №10 от 07.04.2017 /ВолгГМУ.
3. Комбинированный метод лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта №11 от 07.04.2017/ВолгГМУ.

МАКЕДОНОВА Юлия Алексеевна

«Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта»

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук