

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КИРЖИНОВА

Екатерина Михайловна

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.Г. СИРАК

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Е.В. ЩЕТИНИН

Ставрополь 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (обзор литературы)	10
1.1. Распространенность самостоятельных заболеваний красной каймы губ	10
1.2. Влияние факторов внешней и внутренней среды организма на возникновение и развитие хейлитов	17
1.3. Влияние факторов внешней и внутренней среды организма на возникновение и развитие хейлитов	30
1.4. Резюме	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Клиническая характеристика больных	41
2.2. Определение качественного и количественного состава микрофлоры красной каймы губ	43
2.3. Функциональные методы исследования состояния гемодинамики губ	45
2.4. Изучение антисептических свойств разработанной ранозаживляющей мази	48
2.3. Материал и методы статистической обработки данных	50
ГЛАВА 3. ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ	51
3.1. Изучение состава микроорганизмов при патологии красной каймы губ	51
3.2. Определение чувствительности основных патогенов к широкому спектру противомикробных средств	66
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО СОСТАВА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ МАЗИ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОМПЛЕКС ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ	68
4.1. Разработка оригинального состава ранозаживляющей мази	68
4.2. Микробиологическое обоснование использования разработанной ранозаживляющей мази	72
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ГУБ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРАСНОЙ КАЙМЫ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	76
5.1. Возможность использования неинвазивного анализа показателей кровотока для оценки эффективности проводимой терапии	76
5.2. Оценка эффективности проводимого лечения больных с патологическими процессами красной каймы губ различного генеза	80
ГЛАВА 6. ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХЕЙЛИТАМИ	102

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗРАБОТАННОГО МЕСТНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

**ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:**

- ДС – дуплексное сканирование;
- МИК - минимальная ингибирующая концентрация;
- МБцК - минимальная бактерицидная концентрация;
- МФцК - минимальная фунгицидная концентрация;
- РМ - ранозаживляющая мазь;
- СЗККГ – самостоятельные заболевания красной каймы губ;
- ЦДС - цветовое дуплексное сканирование;
- V<sub>max</sub> - максимальная систолическая скорость кровотока;
- V<sub>min</sub> – минимальная диастолической скорость кровотока;
- ТАМХ - усредненная по времени максимальная скорость кровотока
- P<sub>i</sub> - пульсационный индекс;
- СО - объемная скорость кровотока;
- S/D - sistolo-диастолическое соотношение.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Распространенность отдельных видов хронических, часто рецидивирующих самостоятельных заболеваний красной каймы губ среди различных групп населения колеблется в широких пределах – от 3,9 до 26,4% (Р.И. Залкиев, 1993; А.Л. Машкилейсон, 2003; Г.В. Банченко, 2005; И.М. Рабинович, 2010, 2014). Наиболее распространеными являются воспалительные и деструктивные заболевания: метеорологический, эксфолиативный, актинический хейлит и хронические трещины губ (Г.Т. Резепова, 2003; В.Н. Кулыгина, 2006; А.В. Алимский, 2011; В.В. Чеботарев, 2014; R. Brooke, 2009). Они трудно поддаются традиционной медикаментозной терапии и отличаются склонностью к злокачественному перерождению (Л.Н. Горбатова, 2006; И.В. Фирсова с соавт., 2013; R.S. Rodrs, M. Bekis, 2011). В этой связи вопросы повышения эффективности лечения самостоятельных хейлитов не теряют своей актуальности.

Несмотря на ограниченность поражения, сложный многокомпонентный патогенез воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ до настоящего времени остается не до конца изученным. Снижение неспецифической сопротивляемости организма способствует изменению взаимоотношений макроорганизма с симбионтной флорой, которые приводят к усилению вирулентных свойств условно-патогенной микрофлоры (А.Б. Сумкина, 2005; В.Н. Кулыгина, 2006; C.M. Flaitz, M.J. Hicks, 2010). Поэтому, проблема развития хейлитов может быть обусловлена изменениями качественного и количественного состава микробной флоры красной каймы губ, которые возникают под влиянием двух биоценозов: кожи и ротовой полости.

Кроме этого, нарушения регионарного кровотока и функционального состояния сосудистой системы губ, связанные с постоянным воздействием переменчивых метеорологических факторов, функциональными и органическими поражениями общей сосудистой сети организма, ослаблением тонуса мышц и изменением архитектоники губ, имеют несомненное значение

в развитии воспалительных и деструктивных хейлитов (Е.В. Долгопятова, 2009; И.Ю. Диценко, 2011). При этом известные морфологические исследования мало информативны (Л.И. Урбанович, 2009; M.J. Nevalainen et al., 2007). Поэтому наиболее перспективным направлением в определении патогенетических аспектов заболеваний губ воспалительного и деструктивного характера является изучение гемодинамики губ и степени сохранения или нарушения адаптационных механизмов кровеносных сосудов (Е.Г. Сабанцева, 2005; Л.Н. Горбатова, 2006; В.А. Вышиванюк, 2012).

Недостаточная изученность патогенеза заболеваний красной каймы губ обуславливает невысокую эффективность терапевтических средств, методов лечения и профилактики (П.А. Леус, 1999; Л.М. Лукиных, 2010; С.М. Flaitz, M.J. Hicks, 2009). Актуальность данной проблемы свидетельствует о необходимости разработки патогенетически обоснованных средств и поэтапных методов комплексного лечения, которые бы обеспечивали высокую клиническую эффективность.

Широко применяемые медикаментозные средства в виде растворов, бальзамов, паст, эмульсий не всегда обеспечивают необходимый лечебный эффект ввиду устранения препарата при разговоре и приеме пищи (Е.В. Боровский, Н.Ф. Данилевский, 2003; И.М. Рабинович, 2013; В.В. Чеботарев, 2014). Перспектива решения данной проблемы связана с применением новых препаратов пролонгированного действия, способных обеспечить точную дозировку препарата, поддерживать его лечебную концентрацию в течение требуемого периода времени. Данная научная работа посвящена поиску путей решения вышеперечисленных проблем.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения больных заболеваниями красной каймы губ за счет разработанной местной терапии с учетом особенностей гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ, а также состава выделяемой микрофлоры и уровня ее резистентности к

противомикробным средствам.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ у здоровых лиц, при самостоятельных заболеваниях красной каймы губ в основной и контрольной группах до и после лечения.

2. Оценить состав микроорганизмов, выделяемых при самостоятельных заболеваниях красной каймы губ и изучить уровень ее резистентности к противомикробным средствам.

3. Разработать оригинальный состав и обосновать его использование в виде ранозаживляющей мази для включения в комплекс терапии заболеваний красной каймы губ.

4. Оценить антимикробные свойства разработанной мази при лечении различных форм хейлитов, в патогенезе которых ключевую роль играет микробная флора.

5. С помощью цитологического исследования изучить регенерацию эпителия красной каймы губ под влиянием разработанной местной патогенетической терапии.

6. Оценить эффективность разработанного метода лечения больных с самостоятельными заболеваниями красной каймы губ.

### **Научная новизна полученных результатов**

Впервые с помощью допплерографических методов исследования и холодовой пробы определены критерии оценки гемодинамики и функционального состояния системы кровоснабжения губ у здоровых лиц.

Впервые установлена роль изменения локальной гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ в патогенезе самостоятельных заболеваниях красной каймы губ.

Впервые дана оценка региональной специфике резистентности

микрофлоры, выделяемой при хейлитах, к противомикробным средствам.

Впервые разработана и использована ранозаживляющая мазь в комплексе терапии самостоятельных заболеваний красной каймы губ.

Впервые установлено, что положительная динамика показателей цитологического анализа у больных основной группы с самостоятельными заболеваниями красной каймы губ свидетельствует об эффективности местной патогенетической терапии хейлитов по сравнению с традиционными методами лечения.

### **Практическое значение полученных результатов**

Разработана ранозаживляющая мазь и обосновано ее использование в комплексе терапии самостоятельных заболеваний красной каймы губ (патент РФ на изобретение №2355411; заявка № 2008108770; заявл. 11.03.2008; опубл. 20.05.2009; Бюл. 12 – 8 с.).

Новый подход к лечению и профилактике заболеваний красной каймы губ способствовал повышению терапевтической эффективности и предупреждению рецидивов у 83,5-98% больных.

Результаты функциональных исследований могут быть использованы в практическом здравоохранении в качестве объективных критериев при определении местной адаптационной реакции сосудистого русла губ, а также для объективной оценки эффективности проводимой терапии.

Практическому здравоохранению предложена схема дифференцированного подхода к выбору метода терапии первичных хейлитов, основанная на особенностях гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ, а также состава выделяемой микрофлоры и уровня ее резистентности к противомикробным средствам.

### **Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Влияние состава и свойств микробной флоры на развитие, течение и исходы воспалительных и деструктивных поражений красной каймы губ.

2. Результат лечения самостоятельных заболеваний красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера определяется рациональной местной терапией с учетом состояния локальной гемодинамики и адаптационных возможностей сосудистой системы губ.

3. Выделяемые при различных формах хейлитов микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* сохраняют высокую чувствительность к ципрофлоксации, а грибки *Candida albicans* и *Candida tropicalis* – к клотrimазолу и нистатину.

4. Разработанная ранозаживляющая мазь обладает высокой эффективностью и позволяет сократить сроки лечения самостоятельных заболеваний красной каймы губ.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно выбрано и научно обосновано направление диссертационной работы, сформулирована цель и задачи, определен объем исследования. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы по выбранной проблеме и результатов собственных исследований разработана программа научно-исследовательской работы, организованы клинико-лабораторные, функциональные, микробиологические исследования. Автором самостоятельно выполнены клинические исследования, проведен анализ полученных данных, научное обоснование и интерпретация результатов исследования, подготовка их к публикации.

### **Внедрение результатов исследований**

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, стоматологии детского возраста, патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в

том числе стоматологической поликлинике г. Михайловска, стоматологических отделениях ЦРБ гг. Буденновск и Ипатово Ставропольского края, в частных стоматологических клиниках «Фитодент» и «Полет».

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, выполненных и опубликованных в соавторстве с Сираком С.В., Щетининым Е.В., Демуровой М.К., получен 1 патент РФ на изобретение. Материалы диссертации доложены на XI Научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края «Актуальные проблемы стоматологии», (Ставрополь, 2013), II итоговой научной конференции молодых ученых (Ставрополь, 2014). Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список использованной литературы включает 188 источников, из них 84 отечественных и 104 иностранных автора. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и микро- и фотографиями, содержит 20 таблиц. Диссертационное исследование выполнено на кафедре стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 01206863234.

## ГЛАВА 1. САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (обзор литературы)

### 1.1. Распространенность самостоятельных заболеваний красной каймы губ

Хейлиты представляют собой группу разнообразных по этиологии, патогенезу и клинической картине хронических заболеваний красной каймы губ [25, 94]. В настоящее время принята систематика заболеваний слизистой оболочки полости рта [75], в которой выделена группа самостоятельных заболеваний губ: эксфолиативный хейлит, метеорологический хейлит, актинический хейлит, глангулярный хейлит, хроническая трещина губ и лимфоэдема.

Хейлиты являются довольно частым заболеванием. Эпидемиологическое обследование населения Севера Тюмени [70], показало различную частоту метеорологического хейлита у коренных и приезжих жителей края. При осмотре 1619 человек в возрасте от 6 до 50 лет авторы установили заболевания красной каймы губ у взрослых коренных жителей в 20,0% случаев, у детей - в 20,1%, а у приезжих - соответственно в 22,0 и 33,07% случаев.

При осмотре 1460 жителей Ставропольского края, проведенном профессором В.В. Чеботаревым, различные поражения красной каймы губ наблюдались у 99 (6,8%) человек. Более высокая распространенность хейлита (15,4%), главным образом актинического, отмечена у населения предгорных и горных районов края.

В Карачаево-Черкесской автономной области при осмотре 1511 жителей И.Б. Ламоков [61] выявил актинический хейлит у 562 обследуемых, 63% из них имели хроническую форму заболевания. При обследовании 7075 больных, приехавших на курортное лечение из всех регионов бывшего СССР, частота

актинического хейлита у детей составила  $7,5\pm0,44\%$ , у взрослых –  $8,2\pm1,02\%$  [144].

При обследовании 255 человек старческого возраста хронические трещины угла рта установлены у половины обследованных [91]. У трети больных выявлена связь со снижением высоты прикуса, обусловленной дефектами съемного протезирования. Отмечается, что у мужчин данное заболевание встречалось в 2 раза чаще, чем у женщин.

Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта среди обследованных лиц пожилого возраста (338 человек), по данным M.J. Neva-lainen и соавт. [124], составила 38%, 7% из них имели хронические трещины угла рта. Авторы установили, что женщины страдали хроническими трещинами угла рта чаще, чем мужчины.

Среди обследованных 147 пожилых людей заболевания слизистой оболочки выявлены у 80 (54,4%), 25% из них имели хронические трещины угла рта [11]. По данным R.G. Nair и соавт. [112], из обследованных 550 жителей Вьетнама в возрасте от 2 до 60 лет, хронические трещины угла рта составили 4%.

Состояние красной каймы губ неразрывно связано с функцией желудочно-кишечного тракта. Обследование больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проведенное Т.С. Сафаровой и А.В. Алимским [23], показало, что хейлиты встречались в 22,0 – 32,2% случаев, хронические трещины губ – в 5,9 – 19,6%, хронические трещины угла рта – в 3,25 – 12,8%. Установлено отягощающее влияние общих заболеваний на возникновение и течение воспалительных заболеваний красной каймы губ [12, 146, 168]. В частности, гастрит, колит, гепатит и холецистит оказывают неблагоприятное влияние на функциональное состояние губ и способствуют развитию хейлитов в 41,4% случаев [61]. При обследовании 41 ребенка со СПИДом ангулярный хейлит выявлен в 9,8% случаев [12].

О возможности возникновения хронических трещин губ после

оперативных вмешательств, в частности, после тонзилэктомии сообщает М. Lau [135].

Клинические исследования указывают на высокую частоту хейлитов на фоне эндокринных заболеваний: от 6,8 до 15,0% у больных сахарным диабетом [67] и до 30,8% - тиреотоксикозом [32].

Довольно часто поражения красной каймы губ возникают у лиц, подверженных длительному влиянию вредных профессиональных факторов производства. Из 311 работников хлопкоперерабатывающей промышленности заболевания слизистой оболочки установлены у 184 (59,16%), хейлиты - у 70 (22,51%), в то время как из 183 человек контрольной группы они выявлены соответственно у 70 (38,25%) и 22 (12,02%) [56]. На высокую частоту заболеваний красной каймы губ (20,0%) у рабочих медеплавильного цеха Балхашского горно-металлургического комбината указывают другие авторы [7]. По мнению авторов на столь высокую распространенность хейлитов оказывают влияние производственная пыль, сернистый ангидрид, высокая температура окружающей среды, метеорологические факторы.

Вредные факторы тепличного производства способствовали повышению частоты заболеваний красной каймы губ [14]. По данным автора исследования распространенность контактного аллергического хейлита в сезонный цикл работ составила 9,12%, ангулярного хейлита – 2,9%, метеорологического хейлита - 3,27%, хронических трещин губ – 2,5%.

При обследовании 55 учащихся музыкальной школы в возрасте от 10 до 16 лет, играющих на духовых инструментах, установлено, что красная кайма губ была сухой в 98,1% случаев, гиперемированной - в 34,5%. Четко выраженное шелушение губ выявлено у 60% обследованных [18].

Различные симптомы хейлитов (трещины, сухость, шелушение, заеды, корки) обнаружены у  $42,7 \pm 6,99\%$  детей 3-7 лет, у  $22,52 \pm 2,58\%$  детей 8-12 лет, у  $20,45 \pm 6,08\%$  детей старше 12 лет, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси. Подобные изменения отмечены

соответственно только у  $6,76\pm4,70\%$ ,  $7,56\pm2,40\%$ ,  $10,45\pm3,74\%$  детей сравнильных групп [24].

Среди самостоятельных заболеваний красной каймы губ наиболее часто встречаются метеорологический, эксфолиативный и актинический хейлит, хронические трещины губ [73, 104, 106, 148, 159, 163, 172].

Многообразие клинических проявлений хейлитов, их этиологии и патогенеза привели к разработке различных классификаций, систематик и рабочих схем не только заболеваний красной каймы губ, в целом, но и их отдельных форм. При проведении исследований частота выявления той или иной формы хейлита рассматривалась в соответствии с предлагаемой систематикой заболеваний. Наиболее фундаментальные работы о заболеваниях красной каймы губ, основанные на наблюдениях в течение десятков лет, принадлежат Б.М. Пашкову, А.Л. Машкилейсону, Г.Д. Савкиной, Л.И. Урбанович, Д.С. Саквариридзе, В.Н. Кулыгиной.

Метеорологический хейлит, как самостоятельную форму заболевания красной каймы губ, выделил А.Л. Машкилейсон в 1970 году [42]. Автор установил, что метеорологическим хейлитом чаще болели мужчины: из 20 больных мужчин было 18, женщин - 2. У всех больных патологический процесс локализовался на красной кайме нижней губы.

При длительном течении метеорологического хейлита дальнейшее развитие патологического процесса способствует образованию эрозий и трещин, поэтому его относят к факультативным предраковым состояниям [25, 67, 89, 115, 116]. Так, по данным А.Л. Машкилейсона [42], из 20 больных метеорологическим хейлитом, у 2-х процесс трансформировался в рак губы, у 6-ти - возник хейлит Манганотти, у 3-х - бородавчатый предрак красной каймы губ, у 4-х - ограниченный предраковый гиперкератоз.

В рабочей схеме воспалительных заболеваний красной каймы губ, разработанной Л.И. Урбанович [106], метеорологический хейлит относится к группе артифициальных хейлитов, вызванных действием известных экзогенных факторов механической, физической, химической и

биологической природы. Среди остальных заболеваний красной каймы губ они встречались в  $8,2 \pm 0,6\%$  случаев.

Эксфолиативным хейлитом чаще болеют женщины, преимущественно в возрасте от 10 до 40 лет [83]. Из 82 больных эксфолиативным хейлитом, составивших  $4,1 \pm 1,7\%$  среди воспалительных заболеваний красной каймы губ, 56 (68,29%) были женщины, 26 (31,71%) – мужчины [106]. По данным Г.Т. Резеповой [61] эксфолиативный хейлит составил 13,1% среди заболеваний красной каймы губ.

Б.М. Пашков [32], а затем Г.Д. Савкина [77], на основании сравнительно большого числа клинических наблюдений, указали на существование двух форм эксфолиативного хейлита – сухой и экссудативной, и отметили возможность перехода одной формы в другую. По данным Г.Д. Савкиной [77], экссудативная форма эксфолиативного хейлита встречается, в основном, у женщин (87,5%) в возрасте от 20 до 40 лет, а сухая форма одинаково часто у мужчин и женщин в период от 21 до 30 лет. В течение 5 лет на кафедре кожных болезней были проведены наблюдения над 96 больными эксфолиативным хейлитом (68 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 16 до 70 лет [132]. Экссудативная форма заболевания выявлена у 33 (34,38%) больных, сухая - у 63 (65,62%). Сухая форма эксфолиативного хейлита наиболее часто встречалась у женщин от 15 до 40 лет ( $73,02 \pm 5,64\%$ ). У 35 больных сухой формой эксфолиативного хейлита поражены обе губы, у 12 - только верхняя, у 16 - только нижняя губа.

Под наблюдением С.А. Кутина [158] находилось 48 больных эксфолиативным хейлитом в возрасте от 15 до 62 лет. У 29 (60,4%) была диагностирована сухая форма, у 19 (39,6%) - экссудативная форма заболевания. Женщин было 36 (75,0%), мужчин - 12 (25,0%). У всех больных с сухой формой эксфолиативного хейлита выявлено поражение красной каймы нижней и верхней губы. В дальнейшем автор провел обследование 63 больных с сухой формой эксфолиативного хейлита и установил, что данная форма заболевания чаще встречалась у женщин (73,02%) в возрасте от 15 до

40 лет.

Р.И. Залкиев [104] наблюдал 44 больных эксфолиативным хейлитом: 19 (43,2%) - с экссудативной формой и 25 (56,8%) - с сухой формой заболевания в возрасте от 17 до 60 лет. По данным автора исследования женщины болели эксфолиативным хейлитом в 3 раза чаще, чем мужчины, и у них преобладала сухая форма заболевания.

При обследовании 165 больных СПИДом у 47 (28,5%) выявлен эксфолиативный хейлит [158]. При этом в 51% случаев были высеяны комбинации *Candida albicans* с *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и *Candida glabrata*.

Данные литературы о заболеваемости хроническими трещинами губ показывают значительные, порой противоречивые, различия в показателях. Отсутствие единой систематизации заболевания привело к тому, что вопросы частоты хронических трещин губ, в одних случаях, рассматривались в связи с этиологическими признаками [176], в других - с учетом клинических проявлений [33], в третьих - без учета патогенеза заболевания [31].

Так, при наблюдении 49 больных с хроническими трещинами губ Г.Д. Савкина [276] установила наличие микробных трещин у 20 (40,8%), микотических - у 13 (26,5%), вследствие нарушения архитектоники рта - у 9 (18,4%), в результате развития аллергических реакций - у 7 (14,3%). Автор указывает на различную локализацию трещин губ: у пожилых людей чаще в углах рта, у молодых и детей - на середине нижней и верхней губы.

По данным Л.И. Урбанович [80] частота трещин красной каймы губ составляет 19% среди других ее заболеваний. У мужчин они встречались в 4 раза чаще, чем у женщин. При этом из 225 больных первичные трещины губ установлены у 129 (56,4%), повторные - у 96 (43,6%). Анализ их локализации показал, что трещины красной каймы нижней губы выявлены у 87 больных, верхней губы - у 53, обеих губ - у 29. Единичные трещины губ были диагностированы у 151 больного, множественные - у 74. При обследовании 108 детей с различными видами хейлитов хронические трещины угла рта

были установлены в 12,5% случаев.

Высокая частота хронических трещин угла рта (75,4%) выявлена у лиц 45-62 лет, приезжающих на курортное лечение из Чернобыльской зоны [79].

А.Л. Машкилайсон [43], А.И. Рыбаков и Г.В. Банченко [73] подчеркивают, что хронические трещины являются довольно частым заболеванием и одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, преимущественно в среднем и пожилом возрасте.

Обследование 57 больных с хроническими трещинами губ (19 женского и 38 мужского пола) в возрасте от 12 до 81 года, проведенное Н.Д. Брусениной [2], показало, что у 28 больных трещины локализовались на нижней губе (23- центральные, 5 – боковые), у 13 – на верхней (4 центральных и 9 боковых), у 16 - в области угла рта.

Длительно существующие хронические трещины красной каймы губ озлокачествляются, поэтому многие авторы рассматривают их как факультативные предраковые состояния. При анализе 986 историй болезни больных раком красной каймы губ было установлено, что у 51 больного (5,2%) рак появился в результате озлокачествления хронической трещины губы [27]. J. Sloane и соавт. [93] сообщили об 1 случае злокачественного перерождения хронической трещины угла рта. По мнению авторов, определенную патогенетическую роль в озлокачествлении трещины играла *Candida albicans*, которая неоднократно высевалась у этого больного.

Таким образом, анализ литературы показал, что воспалительные и деструктивные заболевания красной каймы губ отличаются многообразием и встречаются сравнительно часто (от 6,8% до 25,0% случаев).

Эпидемиологические исследования с целью установления распространенности хейлитов в крае, области или среди определенных профессиональных групп населения проводились исследователями в 60-е и 70-е годы прошлого столетия. В последние годы лишь отдельные исследователи в России [32, 70, 123], Беларуси [24] и дальнем зарубежье [104, 111, 112] посвящают свои работы изучению данной проблемы.

Вместе с тем, распространенность заболеваний красной каймы губ среди взрослого населения отдельных регионов Ставропольского края не изучена. Хотя известно, что изучение стоматологической заболеваемости населения не теряет своей актуальности, позволяя, согласно рекомендации ВОЗ, разрабатывать программы профилактики, адаптированные к нуждам конкретного региона [153].

Вопросами изучения клиники, этиологии, патогенеза различных форм хейлитов занимались многие авторы. Описан метеорологический хейлит [18], выделены две формы эксфолиативного хейлита [31, 77], предложены классификации хейлитов и отдельных его форм [76, 130], изучена частота отдельных форм хейлитов в системе общей заболеваемости красной каймы губ [3, 7, 26, 30, 37]. Вместе с тем, клинический опыт показывает необходимость внесения дополнений в принятой классификации данного заболевания с учетом этиопатогенетических факторов и различий клинического течения.

## 1.2. Влияние факторов внешней и внутренней среды организма на возникновение и развитие хейлитов

Губы - это сложный орган, красная кайма которых является переходной частью от слизистой оболочки полости рта к коже. Гомеостаз покровных тканей и их адекватные реакции на переменчивые факторы внешней среды (высушивание, влажность, температурные колебания, солнечные лучи и др.) обеспечиваются морфологическим и функциональным состоянием красной каймы губ, которые изменяются под влиянием многочисленных неблагоприятных воздействий [76]. Любой хейлит, по данным авторов [12, 30, 41], является результатом сочетанного воздействия неблагоприятных экзогенных и эндогенных раздражителей.

Метеорологический хейлит развивается под действием переменчивых метеорологических факторов (инсоляция, холод, ветер, запыленность воздуха

и др.). Среди факторов, которые способствуют развитию данного заболевания, выделяют нарушения архитектоники губ [17], вредные привычки: облизывание и покусывание губ [23].

В этой связи представляет интерес изучение механизмов развития метеорологического и эксфолиативного хейлита у детей, проведенное О.П. Максимовой (2006). Автор установила, что архитектоника губ зависит от функции их смыкания, которая определяется состоянием мышц. Заболевания губ у детей, по мнению автора, происходит преимущественно в связи с нарушением условий физиологического состояния губ (неполного или неправильного смыкания). Слизистая оболочка, приспособленная к теплой и влажной среде, подвергается высушиванию, воздействию низких температур, солнечных лучей и др. Развивается приспособительный механизм облизывания и прикусывания губ, формируется вредная привычка. Увлажнение губ путем облизывания слизистой оболочки, тем не менее, не полностью защищает «незащищенный» кератином (как у кожи) или хотя бы элейдином (как у красной каймы) эпителий. Развиваются признаки его воспаления: сухость, гиперемия, отек, повышенная десквамация. Поначалу защитная, затем патологическая десквамативная реакция усугубляет «незащищенность» покрова и способствует дальнейшему развитию патологии. Формируется метеорологический хейлит, который может, развиваясь, перейти в эксфолиативный.

В развитии заболевания важную роль играет длительность пребывания больных в условиях неблагоприятного воздействия метеорологических факторов [7, 17, 23]. В патогенезе метеорологического хейлита немаловажное значение имеют конституциональные особенности кожи губ и их слизистой оболочки. Заболевание чаще возникает у лиц с белой и нежной кожей [103]. Нередко метеорологический хейлит наблюдается у людей с заболеваниями кожи, сопровождающимися повышенной ее сухостью ( себорея, себорейная экзема, диффузный нейродермит) [99]. Единичные работы [72] посвящены изучению роли ротовой жидкости и ее неспецифических факторов защиты

(лизоцим) в патогенезе метеорологического хейлита.

Этиология и патогенез эксфолиативного хейлита окончательно не изучена. В его патогенезе определенная роль отводится нарушению функции щитовидной железы. Г.Д. Савкина [76] клинически диагностировала увеличение щитовидной железы и тиреотоксикоз легкой формы у 20 из 65 больных эксфолиативным хейлитом. В дальнейшем Б.М. Пашков и С.А. Кутин [31] провели комплексное клинико-лабораторное и радиоизотопное исследование 30 больных эксфолиативным хейлитом с детальной оценкой 3 этапов йодного обмена тиреоидных гормонов. Изменение функции щитовидной железы и йодного обмена было обнаружено в 47% случаев, в том числе, в 82% случаев при экссудативной и в 26% - при сухой форме эксфолиативного хейлита.

В ряде наблюдений [17, 18] при гистологическом исследовании обнаружены лимфоциты и плазмоциты, которые свидетельствовали о возможной роли иммуноаллергического фактора в патогенезе заболевания.

Имеются данные о связи эксфолиативного хейлита с вредными факторами производства [40]. А.А. Антоньев и И.В. Герасименко [7] наблюдали 57 рабочих медеплавильного цеха, со стажем работы от 1 до 10 лет, страдающих сухой формой эксфолиативного хейлита. Кожные реакции на капельные пробы с ингредиентами резины противогаза были положительными у 22 больных. Результаты исследования позволили авторам считать повышенную чувствительность к резине главной этиологической причиной хейлитов у рабочих. Кроме того, развитию заболевания, по мнению исследователей, способствовали производственная пыль и сернистый ангидрид, обнаруженные в составе воздуха.

В патогенезе эксфолиативного хейлита определенное значение имеют нарушения архитектоники губ и вредные привычки [17, 94, 104]. Выявлена роль малых слюнных желез в патогенезе заболевания [40]. Описан случай развития эксфолиативного хейлита после химиотерапии по поводу злокачественного новообразования челюстно-лицевой области [35].

На основании морфогистологических исследований А.Л. Машкилайсон и соавт. [44] считают, что при развитии эксфолиативного хейлита первичными являются изменения стромы. Отек, инфильтрация гистиоцитами и плазмоцитами, изменение сосудов и коллагеновых волокон в строме обуславливает возникновение «пустых» клеток в шиповидном слое эпителия. В связи с этим повышается проницаемость эпителия красной каймы, экссудат из стромы поднимается на поверхность эпителия и засыхает в виде массивных корок.

По мнению Л.И. Урбанович [80], клинические и гистологические исследования создают представление о патогенезе эксфолиативного хейлита как о заболевании, связанном с дегенеративными изменениями эпителия зоны Клейна. Нарушение десквамации эпителия этой зоны, проявляющееся незрелостью и неодороговением поверхностных клеток, способствуют преждевременному их отторжению. Это приводит к нарушению процессов регенерации слизистой оболочки и развитию эксфолиативного хейлита. Наличие мощного акантоза и отсутствие спонгиоза (даже при выраженным клиническом отеке), а также крупных пузырькообразных «светлых» клеток в шиповидном слое с пикнотичными ядрами, смещенными к периферии, позволило автору выделить этот вид хейлита в рабочей схеме воспалительных заболеваний красной каймы губ в отдельную группу.

В настоящее время существует много разных точек зрения на этиологию и патогенез хронических трещин губ. По мнению большинства исследователей, хронические трещины губ являются полиэтиологическим заболеванием.

Наблюдая 49 больных с хроническими трещинами губ Г.Д. Савкина [77] выделила 4 вида заболевания по основному этиологическому фактору: микробные, микотические, вследствие нарушения архитектоники рта и в результате развития аллергических реакций. В патогенезе микробных трещин автор отметила роль метеорологических факторов (обветривание), травмы острыми краями передних зубов (в 10% случаев), заболеваний пародонта (в

25%), заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (в 10%). Развитию микотических трещин способствовали заболевания зубов и тканей пародонта (в 23% случаев), заболевания желудочно-кишечного тракта (в 15% случаев). У больных с трещинами губ, возникающими вследствие нарушения архитектоники рта, автором исследования установлены заболевания желудочно-кишечного тракта в 78% случаев, снижение высоты прикуса - в 11% случаев.

Роль микробного фактора в этиологии хронических трещин угла рта подчеркивают Б.М. Пашков, А.И. Рыбаков и Г.В. Банченко, A.V. Konstantinidis и J.H. Hatziotis, C.M. Flaitz и M.J. Hicks, которые наблюдали 149 больных с хроническими трещинами угла рта. Эти авторы считают, что основным этиологическим фактором заболевания являются *Candida albicans*.

По мнению R.S. Rodrs. и M. Bekis [119] дети, в основном, болеют микробными трещинами угла рта, взрослые - микотическими. При этом в патогенезе заболевания исследователи придают большое значение изменению архитектоники губ, расстройству кровообращения, нарушению обмена веществ, недостаточности витаминов (в первую очередь арибофлавинозу), приему антибиотиков.

На основании клинических проявлений хронических трещин угла рта у детей Л.И. Урбанович [81] систематизирует данное заболевание в зависимости от этиологических факторов. Автор выделяет: собственные виды хейлитов; симптоматические ангулярные хейлиты: при болезнях желудочно-кишечного тракта, анемии, сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях обмена, гиповитаминозах; смешанные формы ангулярных хейлитов.

Нельзя согласиться с тем, что данная классификация является чисто этиологической, поскольку поражения красной каймы губ при системных заболеваниях являются вторичными. Принимая во внимание роль микробного фактора в этиологии хронических трещин губ, выявленную некоторыми авторами, следует отметить, что нарушения архитектоники губ

создают благоприятные условия для колонизации микроорганизмов и наоборот: ведущим патогенетическим звеном при микробных и микотических поражениях является нарушение архитектоники губ.

В своих последующих работах Л.И. Урбанович [80, 81] проводит подробный анализ влияния различных факторов на развитие хронических трещин губ у 169 больных. Наличие кариеса установлено у 97 больных (57%), изменения архитектоники и функций губ - у 19 (11%), заболевания носоглотки - у 16 (9%), печени - у 12 (7%). Нарушения нервной системы (истерии, вегетоневрозы), по данным автора, были у 85 (50%) больных, заболевания желудочно-кишечного тракта - у 61 (36%), гипохромная анемия - у 4 (2%), поражения миокарда - у 12 (7%), туберкулез легких - у 5 (3%), эндокринные расстройства - у 7 (4%) больных. Автор установила зависимость частоты трещин от пола и возраста. Первичными трещинами губ чаще болели дети, рецидивирующее течение наблюдалось в возрасте 41-50 лет. Трешины нижней губы встречались чаще, чем верхней. При бактериоскопическом исследовании 57 больных хроническими рецидивирующими трещинами губ грибы рода *Candida* выявлены у 6 больных, кокковая флора - у 14, у остальных определялась обычная смешанная микрофлора полости рта.

Вместе с тем, в исследованиях большинства авторов, проводимых в последующие годы, было установлено, что микробная флора играет роль не в этиологии, а в патогенезе хронических трещин губ. Она поддерживает существование трещин и препятствует их заживлению [27, 75, 103, 165, 173].

Влияние заболеваний внутренних органов и систем и местных раздражающих факторов на развитие и течение хронических трещин угла рта у 156 больных установили А.В. Konstantinidis J.H. Hadziotis [93]. При этом 19,23% имели железодефицитные анемии, 21,73% - снижение высоты прикуса, 25,63% - местные раздражающие факторы, а у 10,25% больных причинный фактор не был установлен.

Хронические трещины, по данным авторов [23], чаще наблюдаются при хроническом колите (19,6%) и язвенной болезни желудка (15,9%), реже -

при хронических гастритах (6,49%).

Основным звеном в развитии хронических трещин угла рта, по мнению О.П. Максимовой [40], является нарушение архитектоники и физиологии губ. Строение красной каймы угла рта в этих отделах имеет особенности: как особый вид «защиты» эпителия, в углах рта имеются сальные железы, производящие специальную «смазку» красной каймы. Дополнительная защита эпителия в этой зоне необходима в связи с тем, что в углах рта красная кайма и зона Клейна представлены узкой полоской «перешейка» между верхней и нижней губой. Смыкающимися поверхностями оказываются здесь поверхности слизистой оболочки верхней и нижней губы, которые должны быть всегда увлажненными (или смазанными, так как находятся в спавшемся состоянии). При снижении высоты нижнего жевательного отдела лица (при глубоком прикусе, например), при дистальном положении нижней челюсти, взаимоотношения покровных тканей губ в области их углов изменяются, смыкание происходит не только по узкой зоне Клейна, а захватывает прилежащие кожу и слизистую оболочку, нарушая их физиологию. При таком, более глубоком смыкании изменяются привычные условия жизнедеятельности микрофлоры, что при сниженном иммунитете вызывает превращение ее в патогенную.

Так как значение микрофлоры в формировании этих видов хейлита вторично, то и противомикробное лечение, как бы энергично оно не проводилось, как правило, оказывается мало эффективным.

Из факторов, способствующих развитию хронических трещин губ, многие авторы подчеркивают значение особенностей анатомического строения этого органа [14, 22, 40, 135]. Исследованиями А.И. Рыбакова [66, 67] установлено, что на верхней губе сосудистые стволы расположены более обособлено и больше разветвлены, в то время как на нижней губе имеются участки с недостаточным кровоснабжением. По мнению автора исследования, указанные особенности кровоснабжения губ объясняют затяжной характер течения хронических трещин нижней губы в центральной

ее части.

Отдельные авторы [3, 29, 104] большое значение придают индивидуальной анатомической особенности строения нижней губы: наличию центральной перетяжки.

Особенность анатомического строения угла рта (наличие углублений, слепых ходов, ниш и складок) определяет развитие хронических трещин угла рта [167]. По мнению автора данного исследования, угол рта играет важную роль фактора оптимального раскрытия рта. Сохранение его функциональной и анатомической целостности в значительной степени предупреждает развитие поражений красной каймы губ.

Рецидивирование хронических трещин губ связывают с местными нарушениями иннервации и кровообращения губ [108]. Исследования нервных волокон в области хронических рецидивирующих трещин губ выявили их дистрофию и даже деструкцию. При этом сосудистая трофика также нарушена, поскольку определяется утолщение стенок как мелких, так и крупных сосудов, изменения их проницаемости. Морфологические, нейродистрофические и обменные нарушения, обнаруживаемые в области трещины, затрудняют ее заживление и способствуют рецидивам.

Различные метеорологические факторы могут вызывать сухость красной каймы губ, потерю эластичности тканей и развитие трещин [85].

В патогенезе хронических трещин губ Е.А. Рыбалкина [74] выделяет местные предрасполагающие факторы, к которым относит вредные привычки (алкоголь, курение, облизывание, кусание губ) и травма зубами. Роль местных травмирующих факторов в развитии хронических трещин губ подчеркивают большинство исследователей [25, 32, 36, 66].

Среди провоцирующих факторов в возникновении и развитии заболеваний красной каймы губ особую роль отводят витаминной недостаточности. Роль витаминов в организме человека настолько многогранна, что симптомы гиповитаминозов приобретают черты неспецифичности, за исключением некоторых наиболее специфичных

признаков авитаминозов [23, 88, 133]. Изменения красной каймы губ, возникающие в результате витаминной недостаточности, фактически являются симптомом общего гипо- и авитаминоза [74, 75, 100].

Занимая ключевые позиции в клеточном и тканевом метаболизме, витамины оказывают влияние на все важнейшие функции организма [73, 88, 116]. Недостаточную обеспеченность организма витаминами А, С, В<sub>2</sub> рассматривают как один из факторов риска развития хейлитов и отягощения течения болезни [12, 41, 44, 103].

Немаловажную роль в развитии хронических трещин губ играют такие эндогенные факторы как реактивность организма [165], аллергические заболевания, атопии [61, 109]. Основной акцент в научных разработках сделан на изучение неспецифических и специфических факторов защиты: лизоцима, секреторного иммуноглобулина, функциональной активности Т-лимфоцитов, бластной трансформации лимфоцитов [68, 69].

На основании полученных результатов иммунологических исследований 54 больных с различными формами хейлитов (метеорологический, актинический, эксфолиативный, глангулярный) Н.И. Мужецкая [19] пришла к выводу, что при хейлитах имеют место аутоиммунные процессы. Но они играют второстепенную роль и не являются решающим патогенетическим фактором.

Трещины губ отличаются неодинаковым клиническим течением. Иногда они быстро заживают под воздействием применяемых средств, в других случаях отмечается их резистентность, частые рецидивы. Причинами перехода трещин губ в хронические рецидивирующие являются продолжительное течение, позднее обращение больных к врачу, а также длительное консервативное лечение и применение прижигающих средств [65, 118].

Таким образом, на частоту различных форм хейлитов оказывают влияние пол [15, 16, 21, 27, 30], возраст [32, 94, 107], место проживания [70, 161], профессия больных [123, 156], неблагоприятные экологические

факторы [16, 116], наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов и систем [22, 26, 27, 29], аномалии и заболевания челюстно-лицевой области [17, 18, 27, 75, 98].

Основное внимание в своих исследованиях авторы уделяли этиологии заболевания, а при изучении патогенеза проводили лишь анализ отдельных его звеньев. Так, согласно данных литературы, развитию метеорологического хейлита способствуют нарушения архитектоники губ [18], вредные привычки [26], конституциональные особенности кожи губ и их слизистой оболочки [13, 34], снижение неспецифических факторов защиты полости рта [72]. В развитии эксфолиативного хейлита играют важную роль нарушения функции щитовидной железы [18, 31] и психоэмоционального состояния больных [14, 58], эмоциональный стресс [74], генетическая предрасположенность [10, 21], иммуноаллергический фактор [13, 117], дегенеративные изменения эпителия [306]. Ведущая роль в патогенезе трещин красной каймы губ принадлежит неблагоприятным метеорологическим воздействиям [103, 165], местным травмирующим факторам [5, 22, 76, 106], вредным привычкам [74], микробной флоре [27, 73], витаминной недостаточности [2, 27, 29, 30], нарушению архитектоники губ [17]. Кроме того, определенную роль играют реактивность организма и состояние специфических и неспецифических факторов защиты, анатомические особенности строения губ, нарушение кровообращения и наличие бессосудистых зон [72], сопутствующая общесоматическая [12, 161] и стоматологическая патология [106]. В настоящее время известно множество классификаций и систематик заболеваний красной каймы губ.

Несмотря на то, что абсолютное большинство исследователей подчеркивают влияние множества факторов внешней и внутренней среды на патогенез заболеваний красной каймы губ, комплексное обследование и изучение основных звеньев патогенеза метеорологического хейлита, эксфолиативного хейлита и хронических трещин губ не проводилось.

Большинство авторов [13, 77, 78, 94, 106] подчеркивают, что

метеорологический хейлит и хронические трещины губ встречаются чаще у мужчин, а эксфолиативный хейлит - у женщин. По данным этих авторов хронические трещины чаще встречаются на нижней губе, реже на верхней. При этом все исследователи подчеркивают затяжной характер течения трещин красной каймы нижней губы и резистентность к проводимой консервативной терапии.

Местные нарушения иннервации и кровообращения при хронических рецидивирующих трещинах губ выявлены в процессе гистологических исследований [20, 72, 122]. Однако у больных хейлитами не проводилось изучения локальной гемодинамики губ с помощью современные методов ультразвуковой диагностики, основанных на использовании эффекта Допплера. Вместе с тем, известно, что ультразвуковое исследование является на сегодняшний день наиболее информативным, технически простым и легко доступным методом исследования состояния кровотока [3, 29, 144, 151]. Использование современных допплеровских методик, дающих информацию о состоянии сосудистого русла, значительно повышает точность диагностического процесса и возможности определения функционального состояния сосудистой системы [5, 15, 130]. Допплерографические методы исследования широко используются в кардиологии [71, 77, 84], нефрологии [111, 154], урологии [46], хирургии [55, 137], гинекологии [18, 88].

В последнее время, благодаря удобному поверхностному расположению, образования челюстно-лицевой области стали объектом ультразвукового исследования. По литературным данным эхографические исследования мягких тканей челюстно-лицевой области и сосудистой системы применяются в диагностике опухолей и заболеваний слюнных желез [67, 69, 104], а также в оценке состояния лимфатических узлов и челюстей [47, 103, 106, 154]. Широкий интерес к применению триплексного сканирования для изучения кровоснабжения верхней и нижней губы обусловлен тем, что *a. labialis superios* и *a. labialis inferios* расположены поверхностно, и, в этой связи, возможны визуализация сосудов, получение цветовой картограммы потока и

спектрального анализа кровотока.

Клинический опыт показывает необходимость оценки адаптационных механизмов гемодинамики сосудистого русла губ, определяемых их резервными возможностями [103]. С этой целью в медицине используют весьма ценные в практическом отношении функциональные пробы, которые позволяют улавливать минимальные сдвиги показателей состояния кровотока, оценить уровень адаптационных реакций, выявить начальные признаки заболеваний и четко дифференцировать функциональные изменения от органических [17]. Функциональные пробы общего и местного действия получили широкое распространение в стоматологической практике при определении функционального состояния сосудистой системы и ее резервных возможностей [25]. Вместе с тем, вопросы использования функциональных проб для оценки адаптационных реакций сосудистой системы губ при проведении современных эхографических исследований, не стали предметом специальных исследований и не нашли отражения в литературе.

Одним из факторов, способствующих развитию хронических заболеваний красной каймы губ, является снижение резистентности организма, так как ослабление защитных его функций ведет к неспособности противостоять экзогенным и эндогенным раздражителям [21, 26, 30, 34, 36].

По мнению авторов работы эффективно и быстро повысить неспецифическую резистентность организма можно с помощью правильного применения адаптогенных препаратов, путем перевода адаптационно-компенсаторных реакций на более низкий энергетический уровень: реакции «тренировки» или «активации». Однако исследования по определению типа адаптационных реакций для выявления состояния резистентности организма у больных с воспалительными и деструктивными заболеваниями красной каймы губ не проводились.

Известно, что с появлением стоматологического заболевания состояние здоровья человека ухудшается. Самооценка больным уровня своего здоровья

не всегда отвечает тому состоянию, которое определяет специалист. Поэтому успех лечения зависит от того, насколько больной ориентируется в вопросах своего здоровья, методах и способах его сохранения. В стоматологической практике имеются единичные работы по использованию метода скрининга, позволяющего специалисту координировать свои действия при лечении больного с учетом самооценки уровня своего здоровья [12]. Однако этот метод исследования не использовался при обследовании больных хейлитами.

Роль микробной флоры в этиологии и патогенезе трещин красной каймы губ подчеркивают многие исследователи. Однако авторы приводят лишь качественный состав микрофлоры и не учитывают их количественного состава и состояния биоценоза. Как известно, макроорганизм и физиологический состав микрофлоры открытых полостей, кожи (в том числе красной каймы губ) являются взаимообусловливающей системой, которая сбалансирована в своем эволюционном развитии [26, 121, 126, 149]. Изменение состава микрофлоры и проявление ее патогенных свойств происходит в результате неблагоприятного воздействия факторов внешней и внутренней среды организма [58, 117, 157]. Возникающая при этом дестабилизация биоценоза способствует усилению патогенных свойств аутомикрофлоры [24, 135, 165, 170]. Вместе с тем, с этих позиций, значение качественного и количественного состава микрофлоры красной каймы губ и ее роль в развитии хронических трещин губ изучено недостаточно.

Слизистая оболочка полости рта и губ осуществляет барьерную функцию в отношении действия патогенных биологических, физических и химических факторов [14, 103, 177]. Одним из показателей физиологического состояния слизистой оболочки является характеристика клеток эпителия, полученная при цитологическом исследовании отпечатков [94]. В норме и при патологических процессах в препаратах обнаруживаются клетки разной степени дифференцировки. Соотношение клеток на различных стадиях созревания зависит от глубины поражения слизистой оболочки [27, 119].

Попытки использовать цитологический метод для оценки уровня

дифференцировки клеток эпителия красной каймы губ при патологических процессах этой области немногочисленны и развития не получили [13, 106].

### 1.3. Средства и методы лечения и профилактики заболеваний красной каймы губ

Заболевания красной каймы губ отличаются длительным хроническим, часто рецидивирующим течением. Сложность решения проблемы оптимальной терапии заболеваний красной каймы губ обусловлена разнообразием их этиологии и патогенеза. Поэтому эффективное воздействие на факторы патогенеза заболеваний определяет успех лечения.

В терапии заболеваний красной каймы губ применяется широкий арсенал препаратов. Однако эффективность применяемых клиницистами различных средств и методов невысокая [111, 112].

По мнению А.Л. Машкилейсона [40] лечение метеорологического хейлита может быть успешным лишь при условии прекращения влияния на больного внешних климатических раздражителей. Автор рекомендует смазывание губ преднизолоновой мазью и масляным раствором витамина А. Из средств общего воздействия целесообразно назначение никотиновой кислоты, рибофлавина, витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, парааминобензойной кислоты.

Аналогичное лечение больных метеорологическим хейлитом рекомендуют проводить большинство исследователей [10, 21, 53, 78, 99]. Кроме того, при выходе на улицу авторы рекомендуют использование фотозащитных мазей: 10% салоловой, 5% салициловой мази, а также мази с хинином, танином, жидкость Новикова.

Наряду с указанной терапией Л.М. Лукиных и Л.Н. Казарина [73] рекомендуют назначать седативные средства и транквилизаторы, антималярийные препараты (делагил, резохин, хингамин). При выраженных воспалительных явлениях рекомендуют применение 0,5% преднизолоновой мази, 10% салоловой мази, солкосерил адгезивной пасты, аппликаций

витамина А, Е в масле 3-4 раза в день, в течение 7-10 дней.

По мнению О.П. Максимовой [40] лечение заболеваний губ у детей должно быть построено, в основном, на устраниении ведущего звена в развитии заболевания - нарушения архитектоники губ. Наиболее эффективным является использование функционального метода: миотерапии и массажа. При этом автором разработаны упражнения для ежедневной тренировки круговой мышцы рта (надувание воздуха за нижнюю губу, поочередное надувание щек, «хоботок» и его смещение в стороны, вверх, вниз, при плотно сомкнутых губах) и методика массажа (разминание). Наряду с этим, рекомендуется проводить аппликации отваров трав с последующим смазыванием губ натуральным жиром. Курс лечения составляет 1-1,5 месяца. Продолжительность упражнений - 10-15 минут, массажа - 2 минуты, аппликаций - 10 минут.

Н.Ф. Данилевский и соавт. [17] разработали методику лечения воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ с использованием полиуретанового клея КЛ-3, образующего биологическую пленку, в сочетании с антибактериальными препаратами (гентамицин, фуразолидон), протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, террилитин), ингибиторами протеолиза (контрикал), противовоспалительными веществами (мефенаминат натрия, лизоцим). Лечение 55 больных с различными воспалительными и деструктивными заболеваниями губ, проведенное этими авторами (с хроническими трещинами - у 36 больных, с преканцерозным хейлитом Манганотти - у 5, с метеорологическим хейлитом - у 14), показало высокую клиническую эффективность метода. Уже после одноразового наложения биоактивной пленки наблюдали значительное уменьшение воспалительного процесса и появление участков эпителизации.

Лечение больных эксфолиативным хейлитом наиболее сложное. Проводимое лечение часто не дает заметных терапевтических результатов.

Стойких ремиссий или перевода экссудативной формы

эксфолиативного хейлита в сухую достигли Б.М. Пашков и С.А. Кутин [231]. При экссудативной форме заболевания авторы использовали пограничные лучи Букки по 200 р. 1-2 раза в неделю (суммарная доза 2000-3000 р), внутримышечные инъекции пирогенала (50-100-200 ... 1000-1300 МПД через день) и инъекции алоэ (по 1 мл через день) в переходную складку слизистой оболочки полости рта, седативные и тиреостатические препараты.

При лечении больных с сухой формой эксфолиативного хейлита хорошие результаты были получены исследователями при применении инъекций алоэ в переходную складку слизистой оболочки полости рта, седативных и тиреостатических препаратов, ожиряющих кремов. В комплексном лечении проводили многократные психопрофилактические беседы с больными.

А.И. Рыбакову и Г.В. Банченко [2, 3, 73, 94] удалось достичнуть хороших результатов при применении индифферентных мазей (борная, боросалициловая), поливитаминов и десенсибилизирующих средств.

Клиническое выздоровление и значительное улучшение у 88,2% больных наблюдал Р.И. Залкиев [24] в результате комплексной терапии экссудативной формы эксфолиативного хейлита, проведенной у 17 больных. Лечение сухой формы эксфолиативного хейлита было эффективным в 80% случаев. Комплексное лечение экссудативной формы эксфолиативного хейлита включало назначение транквилизаторов (фенозепам 0,0005 3 раза в день, седуксен 0,005 3 раза в день). В-адреноблокаторов (анаприлин 0,01 3 раза в день), препаратов вегетотропного действия (белласпон, по 1 т 3 раза в день), иглорефлексотерапии по II варианту тормозного метода, ультрафонографеза с кортикостероидными мазями. Больным с сухой формой эксфолиативного хейлита назначали антидепрессанты (амитриптиллин 0,025 2 раза в день, милипролин 0,025 2 раза в день), транквилизаторы (элениум 0,01 3 раза), иглорефлексотерапию по I возбуждающему методу, ожиряющие кремы и мази.

О положительных результатах лечения эксфолиативного хейлита

антидепрессантами сообщили S. Taniguchi и T. Kono [127]. Такое же лечение эксфолиативного хейлита рекомендуют проводить и другие авторы [141].

В комплексе лечения больных экссудативной формой эксфолиативного хейлита Л.М. Лукиных и Л.Н. Казарина [73] рекомендуют использовать блокады 2% раствором лидокаина по типу инфильтрационной анестезии (№ 7-10) и солкосерил дентальную адгезивную пасту, а при лечении сухой формы эксфолиативного хейлита - гипноз, аутотренинг, релаксацию, электросон.

Необходимость выяснения и, по возможности, устранения причины хронических трещин губ, является обязательным этапом лечения заболевания. В дальнейшем, с целью воздействия на патогенез этого заболевания, были предложены различные средства и методы. Так, при лечении 6 больных хроническими трещинами губ ряд авторов [153] использовали мазь, содержащую экстракт березовых почек (1:10), димедрол (0,05), новокаин (0,5), стрептоцид (1,0), эмульсионную основу (3,0). Мазь наносили на область поражения и покрывали защитной повязкой. Через 2-3 дня лечения автор наблюдал образование нежного рубца.

Л.Н. Данилов [19] проводил лечение 30 больных хроническими микробными трещинами губ с использованием сока и мази коланхое. Эпителизация трещин наблюдалась через 10-13 дней. При локализации трещин в области угла рта хороший эффект наступал через 7-13 дней после лечения: исчезали гиперемия, инфильтрация, отечность красной каймы губ и шелушение кожи.

Ohman S. - Ch. и Jontell M. [118] наблюдали 4 группы больных хроническими трещинами угла рта (всего 50 человек), у которых высевалась *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*. Больным назначали нистатиновую мазь и фуцидиновую кислоту. Заживление наступало лишь через 28 дней лечения.

Методика лечения хронических трещин губ, разработанная Л.И. Урбанович [82], включала обязательную санацию полости рта, устранение

отягощающих факторов (курение, прием острой и пряной пищи), лечение общего заболевания. Больные с трещинами I степени, в зависимости от этиологического фактора, применяли 10% синтомициновую, декаминовую или нистатиновую мазь, мазь прополиса, буру с глицерином, полоскание 2% раствором питьевой соды. Наряду с этим, больные смазывали губы рибофлавиновой мазью, витамином А или рыбьим жиром. При этом полное клиническое выздоровление наступило у 63% больных, значительное улучшение - у 24%, улучшение - у 8%. 13 больных оказались резистентными к назначаемой терапии на протяжении 3 недель. Лечение трещин губ II степени, проводимое хирургическим методом, дало хороший функциональный и косметический эффект.

Аналогичное лечение с учетом этиологических факторов, проводила Г.Д. Савкина [76]. Однако эпителизация микробных трещин наблюдалась от 2 недель до 1 месяца. Особую сложность для лечения представляли трещины, расположенные в центре губ. Использование блокады 1% раствором новокаина способствовало клиническому излечению в 2-х случаях из 3-х. Лучшие результаты лечения микотических трещин были получены автором при использовании нистатиновой мази в сочетании с преднизолоновой. При этом клиническое излечение было достигнуто у 5 больных (83%) в сроки от 4 недель до 3 месяцев.

Результаты применения биологически активных препаратов в комплексном лечении 105 больных с глангулярным хейлитом, осложненным эрозиями и трещинами, представлены в работе Е.А. Чулановой и Т.Л. Рединовой [103]. При лечении данной патологии они использовали гепариновую мазь и солкосерил в сочетании с диатермокоагуляцией слюнных желез губ. Двухлетние наблюдения авторов показали клиническое выздоровление у 90 (85,6%) больных.

Для лечения хронических трещин угла рта у 47 больных И.И. Андрианова [4] использовала жидкую фракцию лечебной грязи с 1% этониевой мазью. Положительные результаты были отмечены у 45 (95,7%)

больных, что свидетельствовало о хорошем терапевтическом эффекте.

Хороший эффект лечения хронических трещин красной каймы губ дает использование блокады теплым 1% р-ром новокаина, лидокаина или тримекаина и длительный, в течение 1-1,5 месяцев, прием витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР [32, 73, 117].

Лечение 120 больных хроническими рецидивирующими трещинами красной каймы губ, включающее обработку протеолитическими ферментами, аппликации кератопластиков, стероидных мазей, блокад лидокаином было эффективным лишь у 40 [74, 112]. На фоне психотерапевтического воздействия применение тех же лечебных средств было более эффективным.

Вместе с тем, консервативная терапия не гарантирует отсутствия рецидива заболевания, и многие авторы рекомендуют использовать хирургические методы лечения [41, 85, 131, 149]. Однако иссечение трещин имеет ряд недостатков и данный метод невозможно проводить при наличии нескольких трещин. Кроме того, этот метод травматичен, требует послеоперационного ведения больных, а, зачастую, и последующей длительной физиотерапии рубца. Эти же недостатки характерны и для криодеструкции [32]. Хотя в отдельных работах авторами получен высокий терапевтический эффект (до 96,2%) при криодеструкции хронических трещин губ [15, 24, 102, 176].

Таким образом, в разные годы для лечения заболеваний красной каймы губ использовали различные средства и методы. При лечении больных метеорологическим хейлитом: преднизолоновая мазь и масляный раствор витамина А [10, 18, 21, 27, 29, 49], седативные средства, транквилизаторы, антималярийные препараты [113]. Лечение больных сухой формой эксфолиативного хейлита проводили с использованием кортикостероидных мазей, лучей Букки и поливитаминов [77, 106]; ожиряющих кремов, инъекций алоэ, седативных и тиреостатических препаратов [131]; индифферентных мазей, витаминов и десенсибилизирующих средств [173]; антидепрессантов, транквилизаторов, иглорефлексотерапии, ожиряющих

кремов и мазей [10, 14, 29]; гипноза, аутотренинга, релаксации, электросна [17].

Для лечения больных хроническими трещинами губ применяли сок и мазь каланхоэ [79]; мазь на основе экстракта березовых почек [53]; нистатиновую мазь и фуцидиновую кислоту [81, 135]; мази: синтомициновую, декаминовую, нистатиновую, прополиса, рибофлавиновую, буру с глицерином, масляный раствор витамина А, рыбий жир [106]; жидкую фракцию лечебной грязи с 1% этониевой мазью [4]; блокады 1% раствором новокаина, тримекаина, лидокаина [32, 173]; гелий-неоновый лазер [33, 101, 160]; хирургические и криохирургические методы [13, 21, 24, 28, 30, 33].

Для профилактики хейлитов рекомендовали использовать мази с хинином, танином, ожиряющие кремы, жидкость Новикова [16, 27, 26, 29].

Консервативная терапия с применением противовоспалительных мазей и кератопластических препаратов, затягивает лечение до 1,5 месяцев и не гарантирует от рецидива. Используемые растворы и мази не отвечают современным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам: обеспечивать точную дозировку препарата, поддерживать его лечебную концентрацию в течение требуемого периода, сохранять свою эффективность длительный срок, быть удобным в применении.

При использовании растворов и мазей крайне затруднена точная дозировка препарата. Кроме того, из-за наличия в полости рта слюны, а также механического устранения препаратов при разговоре и приеме пищи продолжительность их действия незначительна, меняется их концентрация [76, 125].

Весьма перспективным представляется применение препаратов, иммобилизованных на высокомолекулярных биосовместимых носителях [71, 75, 132, 166]. В литературе имеются единичные работы по использованию пролонгированных препаратов для лечения заболеваний красной каймы губ: медицинского клея КЛ-3 и солкосерил дентальной пасты [76, 77, 152, 157].

Однако, несмотря на положительные свойства (высокая пластичность, хорошая адгезия, сочетанное применение с рядом лекарственных препаратов направленного действия), при использовании полиуретанового материала КЛ-З не обеспечивается точная дозировка препарата ввиду несовершенной техники его приготовления. При применении солкосерила дентальной пасты, равно как и при использовании аналогичных лекарственных форм (мази), затруднена точная дозировка препарата. Кроме того, этот препарат не обладает противомикробным действием, и использование его при лечении трещин губ ограничено [29].

Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о широком применении пролонгированных лекарственных форм в виде дозированных биологических пленок в различных областях медицины: хирургии [1, 42, 54, 66, 137, 140], онкологии [8, 92, 110], гинекологии [122], при лечении ран и ожогов [116, 126]. Часть работ посвящена изучению свойств лекарственных пленок и их биологической доступности [60, 102, 138, 153, 173].

Известен широкий диапазон исследований по использованию лекарственных пленок в стоматологии: хирургии, пародонтологии [71, 90, 106], ортопедии [164], при заболеваниях слизистой оболочки полости рта [81, 152,] и кариесе зубов [115]. Тем не менее, при лечении и профилактике заболеваний красной каймы губ, лекарственные пролонгированные формы не получили широкого распространения.

В медицинской практике широко используется отечественный антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений – декаметоксин [6, 13, 19, 22]. Благодаря широкому спектру antimикробной активности данный препарат применяется в различных областях медицины: хирургии [5, 6, 27], офтальмологии [15], гинекологии [40], дерматологии [28, 103], стоматологии [59, 89, 129]. На основе декаметоксина разработаны antimикробная медицинская марля [140], микробоцидный пленкообразующий препарат пролонгированного действия - амосепт [5, 14, 22, 32]. В единичных исследованиях [44] с целью профилактики

актинического хейлита рекомендуется покрывать губы биологической пленкой, содержащей метилурацил, эфир медицинский, колодий эластичный, спирт этиловый, касторовое масло. Для защиты красной каймы губ от факторов неблагоприятного действия тепличного производства используется защитная пленка следующего состава: натрия гидрокарбоната и метилурацила по 2 г, колодия и эфира медицинского по 7,5 г, спирта этилового 90° 25 мл. Но данные препараты являются огнеопасными и неудобными при хранении. Несмотря на то, что в этиологии воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ важную роль играют неблагоприятные метеофакторы, для профилактики хейлитов не разработаны эффективные фотозащитные пролонгированные формы.

Разработанные О.П. Максимовой [78, 79] методики лечения заболеваний красной каймы губ с использованием функциональных методов применяются, в основном, в детской практике. Вместе с тем, известно влияние миогимнастики и массажа для нормализации регионарного кровообращения в тканях. Однако эти методы не получили широкого распространения и не используются при лечении заболеваний красной каймы губ у взрослых. Не используются препараты и их сочетания с физиотерапевтическими воздействиями, способствующими нормализации локальной гемодинамики и процессов обмена в слизистой оболочке красной каймы губ.

Проблема адаптации человека как общебиологическая проблема все чаще привлекает к себе внимание специалистов различных областей. Особенно актуальна эта проблема в деле разработки методов профилактики и лечения болезней [13, 100, 125, 131, 142].

В связи с этим, особого внимания заслуживают результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению неспецифических адаптационных реакций и коррекции их с помощью адаптогенов растительного происхождения [83, 84], электромагнитных волн миллиметрового диапазона [83, 180], фитоаэроионизации [95], лазерного

облучения [35], прерывистым респираторным воздействием газовой гипоксической смесью в нормобарических условиях [21].

### Резюме

Таким образом, подводя итоги обзора литературы следует отметить, что наиболее часто встречающиеся воспалительные и деструктивные хейлиты остаются одной из спорных и нерешенных проблем стоматологии. Это обусловлено тем, что, несмотря на локальность проявления болезни, многие стороны этой патологии остаются невыясненными. Это, прежде всего, этиология и патогенез, отсутствие убедительно обоснованного терапевтического подхода. В связи с этим представляется перспективным разработка патогенетического базиса, который мог бы предопределять возникновение, особенности течения и исходы воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ.

Среди таких возможных базисов, по нашему мнению, является состояние локальной гемодинамики и адаптационных возможностей сосудистой системы губ. Определенное значение в решении этой проблемы могут иметь новые подходы к изучению влияния состава и свойств микробной флоры на развитие деструктивных поражений красной каймы губ, которая, ввиду анатомического положения, находится под влиянием двух биоценозов. Однако, эти вопросы, либо частично отражены, либо изучались более 30 лет тому назад. При этом для обследования больных хейлитами проводились чаще морфологические исследования и не использовались современные высокочувствительные методы неинвазивной диагностики, в частности, допплерометрии, которые позволяют определить функциональное состояние кровеносной системы губ. Несмотря на множественные указания о роли неспецифической реактивности организма в развитии заболеваний красной каймы губ, авторы ограничиваются изучением состояния местного иммунитета полости рта. Лишь единичные работы посвящены изучению роли специфических факторов иммунной защиты, но, при этом, авторы

исследований не дают рекомендаций о наиболее рациональных способах коррекции иммунного ответа. Вместе с тем, учитывая влияние множества раздражителей на развитие воспалительных и деструктивных хейлитов, изучение характера неспецифических адаптационных реакций и возможность их коррекции может быть перспективным направлением в решении проблемы.

Эффективность лечения заболеваний красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера во многом определяется рациональной местной терапией заболеваний. В широкой амбулаторной практике для местного лечения больных хейлитами используются лекарственные растворы трав и антисептиков, мазевые аппликации. Однако, продолжительность их действия незначительна. Солкосерил дентальная адгезивная паста, рекомендуемая отдельными авторами для лечения хейлитов, не обладает противомикробным действием. Ввиду неточной дозировки и несовершенной техники приготовления не получили широкого распространения и биологические пленки на основе полиуретана КЛ-3. Поэтому перспектива решения данной проблемы видится в разработке более совершенных лекарственных форм пролонгированного действия.

Таким образом, в проблеме лечения и профилактики воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ имеется ряд нерешенных вопросов. Такое состояние продиктовало необходимость их изучения и разрешения, чему и посвящено настоящее исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Проведено проспективное исследование по изучению этиологических и патогенетических аспектов развития, течения и исходов заболеваний красной каймы губ, дана оценка гемодинамических и бактериологических особенностей хейлитов для обоснования этиотропной и патогенетической терапии новым комплексным препаратом.

С целью изучения этиологии и основных звеньев патогенеза воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ обследовано 120 больных в возрасте от 16 до 65 лет. У 34 больных был диагностирован метеорологический хейлит, у 42 – сухая форма эксфолиативного хейлита, у 44 – хронические трещины губ.

Эффективность разработанного метода лечения изучена при лечении 60 больных основной группы с воспалительными и деструктивными хейлитами. 60 больных воспалительными и деструктивными заболеваниями красной каймы губ, лечение которых проводили традиционным методом, составили контрольную группу. Кроме этого, для допплерографических исследований артерий верхней и нижней губы в норме сформирована группа из 60 здоровых лиц 20-30-летнего возраста.

В основной группе для местной терапии использовали разработанную ранозаживляющую мазь (РМ), в контрольной – бальзам для губ «Ла-Кри» (ЗАО «Вертекс»).

Бальзам для губ «Ла-Кри» оказывает смягчающее, успокаивающее и увлажняющее действие, обладает противовоспалительным и заживляющим эффектом. Состав: экстракт солодки, бисаболол, Д-пантенол, экстракт алоэ, алантодин, масла ши, касторовое, миндальное масла, витамины А и Е.

Основную группу составили 18 больных метеорологическим хейлитом, 22 – сухой формой эксфолиативного хейлита и 20 – с трещинами красной

каймы губ.

Контрольную группу составили 16 больных метеорологическим хейлитом, 20 – эксфолиативным хейлитом, 24 – с трещинами красной каймы губ.

Больные основной и контрольной группы были сопоставимы по всем основным параметрам.

Для клинического обследования и дифференциальной диагностики заболеваний красной каймы губ проводили начиная со сбора анамнеза больного, осмотра и выявления патологических изменений красной каймы губ, зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, лабораторных и функциональных исследований.

При сборе анамнеза учитывали жалобы больных на боль, жжение, кровоточивость, чувство стянутости, сухости, шершавости и шелушения губ. Определяли характер течения заболевания, рецидивы и сроки ремиссии. Выясняли гигиенические навыки, уход за полостью рта, наличие вредных привычек (облизывание и покусывание губ, предметов). Выявляли наличие сопутствующих стоматологических и заболеваний внутренних органов, аллергических реакций, связь заболеваний красной каймы губ с условиями профессиональной деятельности, обострением основного заболевания.

При осмотре определяли цвет красной каймы губ (розовый, красный, синюшный, серый), наличие отека, гиперемии, корочек, чешуек, эрозий и трещин. Устанавливали характер прикрепления корочек и чешуек к поверхности красной каймы губ и ее состояние после их отторжения или насилиственного отрыва. При обследовании исключали клинические признаки озлокачествления трещин красной каймы губ.

Кроме того, выявляли нарушения архитектоники и функции губ, состояние зубов и прикуса, наличие кариеса и его осложнений, заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит, пародонтоз) и слизистой оболочки полости рта (стоматит). Клиническое наблюдение проводили в динамике лечения на всех этапах реабилитации.

Кроме использования местных ранозаживляющих средств, для нормализации локальной гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ на этапе восстановления у больных метеорологическим хейлитом, эксфолиативным хейлитом и рецидивирующими трещинами красной каймы губ проводили комплексное лечение, которое включало: амплипульс-форез 2% раствором никотиновой кислоты, витаминотерапию (В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>), гидромассаж, хвойно-жемчужные и сульфидные ванны, фенофорез 0,5% раствором гидрокортизона.

## 2.2. Определение качественного и количественного состава микрофлоры красной каймы губ

Поскольку развитие хейлитов происходит на фоне предрасполагающих факторов, одним из которых является микробная флора, для изучения влияния микробной флоры на патогенез воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ проведены микробиологические исследования.

Материал для исследования микрофлоры красной каймы губ брали натощак стерильным ватным тампоном с поверхности губ при метеорологическом и эксфолиативном хейлите и с глубины трещин при первичных и рецидивирующих трещинах красной каймы губ и хронических трещинах угла рта. Материал доставляли в лабораторию в специальных транспортных средах (пробирка с транспортной средой AMIES с углем с пластиковым аппликатором, COPAN, Италия).

Диагностически значимыми (при условиях соблюдения правил забора материала) считались выделение возбудителя в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Данный показатель применялся при идентификации представителей *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.* и неферментирующих бактерий. Для стрептококков значимым считалось наличие 10 изолированных колоний на агаре после суточной инкубации

засеянного материала.

С целью выделения чистых культур микроорганизмов, их дифференциации и идентификации использовали питательные, селективные и дифференциально-диагностические среды: кровяной агар – основа Columbia agar (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной крови лошади; шоколадный агар – основа Trypticase Soya agar (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция); Mannitol Salt agar (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция), Enterococcosel agar (Becton Dickinson, США) или D-coccosel agar (bioMerieux, Франция); Agar Endo (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция); Pseudosel Base agar (Becton Dickinson, США), среда Сабуро и хромогенный агар для дифференцировки грибков рода *Candida*. Чашки с кровяным и шоколадным агаром помещались в контейнер с генератором 3% CO<sub>2</sub>, (BD BBLtm GasPaktm CO<sub>2</sub> System Envelopes) после чего контейнер и остальные чашки инкубировали в термостате при температуре 35,5° С в течение 18-24 часов.

В первые сутки мазки тестировались на наличие антигена *Streptococcus pyogenes* с помощью коммерческих наборов Directigen StreptoA (Becton Dickinson, США) или коаглютинационного диагностикума «СтрептоA» (Аквапаст, СПб, Россия). Кроме того, материал больных тестировался на наличие *Mycoplasma pneumoniae* (ООО НПО «Иммунотекс», Россия). Дифференциацию и идентификацию микроорганизмов проводили с использованием микроскопических, культуральных и биохимических методов.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к ПМС производили ДДМ по утвержденным методикам [25, 26, 70, 146], с использованием agar Muller-Hinton II (для тестирования стрептококков с добавлением 5% дефибринированной крови лошади), и дисков с противомикробными средствами (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция, НИЦ, Россия). Чувствительность определялась для каждого микроорганизма отдельно.

Микробиологическое обследование проведено у 60 здоровых лиц и 120 больных с воспалительными и деструктивными хейлитами в процессе обследования и по окончанию лечения.

### 2.3. Функциональные методы исследования состояния гемодинамики губ

Постоянное воздействие многочисленных и разнообразных экзогенных и эндогенных раздражителей способствует изменению физиологического состояния сосудистой системы и ее адаптационных механизмов. Выделение сосудистого фактора как основного среди других причин, способствующих развитию хейлитов, является особенностью подхода к диагностике гемодинамических нарушений при заболеваниях красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера. В этой связи, наиболее перспективными являются современные допплеровские методики, позволяющие регистрировать кровоток и производить измерение гемодинамических показателей в небольших по размеру сосудах, какими являются *a. labialis inferior* и *a. labialis superior*. Для определения адаптационных механизмов гемодинамики губ и ее резервных возможностей использовали функциональную пробу местного действия.

Определение состояния гемодинамики верхней и нижней губы проводили с использованием современных допплеровских методов, позволяющих непосредственно визуализировать активно функционирующие сосуды и проводить спектральную допплерографию с последующим определением гемодинамических параметров.

Метод цветового дуплексного сканирования артерий. Для определения показателей кровотока применяли метод ультразвукового исследования - цветовое дуплексное сканирование артерий. Цветовое дуплексное сканирование (ЦДС) артерий - это методика, сочетающая в себе визуализацию сосудов и тканей в В-режиме и допплеровскую оценку

показателей линейной скорости кровотока. Метод позволяет одновременно оценивать состояние стенок сосуда и распределение потоков крови в нём (дуплексная сонография).

Результат компьютерной обработки допплеровского сдвига частот представлен в виде допплерограммы со спектральным анализом скоростных составляющих кровотока, либо цветовой двухмерно-пространственной картограммой распределения потоков в сосуде.

Исследования проводились на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ СК СККБ (заведующая отделением к.м.н., Септа И.Г.) на ультразвуковом сканере Philips iE33 (рис. 1 - а) с использованием линейного датчика Philips L11-3 с частотой 9-11 МГц, который обеспечивал сочетание сканирования в режиме реального времени и функцию импульсноволнового допплера. Это позволило получить ультразвуковую картину на экране прибора в триплексном режиме: наложение цветового картирования тока крови с одновременной регистрацией кривых скоростей кровотока.



а



б

*Рис. 1. а - ультразвуковой аппарат Philips iE 33, б – проведение исследования*

При ультразвуковом исследовании пациента укладывали на кушетку лицом вверх с подложенной под плечи невысокой плотной подушкой так,

чтобы голова была слегка запрокинута (рис. 1 - б). Кожу губ обрабатывали специальным гелем - Ultrasound Transmission. Линейный датчик устанавливали на наружную поверхность губы в области проекции губных артерий таким образом, чтобы угол между продольной осью сосуда и направлением ультразвукового луча составлял 50°.

Эхографическое исследование состояло из поиска сосуда и прицельного изучения его параметров. Кривая скорости кровотока хорошего качества, распознаваемая по аудио сигналу и видеоизображению и имеющая максимальные значения скоростей для данного сосуда, фиксировалась на экране прибора в виде не менее трех последовательных циклов. Результаты исследования кривых скоростей архивировали путем записи на видеопленку.

При проведении спектрального анализа оценивали качественные параметры: форму допплеровской кривой, наличие «спектрального окна», интенсивность свечения различных зон допплеровского спектра. Оценку количественных параметров допплеровского сдвига частот проводили по показателям максимальной sistолической скорости кровотока ( $V_{max}$ ), конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{min}$ ) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока (time average maximum - ТАМХ). Индекс резистентности сосудов ( $R_i$ ), пульсационный индекс ( $P_i$ ), объемную скорость кровотока (СО) и sistоло-диастолическое соотношение (S/D) определяли по стандартным методикам.

Настоящее исследование включало изучение гемодинамических показателей сосудистого русла губ у 60 практически здоровых лиц (контроль) в возрасте от 20 до 30 лет с отсутствием какой-либо патологии губ, которое позволило получить данные о нормальном кровоснабжении верхней и нижней губы. Затем, с целью разработки эхографических критериев адаптационной реакции сосудистой системы губ, применили функциональную пробу местного действия, распространенную в стоматологии.

Для постановки функциональной пробы использовали холодовой

раздражитель - лед. Грелку со льдом прикладывали к нижней и верхней губе на 5 мин. Триплексное сканирование в режиме реального времени с анализом допплеровского спектра проводили после пробы через 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 15 минут до восстановления фоновой конфигурации кривых скоростей кровотока.

В процессе диагностики и определения эффективности этапного комплексного лечения проведено триплексное сканирование сосудистого русла губ у всех 120 больных с воспалительными и деструктивными заболеваниями красной каймы губ.

#### 2.4. Изучение антисептических свойств разработанной ранозаживляющей мази

Антимикробную активность разработанной ранозаживляющей мази (РМ) определяли с помощью метода последовательных серийных разведений исследуемого препарата в жидкой питательной среде и методом диффузии в агар с использованием дисков.

Соответствующую питательную среду разливали по 2 мл в 10 пробирок. Затем, в первую пробирку добавляли 2 мл РМ и готовили последовательные двукратные разведения мази в питательной среде. Во все пробирки вносили взвесь суточной агаровой культуры микроорганизмов из расчета  $10^6$  КОЕ (колоний образующих единиц) на 1 мл питательной среды. Пробирки встряхивали и помещали в термостат при  $t = 37^\circ\text{C}$  на 18-24 часа. По окончании экспозиции инкубации проводили анализ результатов. Степень чувствительности микроорганизмов определяли по наименьшей концентрации РМ, в присутствие которой не наблюдали роста культуры. Наименьшее количество препарата, которое вызывало полную задержку роста тест-культуры, считали минимальной ингибирующей концентрацией (МИК). Минимальную бактерицидную (фунгицидную) концентрацию (МБцК, МФцК) устанавливали путем посевов из пробирок на соответствующие твердые

питательные среды.

Для большинства микроорганизмов использовали в качестве питательной среды 1% мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар, 5% кровяной агар, среду Эндо и Сабуро. Культивирование микроорганизмов проводили при  $t=37^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов. Грибы выращивали на среде Сабуро при  $t=30^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов. Все опыты сопровождали соответствующими контролями (контроль среды на стерильность, контроль роста культуры в среде без препарата).

С целью обеспечения контроля точности и стандартности проведения исследования в опытах использовали рекомендованные культуры Американской коллекции типовых культур (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 10231, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Кроме этого, исследования antimикробных свойств лечебной клеевой композиции проводили на 24 штаммах музейных и идентифицированных микроорганизмов, выделенных из мазков красной каймы губ больных с воспалительными и деструктивными хейлитами. Действие РМ на грибы рода *Candida* определяли на 9 свежевыделенных штаммах микроорганизмов от больных хроническими трещинами угла рта.

Одновременно изучали чувствительность к РМ штаммов бактерий, выделенных от больных хейлитами воспалительного и деструктивного характера и изолированных в виде чистых культур. При этом применяли метод диффузии в агар. Для этого на стандартные заводские диски диаметром 6 мм наносили по 0,05 мл композиции. Полимеризацию РМ до образования пленки проводили при  $t = 37^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Дальнейший ход исследования проводили по общепринятой методике. Наличие зоны задержки роста микроорганизмов вокруг бумажного диска указывала на чувствительность микробов к испытуемому средству. По величине диаметра зоны задержки роста оценивали степень чувствительности микробов: до 22 мм – малочувствительные, от 22 до 25 мм – чувствительные, более 25 мм –

высокочувствительные.

## 2.5. Материал и методы статистической обработки полученных данных

Материалы исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Exel 2007, Statistica for Windous 5.0. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Полученную информацию переносили в сводные таблицы. По всем изучаемым показателям осуществляли расчет точечных и интервальных оценок: среднего значения, дисперсии, стандартной ошибки и абсолютной ошибки при доверительной вероятности  $\alpha = 0,95$ .

Достоверность различий выборочных средних величин оценивали разностным методом, а достоверность различия определяли по критерию Стьюдента при соответствующей степени свободы. Взаимосвязь между количественными признаками изучали на основе коэффициентов корреляции, значимость которых определялась при помощи таблицы критических значений коэффициентов корреляции для соответствующих степеней свободы. Для характеристики интервала индивидуальной нормы был использован метод дисперсионного анализа для вычисления наименьшей существенной разницы. Сравнение долей интересующего признака осуществлялось по методу Фишера. В процессе анализа исходных данных возникала необходимость рассматривать различные регрессивные модели, параметры которых оценивали, на основании метода наименьших квадратов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ

### 3.1. Изучение состава микроорганизмов при патологии красной каймы губ

Существование и функционирование таких больших экологических систем, как микробиоценоз кожи и полости рта обеспечиваются разными факторами. К ним относятся сам организм и многочисленные микробные ассоциации, которые его населяют. Красная кайма губ находится на границе двух систем и испытывает совместное влияние их микробиоценозов. В этой связи, представляется целесообразным изучение роли микробной флоры в патогенезе заболеваний красной каймы губ. Это позволит уточнить ее значение, поскольку по существующим представлениям микробная флора является ведущим этиологическим фактором некоторых хейлитов, которых даже относят к микробным заболеваниям.

В целом, микробиоценоз красной каймы губ не выделен в отдельную экосистему. Однако необходимо отметить, что качественный и количественный состав симбионтной флоры красной каймы губ у здоровых людей достаточно стабилен. Общая видовая структура микроорганизмов при заболеваниях красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера, по сравнению со здоровыми лицами, менялась незначительно и была представлена преимущественно аэробными видами.

Анализ данных показал, что качественный состав микрофлоры красной каймы губ у здоровых лиц и больных хейлитами был представлен, в основном, резидентной флорой, обитающей в полости рта и на коже. Тем не менее, при кажущейся идентичности качественного состава микробной флоры здоровых и больных лиц, выявлены определенные различия, проявляющиеся в значительном увеличении количества микроорганизмов и появлению у больных деструктивными хейлитами довольно агрессивных

видов (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

При микробиологическом исследовании у больных первичными трещинами красной каймы губ и метеорологическим хейлитом идентифицировано 10 бактериальных культур, эксфолиативным хейлитом – 9, рецидивирующими трещинами красной каймы губ – 7, хроническими трещинами угла рта – 6, у лиц контрольной группы – 8.

При анализе состава микрофлоры здоровых лиц установлено, что она была представлена монокультурами бактерий рода *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., семейства *Enterobacteriaceae* spp. и грибов рода *Candida*. В отличие от них, у 28 (32,18±5,04%) больных метеорологическим хейлитом, 16 (37,21±7,46%) – эксфолиативным хейлитом, 22 (66,67±8,33%) – рецидивирующими трещинами красной каймы губ, а также у всех больных первичными трещинами красной каймы губ и хроническими трещинами угла рта выявлены микробные ассоциации двух- и трехкомпонентные (бактериально-бактериальные и бактериально-грибковые).

При сравнении результатов обсемененности микроорганизмами красной каймы губ установлено, что у больных метеорологическим хейлитом от 10,34±3,28 до 33,33±5,08% случаев высевалась грамположительная аэробная стафилококковая микрофлора со значительным преобладанием *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*. *Streptococcus salivareus*, являющийся постоянным обитателем ротовой полости, обнаружен у 25 (28,74±4,88%) больных метеорологическим хейлитом. Из грамотрицательной аэробной и факультативно-анаэробной флоры наиболее часто встречалась *Escherichia coli* (в 14,94±3,84%). Кроме того, у данной группы больных в 6,90±2,73 и 11,49±3,44% случаев были выявлены *Candida tropicalis* и *Candida albicans*. В единичных случаях высевались *Klebsiella pneumoniae* (2,3%) и *Pseudomonas aeruginosa* (1,15%).

Частота обнаружения отдельных групп микроорганизмов у больных эксфолиативным хейлитом была следующей. Стафилококковая флора: *S. aureus* выделен у 6 (13,95±5,35%) больных, *S. epidermidis* – у 12 (27,91±

6,92%), *S. saprophyticus* – у 7 ( $16,28\pm5,70\%$ ), *S. cohnii* – у 5 ( $11,63\pm4,95\%$ ); факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки рода *Esherichia*: *E. coli* выделена у 6 ( $13,95\pm5,35\%$ ) больных; дрожжеподобные грибы рода *Candida*: *C. tropicalis* выделена у 3 ( $6,98\pm3,93\%$ ) больных, *C. albicans* – у 5 ( $11,63\pm4,95\%$ ). Почти у половины обследованных больных эксфолиативным хейлитом ( $44,19\pm7,66\%$ ) был выявлен *Str. salivareus*.

Иная ситуация выявлена у больных первичными трещинами красной каймы губ. Анализ бактериологических исследований этой группы больных показал, что в развитии патологического процесса значительно возрастает удельный вес условно-патогенных грамотрицательных бактерий семейства энтеробактерий (*Esherichia coli* –  $33,33\pm6,67\%$ , *Klebsiella pneumoniae* –  $19,61\pm5,62\%$ ), патогенных микроорганизмов рода *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* –  $27,45\pm6,31\%$ ) и снижается частота выделения грибковой (*C. albicans* –  $7,84\pm3,80\%$ , *C. tropicalis* –  $3,92\pm2,74\%$ ) и отдельных видов кокковой флоры (*S. saprophyticus* –  $9,80\pm4,20\%$ ). Хотя значение стафилококков и стрептококков при хейлитах не уменьшилось: *S. aureus* выделен у 22 ( $40,74\pm6,63\%$ ) больных, *S. epidermidis* – у 14 ( $27,45\pm6,31\%$ ), *Str. salivareus* - у 13 ( $25,49\pm6,16\%$ ).

Меньшим видовым составом была представлена микрофлора у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ. При этом значительно увеличивался процент высеваания грамотрицательной флоры: *E.coli* ( $33,33\pm8,33\%$ ), *P.aeruginosa* ( $36,36\pm8,50\%$ ) и *Kl. pneumoniae* ( $33,33\pm8,33\%$ ). Довольно высокий процент высеваания *S. aureus* и *Str.salivareus* (соответственно  $27,27\pm7,87$  и  $15,15\pm6,34\%$ ). Характерной особенностью бактериального обсеменения клинического материала у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ было отсутствие грибковой флоры.

У больных хроническими трещинами угла рта в 100% случаев высевались грибы рода *Candida*, в подавляющем большинстве случаев – *C. albicans* ( $81,82\pm8,42\%$ ). Обращает на себя внимание симбиоз *Candida* с

*Klebsiella pneumoniae*, который высеивался у 18 ( $81,82\pm8,42\%$ ) из 22 больных хроническими трещинами угла рта. В большом проценте случаев были высеяны синегнойная палочка и *C. tropicalis* ( $18,18\pm8,42\%$ ), остальные виды стафилококковой и стрептококковой флоры – в единичных случаях.

В целом, можно отметить, что в формировании большинства ассоциаций больных метеорологическим хейлитом в 24 ( $85,71\pm6,74\%$ ) случаев участвовали микроорганизмы семейства грамположительных кокков. Грибы рода *Candida* были ассоцииантами в 16 случаях ( $57,14\pm9,52\%$ ). Трехкомпонентные ассоциации обнаружены у 15 больных метеорологическим хейлитом, что составило  $53,57\pm9,60\%$  всех случаев смешанной обсемененности клинического материала. Формировали трехкомпонентные ассоциации: *S. aureus*, *Str. salivareus*, *C. albicans* – в 9 (60 %) случаях; *S. epidermidis*, *E. coli*, *C. tropicalis* – в 6 (40%) случаях. Двухкомпонентные ассоциации, установленные у 13 ( $46,43\pm9,60\%$ ) больных со смешанной обсемененностью микроорганизмами красной каймы губ, были представлены следующими видами: *S. epidermidis* и *Str. salivareus* – в 7 (53,85%) случаях; *S. saprophyticus*, и *E. coli* – в 5 (38,46%) случаях; *S. cohnii* и *C. albicans* – в 1 (7,69%) случае.

Трехкомпонентные микробные ассоциации у больных эксфолиативным хейлитом были установлены в  $18,60\pm6,00\%$  исследований. При этом в половине случаев (у 4 больных) они были представлены факультативно-анаэробными грамотрицательными палочками семейства энтеробактерий (*E. coli*), грамположительными кокками (*Str. salivareus*) и грибами рода *Candida* (*C. albicans*). В трех случаях (37,5%) - *S. aureus*, *Str. salivareus* и *C. tropicalis*, а в одном случае (12,5%) - *S. cohnii*, *Str. salivareus* и *C. albicans*. Двухкомпонентные ассоциации – соответственно в 75,0% - *S. epidermidis* и *Str. salivareus*, в 25,0% - *S. saprophyticus* и *E. coli*.

У больных хроническими трещинами угла рта преобладали двухкомпонентные ассоциации (в  $81,82\pm8,42\%$  случаев). Участниками этих ассоциаций во всех (100%) исследованиях были микроорганизмы из

семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*) и грибы рода *Candida* (*C. albicans*). Трехкомпонентные ассоциации выявлены у 4 больных. У 2 больных ассоциантами были *P. aeruginosa*, *C. tropicalis* и *Str. salivareus*, а у 2 больных - *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. tropicalis*.

При бактериологическом обследовании больных первичными трещинами красной каймы губ во всех пробах клинического материала выявлены двухкомпонентные ассоциации. При этом бактериально-микотические выявлены в 6 исследованиях (в 2-х - *S. aureus* и *C. tropicalis*, в 4-х - *S. aureus* и *C. albicans*), бактериально-бактериальные в 48 исследованиях, при которых наиболее часто встречались ассоциации *S. aureus* и *Str. salivareus* (13 случаев), *E. coli* и *S. epidermidis* (6 случаев), *Kl. pneumoniae* и *S. saprophyticus* (5 случаев), *P. aeruginosa* и *S. cohnii* (7 случаев).

В микробных ассоциациях больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ видовой спектр состоял из 7 микроорганизмов, которые в 22 (66,67±8,33%) случаях были в двухкомпонентных ассоциациях, а в 11 (33,33±8,33%) случаях высевались в виде монокультур. У данной группы больных ассоциантами были: в 9 случаях - *S. aureus* и *E. coli*, в 5-ти - *Str. salivareus* и *Kl. pneumoniae*, в 4-х - *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*, в 3-х - *S. saprophyticus* и *P. aeruginosa*, в 1-ом - *P. aeruginosa* и *E. coli*.

Для изучения роли микробной флоры в патогенезе заболеваний красной каймы губ важна не только качественная, но и количественная оценка посевов.

Проведенные исследования показали высокую степень бактериальной обсемененности красной каймы губ (от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ в 1 мл питательной среды) у больных хейлитами по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, у которых микробное число составляло не более  $10^4$  КОЕ в 1 мл питательной среды.

Сравнительный анализ обсемененности красной каймы губ в основных группах показал, что пробы клинического материала больных метеорологическим хейлитом, эксфолиативным хейлитом и хроническими

трещинами угла рта обсеменены, в основном, *Staphylococcus aureus* в концентрации, не превышающей  $10^2$  -  $10^4$  КОЕ/мл. Однако, у 2 ( $2,30\pm1,62\%$ ) больных метеорологическим хейлитом и 3 ( $6,98\pm3,93\%$ ) - эксфолиативным хейлитом наблюдалась высокая степень обсемененности, составившая  $10^5$  КОЕ/мл, в то время как у лиц контрольной группы показатель микробного числа *S. aureus*  $10^4$  КОЕ/мл выявлен лишь у 1 обследованного.

При анализе количества выделенных микроорганизмов установлена высокая численность популяций *S. aureus* у больных первичными и рецидивирующими трещинами красной каймы губ. Так минимальная степень обсемененности данного вида бактерий, установленная у 4 ( $7,41\pm3,60\%$ ) больных первичными трещинами красной каймы губ составила  $10^4$  КОЕ/мл, максимальная - $10^8$  КОЕ/мл ( $5,88\pm3,33\%$  больных). При этом критическую концентрацию  $10^6$  и  $10^7$  КОЕ в 1 мл питательной среды имели соответственно  $18,52\pm4,20$  и  $7,41\pm3,60\%$  больных первичными трещинами губ.

При рецидивирующих трещинах красной каймы губ, несмотря на меньший процент обсемененности клинического материала *S. aureus*, показатель микробного числа в 2 пробах ( $6,06\pm4,22\%$ ) был равен  $10^5$  КОЕ/мл, в 4 ( $12,12\pm5,77\%$ ) -  $10^7$  КОЕ/мл, в 3 ( $9,09\pm5,08\%$ ) -  $10^8$  КОЕ/мл.

Высокой степенью микробной обсемененности (от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ в 1 мл питательной среды) характеризовалась распространенная резидентная флора кожных покровов *S. epidermidis* у больных метеорологическим хейлитом, по сравнению с контрольной группой. Причем, показатель микробного числа  $10^5$  КОЕ/мл имели  $4,60\pm2,26\%$  больных метеорологическим хейлитом,  $10^6$  КОЕ/мл -  $17,24\pm4,07\%$  больных,  $10^8$  КОЕ/мл -  $2,30\pm1,69\%$  больных. У больных эксфолиативным хейлитом *S. epidermidis* в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл выявлен у  $13,95\pm5,35\%$  больных,  $10^6$  КОЕ/мл - у  $6,98\pm3,93\%$  больных,  $10^7$  КОЕ/мл - у  $2,33\pm2,33\%$  больных. Такую же высокую степень обсемененности *S. epidermidis* имели 4 больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ и 8 больных ( $14,81\pm4,88\%$ ) первичными трещинами красной каймы губ. В остальных

исследованиях показатель микробного числа не отличался от лиц контрольной группы.

Анализ проб клинического материала, выделенного от больных метеорологическим хейлитом, позволил установить высокую численность популяций и другого вида резидентной кокковой флоры - *S. saprophyticus*, составившей от  $10^5$  до  $10^7$  КОЕ в 1 мл питательной среды у больных метеорологическим хейлитом и  $10^7$  КОЕ/мл у 2 больных эксфолиативным хейлитом. Вместе с тем, этот вид микроорганизмов в других группах больных встречался редко (при первичных и рецидивирующих трещинах красной каймы губ), либо в концентрациях ( $10^3$  -  $10^4$  КОЕ/мл), не отличающихся от контрольной группы.

Результаты степени обсемененности *S. cohnii* красной каймы губ у больных хейлитами отличались от остальных видов стафилококковой флоры численностью микроорганизмов. Как видно из таблицы 4, высокая диагностическая концентрация данного вида бактерий ( $10^5$  и  $10^6$  КОЕ/мл) выявлена суммарно у 2 (4,65%) больных эксфолиативным хейлитом, 3 (5,88%) больных первичными трещинами красной каймы губ и у 1 (1,15%) больного метеорологическим хейлитом.

К группе симбионтной флоры полости рта относится грамположительный факультативный анаэроб - *Streptococcus salivareus*, который высевался у здоровых лиц, в основном, в концентрации  $10^3$  и  $10^4$  КОЕ/мл и в одном случае -  $10^5$  КОЕ/мл. В то же время, у больных метеорологическим хейлитом обсемененность этого вида бактерий в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл выявлена в 13 ( $14,94\pm3,84\%$ ) случаях,  $10^6$  КОЕ/мл - в 5 ( $5,75\pm2,51\%$ ),  $10^7$  КОЕ/мл - в 7 ( $8,05\pm2,93\%$ ),  $10^8$  КОЕ/мл - в 3 ( $3,45\pm1,97\%$ ).

Такая же высокая степень обсемененности микробиологических проб установлена у больных эксфолиативным хейлитом, первичными и рецидивирующими трещинами красной каймы губ и хроническими трещинами угла рта. При этом показатель микробного числа  $10^5$ - $10^8$  КОЕ/мл выявлен суммарно у 37,89% больных эксфолиативным хейлитом, у 21,56% - первичными

трещинами красной каймы губ, 15,15% - рецидивирующими трещинами красной каймы губ и 9,09% - хроническими трещинами угла рта.

Определенное влияние на патогенез заболеваний красной каймы губ оказывает и непостоянная микрофлора (энтеробактерии, синегнойная палочка). Если у здоровых лиц контрольной группы микроаэрофильные бактерии не высеивались, а у больных метеорологическим и эксфолиативным хейлитом обнаруживались в малых концентрациях ( $10^2, 10^3$  КОЕ/мл), то у больных первичными трещинами красной каймы губ степень бактериальной обсемененности *P. aeruginosa* от  $10^5$  до  $10^7$  КОЕ/мл выявлена суммарно в 17,64% случаев, у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ – в 24,24%.

Как было выявлено, факультативно-анаэробная грамотрицательная палочка семейства энтеробактерий - *Klebsiella pneumoniae* не имела диагностического значения у больных метеорологическим хейлитом. Она высеивалась в единичных случаях в концентрации  $10^3$  -  $10^4$  КОЕ/мл и не обнаруживалась у больных эксфолиативным хейлитом и у здоровых лиц контрольной группы. В то же время, высокая диагностическая концентрация *Kl. pneumoniae* ( $10^5$  КОЕ/мл) была установлена у  $9,80 \pm 4,20\%$  больных первичными и у  $9,09 \pm 5,08\%$  больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ. В концентрации  $10^6$  КОЕ/мл данный вид был высеян у  $5,88 \pm 3,33\%$  больных первичными и у  $12,12 \pm 5,77\%$  больных рецидивирующими трещинами губ, а в концентрации  $10^7$  КОЕ/мл – у  $12,12 \pm 5,77\%$  больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ. По всей вероятности, данный микроорганизм имел особое значение в развитии хронических трещин угла рта. При этом в концентрации  $10^4$  КОЕ/мл он установлен у  $40,91 \pm 10,73\%$  больных,  $10^5$  КОЕ/мл – у  $18,18 \pm 8,42\%$ ,  $10^6$  КОЕ/мл – у  $22,73 \pm 9,15\%$ .

Большой обсемененностью клинических проб характеризовался другой представитель семейства *Enterobacteriaceae* - *E. coli*.

Высокие диагностические концентрации данного микроорганизма имели больные метеорологическим хейлитом ( $10^5, 10^6$  КОЕ/мл),

эксфолиативным хейлитом ( $10^6$  КОЕ/мл), первичными трещинами красной каймы губ ( $10^6$ - $10^8$  КОЕ/мл) и рецидивирующими трещинами красной каймы губ ( $10^5$ ,  $10^6$  и  $10^7$  КОЕ/мл). Грибы рода *Candida* (*C. albicans* и *C. tropicalis*) высевались при всех заболеваниях красной каймы губ, за исключением рецидивирующих трещин красной каймы губ.

Однако, если в контрольной группе и у больных метеорологическим хейлитом, эксфолиативным хейлитом, первичными трещинами красной каймы губ они обнаруживались в отдельных случаях и с небольшой численностью ( $10^2$  -  $10^4$  КОЕ/мл), то у больных хроническими трещинами угла рта были основными патогенами.

Так, *C. albicans* у 2 ( $9,09\pm6,27\%$ ) больных высевались в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл, у 1 ( $4,55\pm4,55\%$ ) – в  $10^6$  КОЕ/мл, у 6 ( $27,27\pm9,72\%$ ) – в  $10^7$  КОЕ/мл, у 9 ( $40,91\pm10,73\%$ ) – в  $10^8$  КОЕ/мл, в то время как *C. tropicalis* у 3 ( $13,64\pm7,49\%$ ) больных – в  $10^6$  КОЕ/мл, а у 1 ( $4,55\pm4,55\%$ ) больного – в  $10^7$  КОЕ/мл.

Таким образом, представленные данные являются убедительным аргументом в пользу развития своеобразного дисбиоза у больных с деструктивными заболеваниями красной каймы губ, т.е. изменения качественного (видового) и количественного состава микрофлоры. Полученные результаты исследования позволяют предположить, что сопутствующим отягощающим фактором в развитии этих заболеваний является резидентная и непостоянная микробная флора, соотношение отдельных видов которой зависит от формы хейлита. На это указывало достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение количественного состава симбионтной микрофлоры, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, а также появление таких микроорганизмов как *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*.

При этом у больных хроническими трещинами угла рта определенную роль в патогенезе заболевания играют грибы рода кандида и клебсиеллы, а у больных первичными и рецидивирующими трещинами красной каймы губ –

условно-патогенная микрофлора (кокки, энтеробактерии, синегнойная палочка). Нарушение целостности эпителиального покрова, наличие экссудата, ротовой жидкости создают благоприятный фон для колонизации микроорганизмов, которые поддерживают воспалительный процесс и препятствуют заживлению.

Наиболее объективными показателями патогенетической роли выделенных микроорганизмов, на наш взгляд, были значения микробного числа бактериальных посевов. Частота обнаружения микроорганизмов в концентрации от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ в 1 мл питательной среды является достаточным диагностическим критерием, подтверждающим наши предположения, поскольку у здоровых лиц контрольной группы концентрация микробной флоры составляла от  $10^2$  до  $10^4$  КОЕ/мл. Кроме того, существенное значение имеет видовой спектр возбудителей. Так, первичные и рецидивирующие трещины красной каймы губ, обусловленные псевдомонадами и клебсиеллами, независимо от количества выделенных бактерий, относят к числу опасных, способных усугублять течение воспалительного процесса в тканях.

Подтверждением ведущей роли грибковой флоры в патогенезе хронических трещин угла рта является обнаружение *Candida albicans* и *Candida tropicalis* у 100 % больных с микробной обсемененностью от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ в 1 мл питательной среды.

Увеличение количественного состава симбионтной флоры у больных метеорологическим и эксфолиативным хейлитом, по нашему мнению, является следствием влияния нарушенного состояния экосистемы полости рта (вследствие наличия стоматологических заболеваний) и не играет ведущей роли в патогенезе заболеваний.

Следовательно, при составлении плана лечения, необходимо руководствоваться данными о составе микрофлоры красной каймы губ и включать соответствующие антимикробные препараты. Учитывая разнообразие видового спектра микроорганизмов, выделенных при

бактериологическом обследовании больных, можно считать вполне обоснованным использование антимикробных препаратов широкого спектра действия при местной патогенетической терапии хейлитов.

### 3.2. Определение чувствительности основных патогенов к широкому спектру противомикробных средств

Диско-диффузионным методом определяли чувствительности *S.aureus*, *Kl.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosa* и *Candida albicans* к противомикробным средствам (табл. 1).

Таблица 1  
Чувствительность к противомикробным средствам микроорганизмов,  
выделенных при хейлитах (% чувствительных штаммов)

Препараты	<i>St</i> n-76	<i>Kl</i> n-39	<i>E.c.</i> n-44	<i>Ps</i> n-30	<i>C.a.</i> n-30	<i>C.t.</i> n-12
Амоксициллин	-	18%	27,3%	-	-	-
Амоксициллин/claveуланат	65,8% <sup>+</sup>	79,5%	88,6%	-	-	-
Цефазолин	65,8% <sup>+</sup>	71,8%	79,5%	-	-	-
Цефотаксим	65,8% <sup>+</sup>	94,9%	100%	-	-	-
Гентамицин	57,9%	64,1%	77,2%	-	-	-
Эритромицин	60,5%	-	-	-	-	-
Доксициклин	68,4%	84,6%	88,6%	-	-	-
Ципрофлоксацин	92,1%	89,4%	100%	90%	-	-
Ко-тримоксазол	57,9%	64,1%	75%	-	-	-
Клотrimазол	-	-	-	-	96,7%	83,3%
Кетоконазол	-	-	-	-	90%	53,3%
Флуконазол	-	-	-	-	83,3%	33,3%

Нистатин	-	-	-	-	96,7%	75%
----------	---	---	---	---	-------	-----

*St – Staphylococcus spp.; Kl – Klebsiella pneumoniae; E.c. – Escherichia coli; Ps – Pseudomonas aeruginosa; C.a. – Candida albicans; C.t. – Candida tropicalis.*

<sup>+</sup> - оксациллин

Микроорганизмы, выделенные у больных, обратившихся к врачу с патологией красной каймы губ, имеют средний уровень резистентности к антибактериальным препаратам. Стафилококки синтезировали беталактамазы, а 65,8% штаммов *Staphylococcus aureus* оказались резистентными к оксациллину – MRSA. Наиболее эффективным в отношении стафилококков оказался ципрофлоксацин. Различные представители семейства *Enterobacteriaceae* сохраняют высокую чувствительность к защищенным аминопенициллинам, цефалоспоринам, фторхинолонам, гентамицину, тетрациклином и ко-тримоксазолу. Из препаратов, применяемых в амбулаторной практике, в отношении синегнойной палочки активным оказался только ципрофлоксацин.

Грибки рода *Candida* сохраняют высокую чувствительность к клотrimазолу и нистатину.

Таким образом, при различных формах хейлитов в диагностически значимых концентрациях выделялись различные представители стафилококков, *Streptococcus salivareus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибки *Candida albicans* и *Candida tropicalis*. Выделяемые микроорганизмы сохраняют высокую чувствительность к ципрофлоксацину, а грибки – к клотrimазолу и нистатину.

# ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО СОСТАВА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ МАЗИ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОМПЛЕКС ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ

## 4.1. Разработка оригинального состава ранозаживляющей мази

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, выполненным в виде мази для местного применения - лечения повреждений язв, ран, ожогов.

Известен ряд средств для местного применения - лечения повреждений язв, ран, ожогов (Патент RU №1805952, МПК А 61 К 9/06. 1993, Патент RU №2274456 C2, МПК А 61 К 9/06, 2004).

Недостатком этих мазей является узкий спектр терапевтического действия, в основном, antimикробной направленности. Они имеют ограничения для применения из-за их индивидуальной непереносимости, а также опасности развития побочных явлений при длительном применении - снижения чувствительности микрофлоры, нарушения функции внутренних органов.

В качестве ближайшего аналога принята мазь для лечения ожоговых ран (Патент RU №2287324 C1, МПК А 61 К 9/06, 2005) содержащая растительное масло, воск, риванол, танин, глицерин. Данная мазь благодаря воско-масляно-глицериновой смеси обладает повышенной проникающей способностью в биоткани, пластиична, обладает высоким ранозаживляющим действием.

Однако, используемый в качестве одного из основных ингредиентов пчелиный воск противопоказан аллергикам, кроме этого, мазь не стимулирует иммунокомпетентные системы организма, не ингибит свободно-радикальные реакции в ране, что обуславливает медленное ранозаживляющее действие, рецидивы заболевания и сопутствующие аллергические реакции.

Поставлена задача – создание высокоэффективной ранозаживляющей противовоспалительной, иммуномодулирующей, антибактериальной и местно обезболивающей мази, обладающей выраженным клиническим эффектом и имеющей широкие функциональные возможности.

Поставленная задача решена путем введения в состав мази, содержащей 15% водный раствор риванола, компоненты лекарственных растений, танин и мазевую основу, настой тысячелистника, экстракта элеутерококка, 1% раствора хонсурида, 0,5% водного раствора левамизола, в качестве противомикробных средств - клотrimазола и ципрофлоксацина, в качестве мазевой основы - 10% линимента дибунола, при следующем соотношении компонентов, мас.%

Раствор риванола	1,5-2
Настой тысячелистника	2-5
Экстракт элеутерококка	1-3
Раствор хонсурида	4-6
Раствор левамизола	8-10
Танин	1-3
Клотrimазол	1-3
Ципрофлоксацин	1-3
Линимент дибунола	остальное

Параметры вводимых в состав заявляемой мази компонентов определяли опытным путем. Введение компонентов ниже нижнего или выше верхнего предела не обеспечивает оптимального лечебного действия, а также ухудшает товарный вид.

Характеристика компонентов ранозаживляющего средства.

15% раствор риванола обеспечивает антибактериальное действие, настой тысячелистника и экстракт элеутерококка обладают противовоспалительным, адаптогенным и стимулирующим ферментативную деятельность тканей действием.

1% раствор хонсурида обеспечивает улучшение тканевого обмена, стимулирует метаболические процессы, 0,5% водный раствор левамизола – стимулирует модулирующие процессы иммунитета (иммунокорригирующее действие). Применение танина вызывает эффект дегидратации, что позволяет предохранить воспаленные ткани от воздействия повреждающих факторов. Танин обладает противовоспалительным и местно обезболивающим действием. 10% линимент дибунола обладает антиоксидантным действием.

Клотримазол включен в композицию как местно действующий противогрибковый препарат из группы производных имидазола, который имеет широкий спектр действия, охватывающий почти все патогенные грибки, причем в малых концентрациях препарат действует фунгистатически, в больших - фунгицидно.

Ципрофлоксацин обладает антибактериальным действием широкого спектра, причем является наиболее активным против грамотрицательных бактерий, а на анаэробов действие менее выражено.

Дибунол является цитостатиком, он ингибирует свободно-радикальные реакции и обладает свойствами мощного антиоксиданта.

Сравнительный анализ с прототипом показал, что заявляемый состав мази отличается от известного введением новых компонентов, а именно настой тысячелистника, экстракта элеутерококка, 1% раствора хонсурида, 0,5% водного раствора левамизола, 10% линимента дибунола, противомикробных средств - клотримазола и ципрофлоксацина в новом соотношении компонентов.

Проведенный анализ известных мазей, сходных с заявляемой мазью по спектру терапевтического действия, показал, что состав: 15% водный раствор риванола, настой тысячелистника, экстракт элеутерококка, 1% раствор хонсурида, 0,5% водный раствор левамизола, танин, 10% линимент дибунола, противомикробные средства - клотримазол и ципрофлоксацин в котором все указанные ингредиенты растворимы или совмещаемы с

линиментом дибунола, в практике лечения афт, ран и ожогов ранее не применялся.

Ранозаживляющее средство готовят следующим образом.

Расчет приведен на 100 г продукта. Например, 100 г 10% линимента дибунола доводят до кипения в паровой бане, после чего в него добавляют настой тысячелистника (2 г) и экстракт элеутерококка (1 г), а затем раствор риванола (1,5 г). Полученную массу размешивают в течение 45 минут, охлаждают, добавляют растворенный в 1% растворе хонсурида (4 г) и 0,5% водном растворе левамизола (8 г) танин (1 г), клотrimазол и ципрофлоксацин (по 1 г) и снова тщательно перемешивают в течение 45 минут. Полученную смесь снова нагревают на паровой бане до температуры 70° С, после чего снимают с огня, охлаждают и процеживают через двойной слой стерильной марли.

При приготовлении под влиянием последовательного нагревания, остывания и перемешивания создается такое соотношение лекарственных веществ, которое позволяет достичь искомого ранозаживляющего противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального и местно обезболивающего эффекта. Предлагаемое техническое решение позволяет получить недорогое, экономически выгодное ранозаживляющее средство с высокой эффективностью в отношении широкого спектра заболеваний, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки и кожи, а также сократить сроки лечения.

Пример 2. Состав, г:

Раствор риванола	2
Настой тысячелистника	5
Экстракт элеутерококка	3
Раствор хонсурида	6
Раствор левамизола	10
Танин	3
Клотrimазол	3

Ципрофлоксацин	3
Линимент дибунола	остальное

Способ приготовления мази примера 2 аналогичен примеру 1.

Мазь по примеру 1 следует использовать при повреждении слизистой оболочки, в том числе слизистой оболочки полости рта, губ, мазь по примеру 2 – при ранах и ожогах кожи. Срок годности РМ не менее 1 года. Параметры средства стабильны в процессе хранения. Средство представляет собой светло-желтую массу с приятным травяным запахом. РМ очень пластична, легко наносится на кожу и слизистые, обладает высокой проникающей способностью в ткани. Мазь стимулирует иммунокомpetентные силы организма, безвредна, и не имеет побочных действий.

Лечебное действие РМ апробировано во всем диапазоне количественного содержания компонентов. Осложнений и побочных явлений при использовании данного средства выявлено не было. Способ нанесения средства на слизистую оболочку полости рта прост, доступен. РМ хорошо фиксируется даже на увлажненной слизистой полости рта. Все компоненты РМ имеют натуральное, естественное происхождение, без химических добавок. Такая широта использования объясняется лекарственной ценностью РМ из-за оптимального сочетания в нем биологически активных веществ.

#### 4.2. Микробиологическое обоснование использования разработанной ранозаживляющей мази

Исследования антимикробных свойств разработанной ранозаживляющей мази (РМ) проводили в сравнении с 0,01% раствором мирамистина (бензилдиметил аммоний хлорид моногидрат) по отношению, как к стандартным штаммам микроорганизмов, так и к смешанной флоре, высеванной от больных с воспалительными и деструктивными хейлитами. Результаты исследований методом серийных разведений представлены в таблице 2.

Таблица 2

Антибиотическая активность разработанной ранозаживляющей мази и 0,01% раствора мирамистина (мкг/мл)

Микроорганизмы	Количество штаммов	0,01% раствор мирамистина	Разработанная ранозаживляющая мазь
		минимальная бактерицидная/фунгицидная концентрация	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	0,97	1,95
<i>Staphylococcus aureus</i> 209	1	0,24	0,24
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	0,58±0,06	0,56±0,01
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1	15,6	15,6
<i>Escherichia coli</i> M-17	1	3,9	3,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	31,2	62,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,24	0,48
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0,97	1,95
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	0,97	1,95
<i>Streptococcus salivareus</i>	1	3,9	3,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	15,6	15,6
<i>Candida albicans</i> ATCC 27853	1	7,8	3,9
<i>Candida albicans</i>	9	3,9±0,4	3,9±0,8

Анализ антибиотической активности РМ и 0,01% раствора мирамистина показал, что исследуемые препараты обладали выраженной противостафилококковой активностью. Минимальная бактерицидная концентрация препаратов по отношению ко всем стандартным штаммам *S. aureus* составила у РМ от 0,24 до 1,95 мкг/мл, у 0,01% раствора мирамистина – от 0,24 до 0,97 мкг/мл. По отношению к 15 штаммам *S. aureus*, высеванным

от больных хейлитами воспалительного и деструктивного характера, среднестатистическая минимальная бактерицидная концентрация была почти одинаковой.

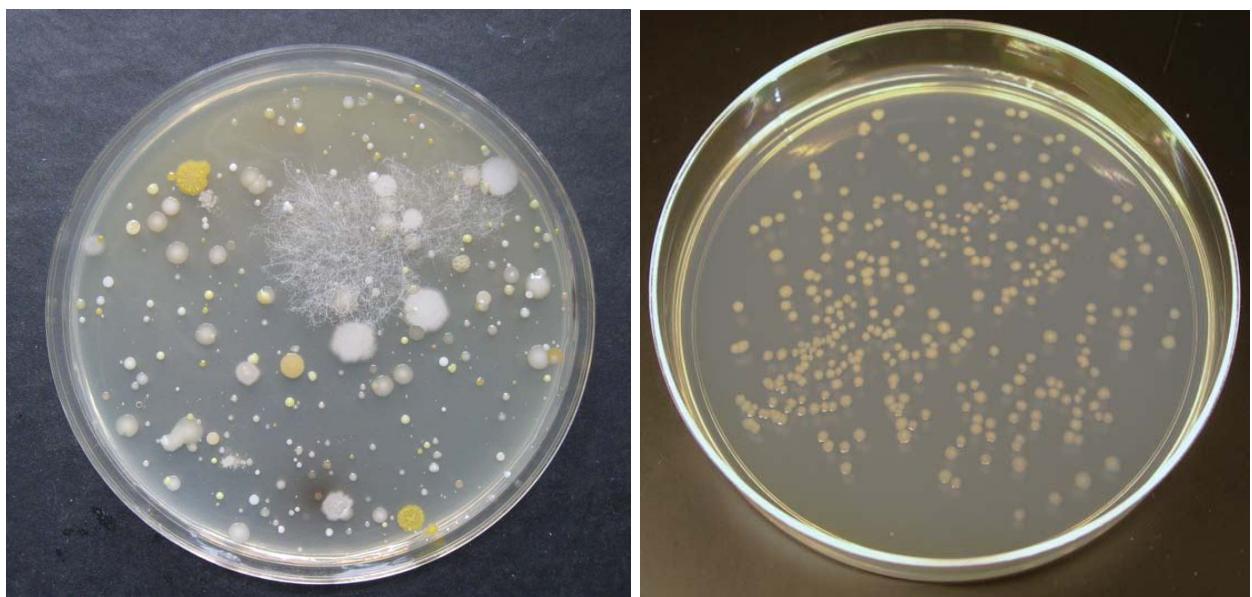
Чувствительным к исследуемым препаратам оказался и *Str. salivareus*. Минимальная губительная концентрация по отношению к данному виду бактерий была одинаковой и составила 3,9 мкг/мл.

*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. cohnii* погибали при минимальной бактерицидной концентрации, равной от 0,48 до 1,95 мкг/мл - у РМ, и от 0,24 до 1,95 мкг/мл - у 0,01% раствора мирамистина.

Следует отметить, что исследуемые препараты проявили высокую активность по отношению к факультативно-анаэробным грамотрицательным палочкам семейства энтеробактерий. Так, для *E. coli* 17 минимальная бактерицидная концентрация составляла 3,9 мкг/мл, для *E. coli* ATCC 25922 - 15,6 мкг/мл, а для *Kl. pneumoniae* - 15,6 мкг/мл. Препараты оказывали губительное действие и на музейные штаммы аэробных микроаэрофильных бактерий (*P. aeruginosa* ATCC 27853) в концентрации 31,2 мкг/мл (0,01% раствор мирамистина) и 62,5 мкг/мл (РМ).

Положительно характеризует разработанную мазь (в основном за счет введенного в состав мази клотrimазола) в отличие от 0,01% раствора мирамистина ее противогрибковая активность. Фунгицидные свойства препаратов изучали на девяти штаммах дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных от больных хроническими трещинами угла рта и *C. albicans* ATCC 10231 Американской коллекции типовых культур. Концентрации РМ, равные 7,8-3,9 мкг/мл, были губительными для большинства штаммов.

Изучение антимикробной активности РМ методом диффузии декаметоксина в агар показал выраженное антибактериальное действие в отношении большинства грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. При этом диаметр зоны задержки роста стафилококковой и стрептококковой флоры составил от 21 до 28 мм, грибковой флоры - от 22 до 25 мм (рис. 2).



*Рис. 2. Задержка роста *S. aureus* ATCC 25923. Диаметр зоны - 29 мм.  
Справа - задержка роста *C. albicans* ATCC 10231. Диаметр зоны – 22 мм*

Таким образом, сравнительное исследование антимикробной активности 0,01% раствора мирамистина и разработанной ранозаживляющей мази показало, что минимальная бактерицидная и минимальная фунгицидная концентрация исследуемых препаратов в отношении большинства микроорганизмов имеет сопоставимый характер. Гибель стандартных музейных штаммов микроорганизмов и бактерий, выделенных от больных хейлитами, наступает в присутствии небольших концентраций препаратов (от 0,22 до 64,8 мкг/мл).

Учитывая то, что оптимальное содержание клотrimазола и ципрофлоксацина в РМ (количество препарата, необходимое для образования пленки толщиной 0,5 мм на площади 4-6 см<sup>2</sup>) составляет от 100 до 300 мкг/мл, можно ожидать высокую терапевтическую эффективность разработанной мази при лечении различных форм хейлитов, в патогенезе которых играет роль микробная флора.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ГУБ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРАСНОЙ КАЙМЫ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Возможность использования неинвазивного анализа показателей кровотока для оценки эффективности проводимой терапии

Ультразвуковое исследование мягких тканей губ представляет большие возможности неинвазивного анализа показателей кровотока при помощи цветового допплеровского картирования и допплерометрии. По данным литературы нижняя и верхняя губные артерии хорошо визуализируются в подавляющем большинстве случаев. В нашем исследовании кровоток в указанных сосудах регистрировался во всех наблюдениях. Цветовая допплерография позволяла также визуализировать верхнюю и нижнюю губные вены, которые сопровождают одноименные артерии. Типичный вариант допплеровского спектра частот, полученного с a. labialis superior и a. labialis inferior представлен на рисунках 3 и 4.



Рис. 3. Импульсноволновая допплерография a. labialis inferior (норма)



Рис. 4. Импульсноволновая допплерография *a. labialis superoir* (норма)

При качественном анализе допплеровского спектра установлено наличие всех составляющих, характерных для артерий с низким периферическим сопротивлением: систолического, катакротического и дикротического зубцов, а также диастолической фазы. У всех обследуемых выявлены высокие значения скорости кровотока и заостренный характер пиков, как на верхней, так и на нижней губе. «Спектральное окно» в 95,5% исследований было «чистым». Результаты допплерографических исследований артерий верхней и нижней губы у 60 здоровых лиц 20-30-летнего возраста представлены в таблице 13.

Из данных таблицы 3 видно, что средние гемодинамические показатели верхней и нижней губы несущественно отличаются друг от друга лишь по части некоторых характеристик. Так, значения конечной диастолической скорости кровотока в артериях верхней и нижней губы составили соответственно:  $0,052 \pm 0,008$  и  $0,094 \pm 0,012$  м/сек. Несущественные различия установлены и в показателях усредненной по времени максимальной скорости кровотока. В то же время, наряду с идентичными показателями допплеровского сдвига частот обеих губ по отдельным характеристикам,

нами выявлены статистически достоверные различия ( $p<0,05$ ) между ними. Причем, различия линейных параметров кровотока артерий верхней и нижней губы менее выражены, чем объемных.

Таблица 3

Основные параметры импульсноволновой допплерографии при постановке холодовой пробы у здоровых лиц

Параметры допплерометрии	Верхняя губа, n = 60 (M±m)		Нижняя губа, n = 60 (M±m)	
	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
Vmax, м/сек	0,296 ± 0,023	0,474 ± 0,028	0,379 ± 0,038	0,571 ± 0,040
	P<0,01		P<0,01	
Vmin, м/сек	0,052 ± 0,008	0,062 ± 0,009	0,094 ± 0,006	0,109 ± 0,022
	P>0,001		P<0,001	
TAPV, м/сек	0,134 ± 0,011	0,188 ± 0,035	0,175 ± 0,017	0,213 ± 0,031
	P<0,005		P<0,005	
Ri	0,824 ± 0,031	0,869 ± 0,017	0,752 ± 0,064	0,809 ± 0,026
	P>0,01		P>0,01	
Pi	1,821 ± 0,072	2,191 ± 0,069	1,629 ± 0,077	2,169 ± 0,058
	P<0,01		P<0,01	
CO, мл/мин	24,889 ± 2,836	24,714 ± 3,047	29,078 ± 1,053	30,492 ± 2,077
	P>0,05		P>0,05	
S/D	5,692 ± 0,702	7,645 ± 0,933	4,032 ± 0,544	5,239 ± 0,657
	P<0,02		P<0,02	

Примечание: Р - достоверность различий показателей до и после холодовой пробы

Так, разность максимального систолического притока составила 0,083 м/сек, в то время как объемной скорости кровотока - 4,189 мл/мин, индекса пульсации - 0,192. При этом величины, отражающие истинное кровоснабжение того или иного органа: CO и Pi убедительно свидетельствуют, что уровень кровоснабжения нижней губы несколько выше, чем верхней.

При сопоставлении данных, полученных с обеих сторон, отмечалась симметрия параметров цветовой и импульсноволновой допплерографии.

После холодовой пробы в допплеровском спектре были представлены все составляющие скоростного диапазона: от максимальной до минимальной. «Спектральное окно» выражено слабо или отсутствует полностью, форма пульсовой волны изменена. Анализ допплеровского сдвига частот (табл. 4-5) показал значительные изменения параметров локальной гемодинамики.

Таблица 4

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis superior после холодовой пробы у группы здоровых лиц ( $n = 60$ )

Показатели	правая а. labialis superior	левая а. labialis superior
Vmax линейная (См/сек)	52	43,2
D артерии (см)	0,14	0,19
TAPV усредненная (см/сек)	23,2	19,6
Vvol (мл/мин)	21,4	18,95

Таблица 5

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior после холодовой пробы у группы здоровых лиц ( $n = 60$ )

Показатели	правая а. labialis inferior	левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	43,5	41,4
D артерии (см)	0,114	0,189
TAPV усредненная (см/сек)	21,2	16,05
Vvol (мл/мин)	12,08	10,32

Так, показатель V - max в а. labialis superior увеличился в 1,6 раза, V - min - в 1,2 раза, TAPV - в 1,4 раза, в а. labialis inferior - соответственно: в 1,5, в 1,2 и в 1,2 раза. Обращает на себя внимание резкое увеличение пульсационного индекса в ответ на воздействие холодового раздражителя ( $2,189 \pm 0,069$  против  $1,833 \pm 0,072$  на верхней губной артерии,  $22,144 \pm 0,055$

против  $1,631 \pm 0,072$  на нижней губной артерии). Объемная скорость кровотока практически не изменилась.

Восстановление исходных параметров кровотока после холодовой пробы составило  $8,21 \pm 0,55$  мин на верхней губной артерии и  $6,24 \pm 0,93$  мин - на нижней. Следовательно, в норме уровень приспособительной реакции сосудистой системы верхней губы несколько ниже, чем нижней.

Таким образом, современные допплеровские методы исследования позволяют *in vivo* регистрировать кровоток и производить измерение гемодинамических параметров сосудистого русла губ. Качественные и количественные показатели допплерографических исследований после расшифровки становятся диагностическими данными. По этим данным можно судить о характере кровоснабжения губ в норме и патологии.

## 5.2. Оценка эффективности проводимого лечения больных с патологическими процессами красной каймы губ различного генеза

Согласно плану исследования, все больные были разделены на 2 группы: основную (60 пациентов) и контрольную (60 пациентов). В основной группе для местной терапии использовали разработанную ранозаживляющую мазь (РМ), состав – см. главу 3, в контрольной – бальзам для губ «Ла-Кри» (ЗАО «Вертекс», подробное описание состава - см главу 2).

Для определения степени восстановления кровообращения в бассейне а. *labialis inferior* и а. *labialis superior* проводилось их дуплексное сканирование с цветным допплеровским картированием кровотока (триплексное сканирование) на 2, 5, 7 и 14 сутки.

При исследовании визуализировались обе артерии в В-режиме и в режиме ЦДК, регистрировались спектрограммы артерий, вычислялись показатели максимальной скорости кровотока, усреднённой по времени скорости кровотока (ТАРВ) и измерялись просветы артерий (диаметр).

В результате анализа скоростных показателей во всех случаях отмечалась гемодинамически значимая асимметрия показателей линейных и

объёмных скоростей кровотока в исследуемых артериях (табл. 6).

Таблица 6

Средние гемодинамические показатели кровотока в бассейне a. labialis inferior и a. labialis superior до начала лечения

Показатели	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Vmax линейная (см/сек)	21,6±0,1*	20,8±0,2
D артерии (см)	0,07±0,003*	0,068±0,005
TAPV усредненная (см/сек)	11,3±0,07*	10,15±0,09
Vvol (мл/мин)	2,6±0,04*	2,21±0,08

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

При сравнении показателей Vmax и Vvol в бассейне a. labialis inferior и a. labialis superior до начала лечения по данным ДС статистически значимых отличий не было выявлено. Показатели Vmax - 21,6±0,1 см/сек, Vvol - 2,6±0,04 мл/мин (основная группа) и Vmax - 20,8±0,2 см/сек, Vvol - 2,21±0,08 мл/мин (контрольная группа) (рис. 5).

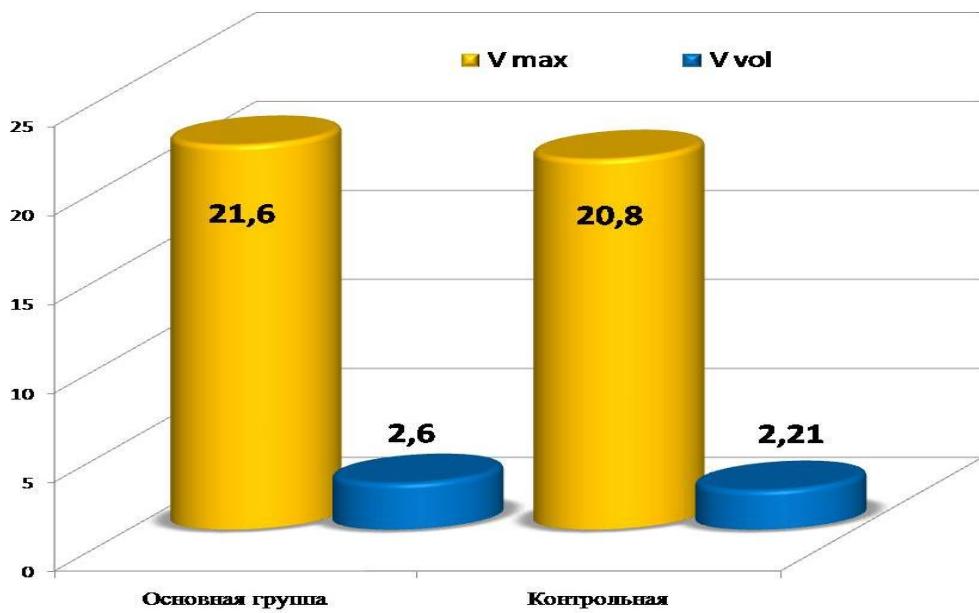


Рис. 5. Сравнительные показатели средней Vmax и Vvol a. labialis inferior и a. labialis superior до начала лечения в основной и контрольной группах

После начала терапии с использованием исследуемых средств терапии для определения степени восстановления кровотока в бассейне a. labialis

inferior и a. labialis superior через 2 суток выполнялось ДС с ЦДК. (табл. 7).

Таблица 7

Средние гемодинамические показатели кровотока в бассейне a. labialis inferior и a. labialis superior через 2 суток после начала терапии

Показатели	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
Vmax линейная (см/сек)	$33,2 \pm 0,5^*$	$25,1 \pm 0,7$
D артерии (см)	$0,09 \pm 0,003^*$	$0,079 \pm 0,005$
TAPV усредненная (см/сек)	$15,6 \pm 0,9^*$	$9,21 \pm 0,7$
Vvol (мл/мин)	$5,95 \pm 0,05^*$	$2,71 \pm 0,04$

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

Отмечено, что в обеих группах исследования рост показателей Vvol a. labialis inferior и a. labialis superior через 2 суток после начала местной терапии по данным ДС с ЦДК опережает рост значений Vmax, причём в основной группе отмечаются более высокие показатели Vmax -  $33,2 \pm 0,5$  см/сек и Vvol -  $5,95 \pm 0,05$  мл/мин, по сравнению с контрольной Vmax -  $25,1 \pm 0,7$  см/сек, Vvol -  $2,71 \pm 0,04$  мл/мин, что обусловлено ускоренным восстановлением диаметра сосуда в основной группе наблюдения (рис. 6).

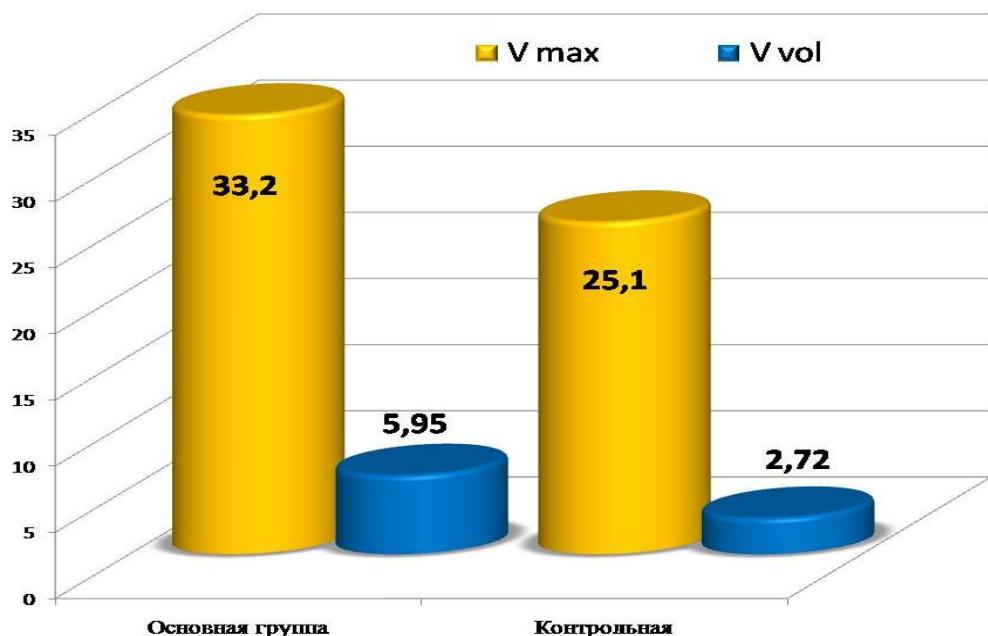


Рис. 6. Сравнительные показатели средней Vmax и Vvol a. labialis inferior и a. labialis superior через 2 суток после начала лечения в основной и контрольной

*группах*

Через 5 суток после начала проведения терапии для определения нормализации кровотока в бассейне а. labialis inferior и а. labialis superior проводилось контрольное ДС с ЦДК. По данным ДС исследования во всех случаях было отмечено увеличение скоростных и временных показателей кровотока ( $V_{max}$  и ТАРВ) по а. labialis inferior и а. labialis superior, вычислялась объёмная скорость кровотока ( $V_{vol}$ ) (табл. 8).

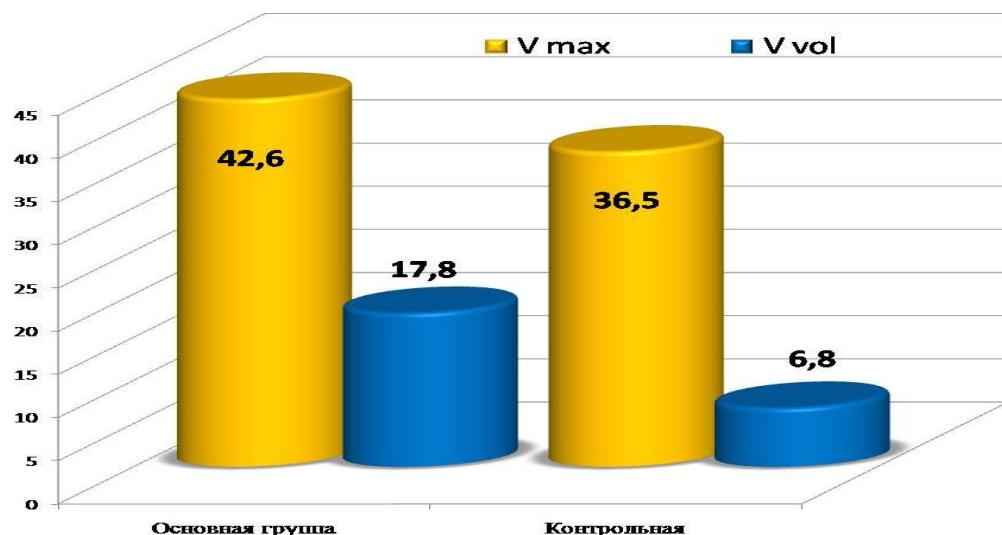
Таблица 8

Средние гемодинамические показатели кровотока в бассейне а. labialis inferior и а. labialis superior через 5 суток после начала терапии

Показатели	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)
$V_{max}$ линейная (см/сек)	$42,6 \pm 0,7^*$	$36,5 \pm 0,9$
D артерии (см)	$0,13 \pm 0,005^*$	$0,10 \pm 0,007$
ТАРВ усредненная (см/сек)	$22,4 \pm 0,9^*$	$16,6 \pm 0,7$
$V_{vol}$ (мл/мин)	$17,8 \pm 0,7^*$	$12,78 \pm 0,6$

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

По данным ДС через 5 суток после начала проведения терапии показатель  $V_{vol}$  в основной группе повысился и составил  $17,8 \pm 0,7$  мл/мин, в контрольной  $V_{vol}$  -  $12,78 \pm 0,6$  мл/мин. Этот факт свидетельствует о восстановлении нормального диаметра сосудов (а. labialis inferior и а. labialis superior) в основной группе к данному сроку наблюдения (рис. 7).



*Рис. 7. Сравнительные показатели средней Vmax и Vvol a. labialis inferior и a. labialis superior через 5 суток после начала лечения в основной и контрольной группах*

Изменения показателей Vmax (табл. 9) через 7 суток после начала лечения в основной и контрольной группах наблюдения прогрессивно увеличивались и составили в основной группе  $33,2 \pm 0,5$  см/сек, через 14 суток -  $42,6 \pm 0,7$  см/сек.

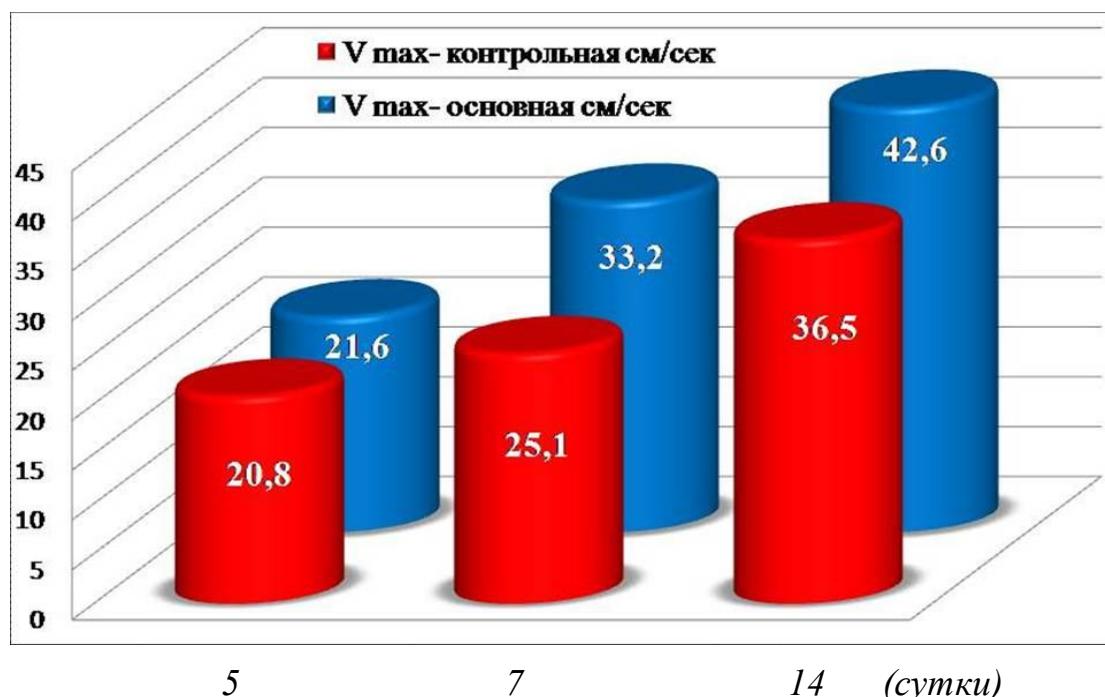
Таблица 9

Сравнительные показатели средней Vmax (см/сек) a. labialis inferior и a. labialis superior на этапах лечения в основной и контрольной группах

Группа	Срок до проведения лечения	Через 7 суток недели после начала лечения	Через 14 суток недели после начала лечения
Основная (n=60)	$21,6 \pm 0,1^*$	$33,2 \pm 0,5^*$	$42,6 \pm 0,7^*$
Контрольная (n=60)	$20,8 \pm 0,2$	$25,1 \pm 0,7$	$36,5 \pm 0,9$

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

В контрольной группе через 7 суток после операции показатель Vmax составил  $25,1 \pm 0,7$  см/сек, через 14 суток недели после начала лечения -  $36,5 \pm 0,9$  см/сек (рис. 8).



*Рис. 8. Сравнительные показатели средней Vmax a. labialis inferior и a.*

*labialis superior* на этапах лечения в основной и контрольной группах

В то же время, показатели Vvol a. labialis inferior и a. labialis superior (табл. 10) по данным ДС в основной и контрольной группах исследования значительно изменялись в зависимости от увеличения диаметра сосуда (рис. 7).

Таблица 10

Сравнительные показатели средней Vvol (мл/мин) a. labialis inferior и a. labialis superior на этапах лечения в основной и контрольной группах

Группа	Срок	До проведения лечения	Через 7 суток недели после начала лечения	Через 14 суток недели после начала лечения
Основная (n=60)		2,6±0,04*	5,95±0,05*	17,8±0,7*
Контрольная (n=60)		2,21±0,09	2,71±0,04	6,78±0,6

\* $p < 0,05$  – достоверность в сравнении между основной и контрольной группами

Через 2 недели после начала лечения в основной группе наблюдения показатель средней Vvol составил 5,95±0,05 мл/мин, что значимо отличается от данных контрольной группы Vvol - 2,71±0,04 мл/мин.



Рис. 9. Сравнительные показатели средней Vvol a. labialis inferior и a. labialis

*superior на этапах лечения в основной и контрольной группах*

Через 14 суток после начала лечения значение Vvol в основной группе составило  $16,7 \pm 0,7$  мл/мин, что в несколько раз превышает значение показателей Vvol в контрольной группе -  $6,78 \pm 0,6$  мл/мин. Данное статистически значимое отличие показателей в основной группе наблюдения свидетельствует об эффективности разработанной РМ, использование которой позволяет восстановить диаметр сосуда и тем самым нормализовать кровоснабжение в бассейне а. labialis inferior и а. labialis superior.

Полученные данные показали, что для оценки кровоснабжения в русле а. labialis inferior и а. labialis superior наиболее эффективным является показатель объёмной скорости кровотока - Vvol, поскольку он является более информативным и отражает реальный уровень кровотока в русле а. labialis inferior и а. labialis superior с учётом диаметра артерии, в то время как показатель линейной скорости не отражает реальное количество крови, проходящей по сосуду.

В качестве примера приводим следующую клиническую ситуацию.

Больная С., 41 год, амб. карта №11732.

Больная поступила с жалобами на отек нижней губы, образование на красной кайме губ корочек темно-серого цвета, образующих в области углов рта сплошную массу, неприятный запах изо рта, затруднения при открывании рта и приеме пищи.

Объективно: Нижняя губа отечна, гиперемирована. Поражение в основном занимает только половину красной каймы нижней губы (рис. 10) – от переходной складки слизистой оболочки в красную кайму губы (зона Кляйна) до середины красной каймы губы, не спускаясь на кожу собственно губы и подбородка.

Проведена дифференцированная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися появлением пузырей, включая пузырные дерматозы. Исключены: фиксированная медикаментозная эритема и неокантолитическая пузырчатка. После удаления с красной каймы нижней губы экссудативных

наслоений обнаружена гиперемированная, полированная, слегка отечная поверхность без каких-либо элементов, характерных для экземы.



*Рис. 10. Больная С. Эксфолиативный хейлит. Отечная и гиперемированная нижняя губа. Вид после удаления с нижней губы экскудативных наслоений*

Общее состояние больной удовлетворительное, температура субфебрильная, тризм жевательных мышц средней степени.

На основании полученных объективных данных и собранного анамнеза поставлен диагноз: эксфолиативный хейлит.

Лечение. Больной назначен курс терапии с использованием разработанной ранозаживляющей мази - наносить 3-4 раза в сутки на поврежденные участки слизистой оболочки красной каймы губ.

Сразу после начала применения мази отмечен ее высокий адгезионный и длительный обезболивающий эффект. После однократного нанесения мазь фиксируется на слизистой красной каймы губ даже после приема пищи. Эпителиализация значительно ускорилась, облегчен прием пищи, речь, больная указывает на улучшение общего состояния. Выздоровление наступило на 7-е сутки после начала лечения.

Дополнительное обследование: больной проведен неинвазивный анализ показателей кровотока для оценки эффективности проводимой терапии (табл. 11).

Таблица 11

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior у больной С. через 2 суток после начала лечения

Показатели	Правая а. labialis inferior	Левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	43,5	25,1
D артерии (см)	0,11	0,079
TAPV усредненная (см/сек)	21,2	9,21
Vvol (мл/мин)	12,08	2,72

При исследовании визуализировалась а. labialis inferior в В-режиме и в режиме ЦДК, регистрировались ее спектрограммы, вычислялись показатели максимальной скорости кровотока, усреднённой по времени скорости кровотока (TAPV) и измерялись просветы артерий (диаметр).

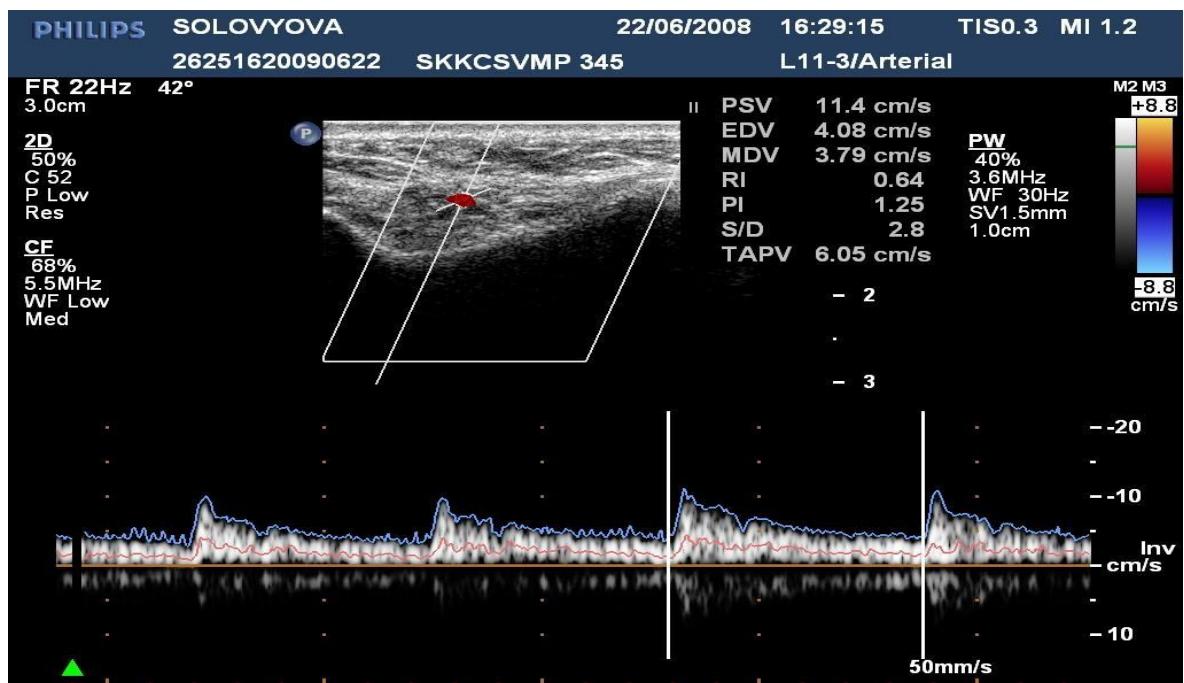


Рис. 11. Больная С. Эксфолиативный хейлит. Визуализация показателей линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior через 2 суток после начала лечения

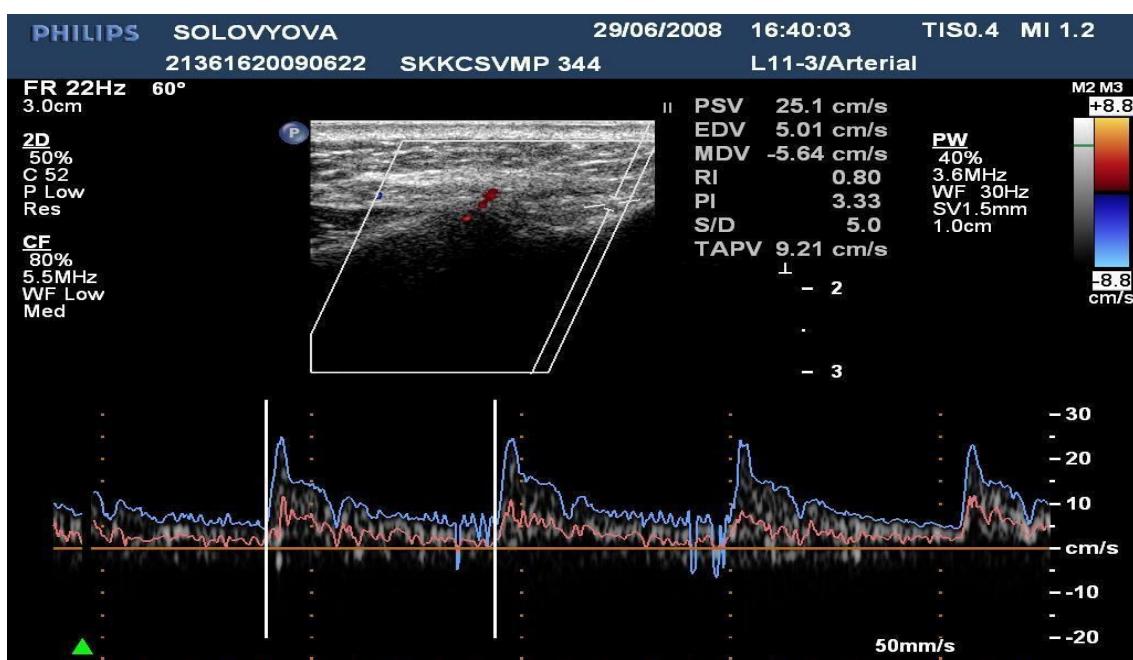
Через 7 суток после начала лечения с использованием разработанной ранозаживляющей мази все исследуемые показатели слева и справа имели сопоставимые значения ( $p<0,05$ ), что позволяет говорить о положительных изменениях гемодинамических параметров сосудистого русла нижней губы (табл. 12).

Таблица 12

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior у больной С. через 7 суток после начала лечения

Показатели	Правая а. labialis inferior	Левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	43,5	43,8
D артерии (см)	0,11	0,108
TAPV усредненная (см/сек)	21,2	20,8
Vvol (мл/мин)	12,08	11,5

Как показали результаты проведенного функционального исследования современные допплеровские методы исследования позволяют достаточно достоверно *in vivo* регистрировать кровоток и производить измерение гемодинамических параметров сосудистого русла губ в процессе проводимой терапии (рис. 12).



*Рис. 12. Больная С. Эксфолиативный хейлит. Визуализация показателей линейной скорости кровотока в бассейне a. labialis inferior через 7 суток после начала лечения*

Существенным преимуществом использованного метода диагностики является то, что качественные и количественные показатели допплерографических исследований после расшифровки становятся полноценными и достоверными диагностическими данными - по этим данным можно судить не только о характере кровоснабжения губ в норме и патологии, но и в динамике оценивать эффективность проводимых мер терапии, включая ее коррекцию на определенных этапах.

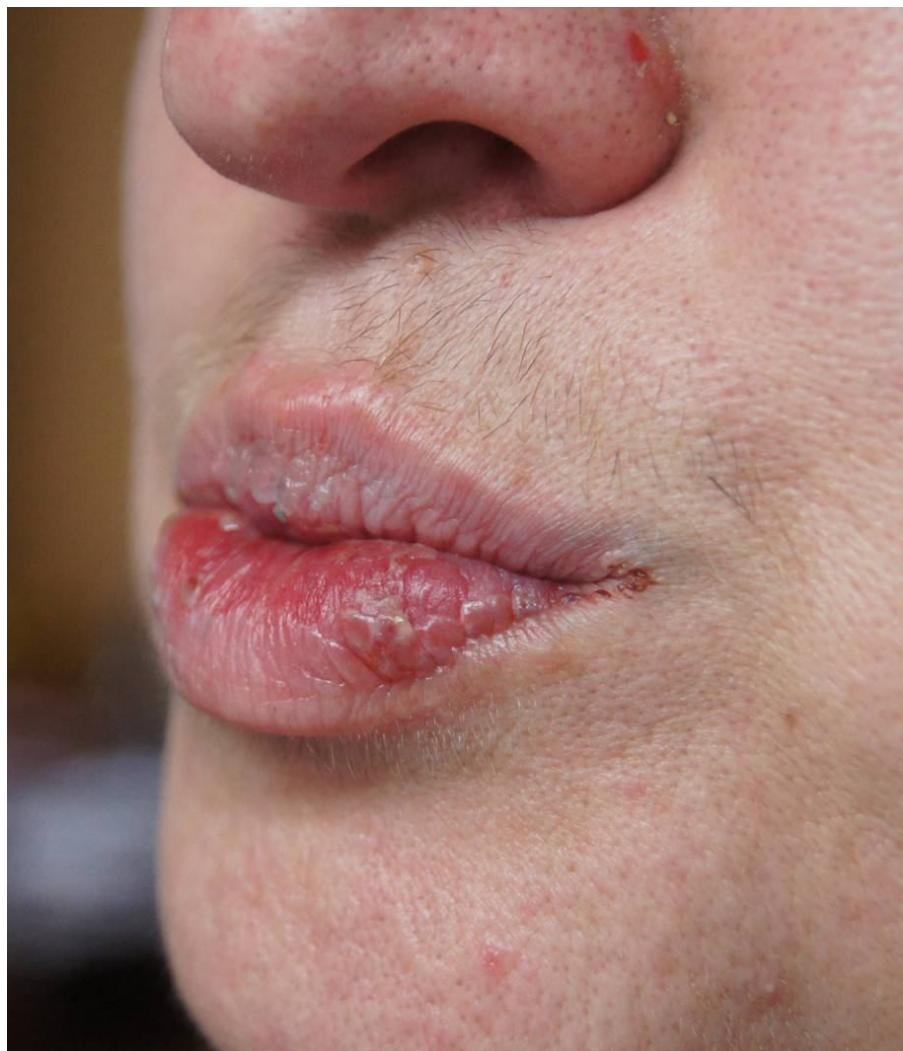
В качестве примера приводи следующую клиническую ситуацию.

Больная З., 21 год, амб. карта №22184.

Больная поступила с жалобами на отек верхней (не выраженный отек) и нижней (выраженный отек) губы, образование на красной кайме губ корочек темно-серого цвета, образующих ближе к углам рта сплошные «наросты», неприятный запах изо рта, затруднения при открывании рта и приеме пищи.

Объективно: Нижняя губа отечна, гиперемирована. Поражение в основном занимает только одну половину красной каймы нижней губы (рис. 13) – от переходной складки слизистой оболочки в красную кайму губы (зона Кляйна) до середины красной каймы губы, не спускаясь на кожу собственно губы и подбородка.

Проведена дифференцированная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися появлением пузырей, включая пузырные дерматозы. Исключены: медикаментозная эритема и неокантолитическая пузырчатка. После удаления с красной каймы нижней губы экссудативных наслоений обнаружена гиперемированная, отечная поверхность без каких-либо элементов, характерных для экземы.



*Рис. 13. Больная З. Эксфолиативный хейлит. Отечная и гиперемированная нижняя губа. Вид после удаления с нижней губы экссудативных наслоений*

Общее состояние больной удовлетворительное, температура субфебрильная, незначительный тризм жевательных мышц средней степени.

На основании полученных объективных данных и собранного анамнеза поставлен диагноз: эксфолиативный хейлит.

Лечение. Больной назначен курс терапии с использованием разработанной ранозаживляющей мази - наносить 3-4 раза в сутки на поврежденные участки слизистой оболочки красной каймы губ.

Сразу после начала применения мази больной отмечен ее кератопластический и обезболивающий эффект. Эпителизация значительно ускорилась, больная указывает на улучшение общего состояния. Выздоровление наступило на 7-е сутки после начала лечения.

Дополнительное обследование: больной проведен неинвазивный анализ показателей кровотока для оценки эффективности проводимой терапии (табл. 13).

Таблица 13

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior у больной З. до начала лечения

Показатели	Правая а. labialis inferior	Левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	16,9	12,5
D артерии (см)	0,061	0,12
ТАРВ усредненная (см/сек)	8,7	11,4
Vvol (мл/мин)	1,53	14,5

До начала лечения при сравнении показателей Vmax и Vvol в бассейне а. labialis inferior и а. labialis superior по данным ДС статистически значимых отличий не было выявлено. Показатели Vmax -  $19,6 \pm 0,1$  см/сек, Vvol -  $3,6 \pm 0,04$  мл/мин (рис. 14).

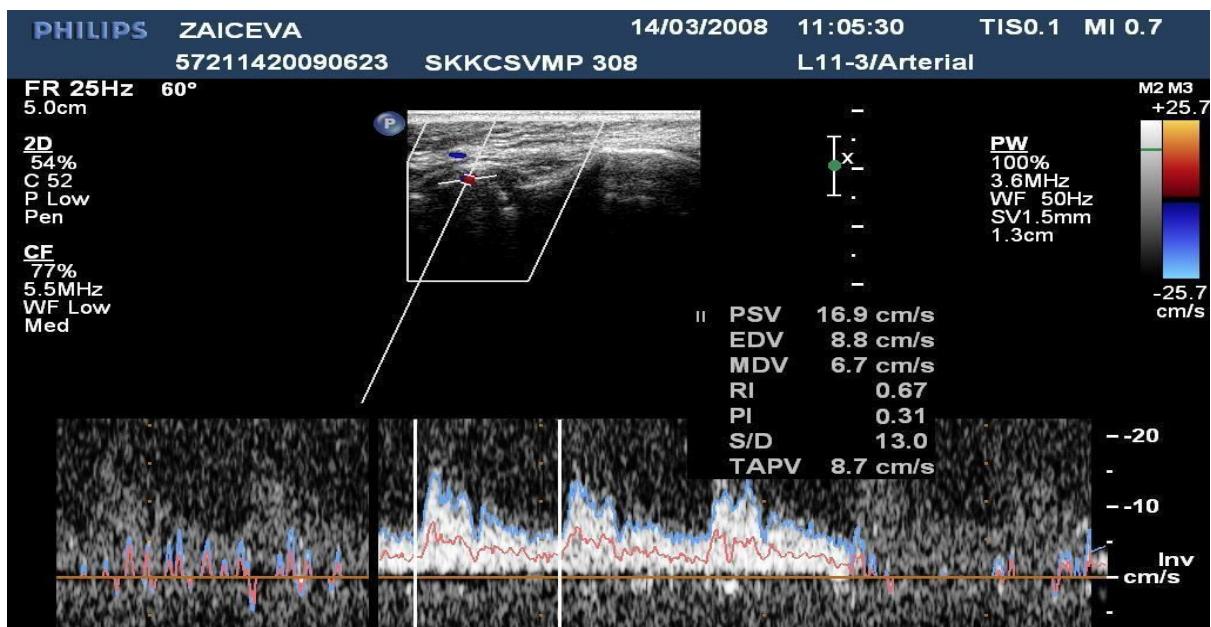


Рис. 14. Больная З. Эксфолиативный хейлит. Визуализация показателей линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior до начала лечения

Через 7 суток после начала лечения отмечен рост показателей Vvol после начала местной терапии по данным ДС с ЦДК, который опережает рост значений Vmax, что обусловлено ускоренным восстановлением

диаметра сосуда к данному сроку наблюдения по сравнению с исходными данными (табл. 14, рис. 15).

Таблица 14

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior у больной З. через 7 суток после начала лечения

Показатели	Правая а. labialis inferior	Левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	25,9	42,5
D артерии (см)	0,087	0,12
TAPV усредненная (см/сек)	15,4	21,4
Vvol (мл/мин)	11,49	14,5

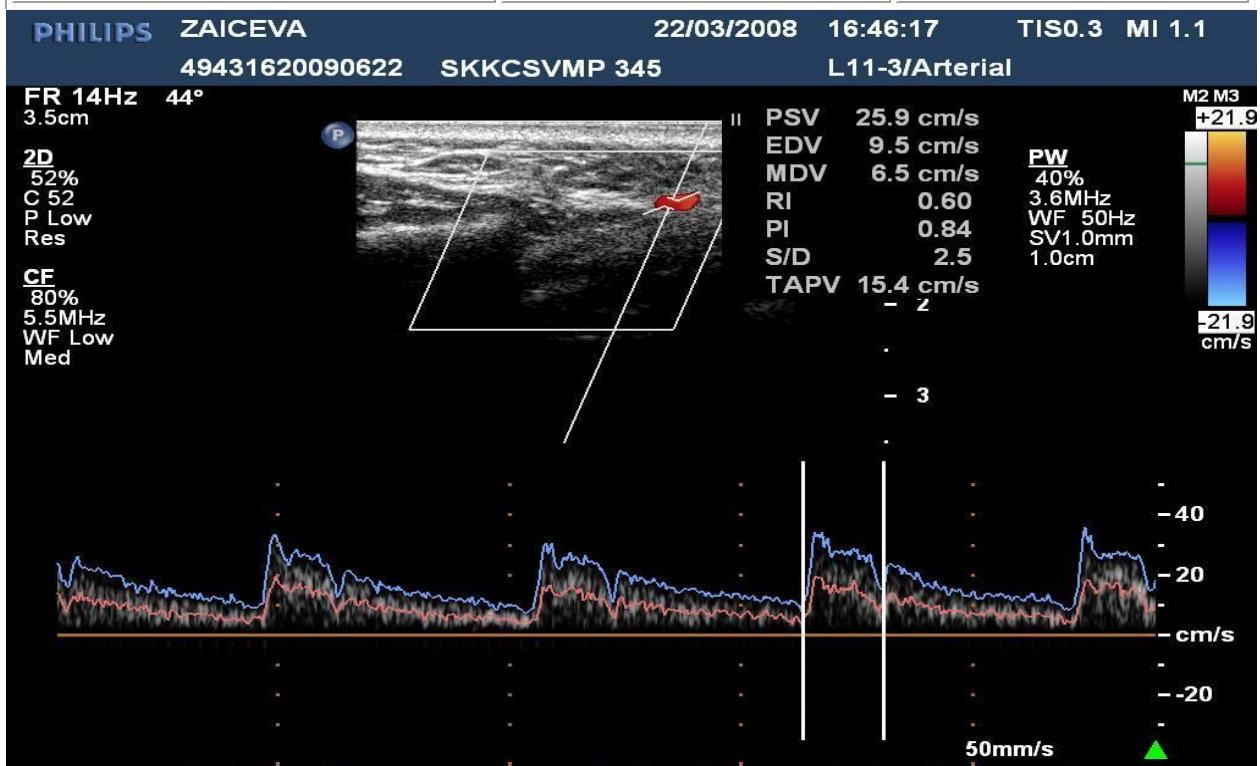


Рис. 15. Больная З. Эксфолиативный хейлит. Визуализация показателей линейной скорости кровотока в бассейне а. labialis inferior через 7 суток после начала лечения

По данным ДС еще через 2 суток после начала проведения терапии показатель правой Vvol повысился и составил  $17,2 \pm 0,7$  мл/мин, а левой Vvol -  $16,5 \pm 0,6$  мл/мин. Этот факт свидетельствует о восстановлении нормального

диаметра сосудов (a. labialis inferior и a. labialis superior) у больной З. к данному сроку наблюдения (табл. 15, рис. 16).

Таблица 15

Показатели линейной скорости кровотока в бассейне a. labialis inferior у больной З. через 9 суток после начала лечения

Показатели	Правая а. labialis inferior	Левая а. labialis inferior
Vmax линейная (См/сек)	42,3	42,5
D артерии (см)	0,118	0,12
TAPV усредненная (см/сек)	21,2	21,4
Vvol (мл/мин)	17,2	16,5

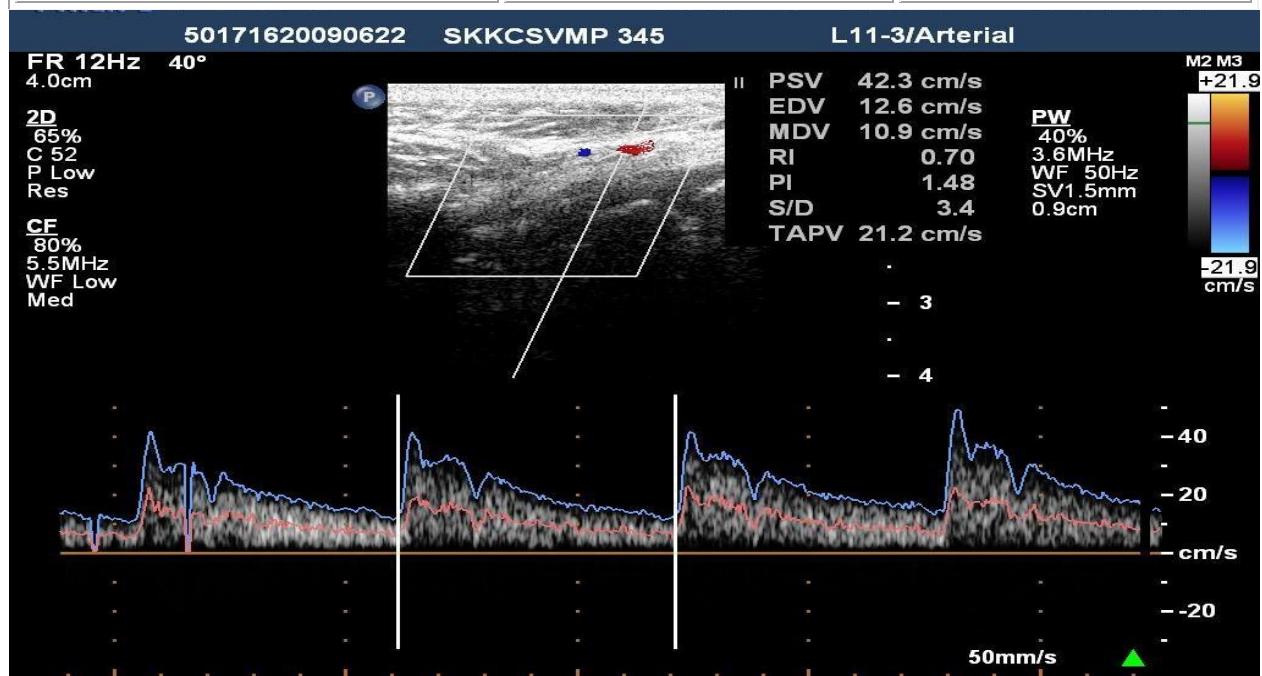


Рис. 16. Больная З. Эксфолиативный хейлит. Визуализация показателей линейной скорости кровотока в бассейне a. labialis inferior через 9 суток после начала лечения

Решение проблемы лечения и профилактики заболеваний красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера, часто рецидивирующих и нередко осложняющихся нарушением целостности эпителия, помимо патогенетического общего воздействия, во многом определяется рациональной местной терапией. Под действием разработанной

комплексной патогенетической терапии, включающей использование РМ у больных воспалительными и деструктивными хейлитами произошла заметная положительная динамика эхографических показателей локальной гемодинамики губ.

Из полученных данных видно, что применение комплексного лечения у больных основной группы с хейлитами способствовало достоверному ( $p<0,05$ ) улучшению показателей допплеровского спектра. Так, после лечения выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение значений  $P_i$ , CO S/D в верхней губной артерии, которые указывали на значительное увеличение кровоснабжения верхней губы, повышение тонуса и эластических свойств сосудов. При допплерографических исследованиях нижней губной артерии также установлено статистически достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение гемодинамических параметров кровотока. Пульсационный индекс в а. labialis superior увеличился с  $1,336\pm0,082$  до  $1,690\pm0,115$ , объемная скорость кровотока – с  $19,101\pm3,11$  до  $23,545\pm5,142$  мл/мин, а в а. labialis inferior – соответственно с  $1,421\pm0,046$  до  $1,686\pm0,073$  и с  $22,911\pm1,213$  до  $27,735\pm3,711$  мл/мин (при  $p<0,05$ ).

В качестве примера приводи следующую клиническую ситуацию.

Больной М., 19 лет, обратился с жалобами на сухость губ, наличие чешуек, эстетические неудобства.

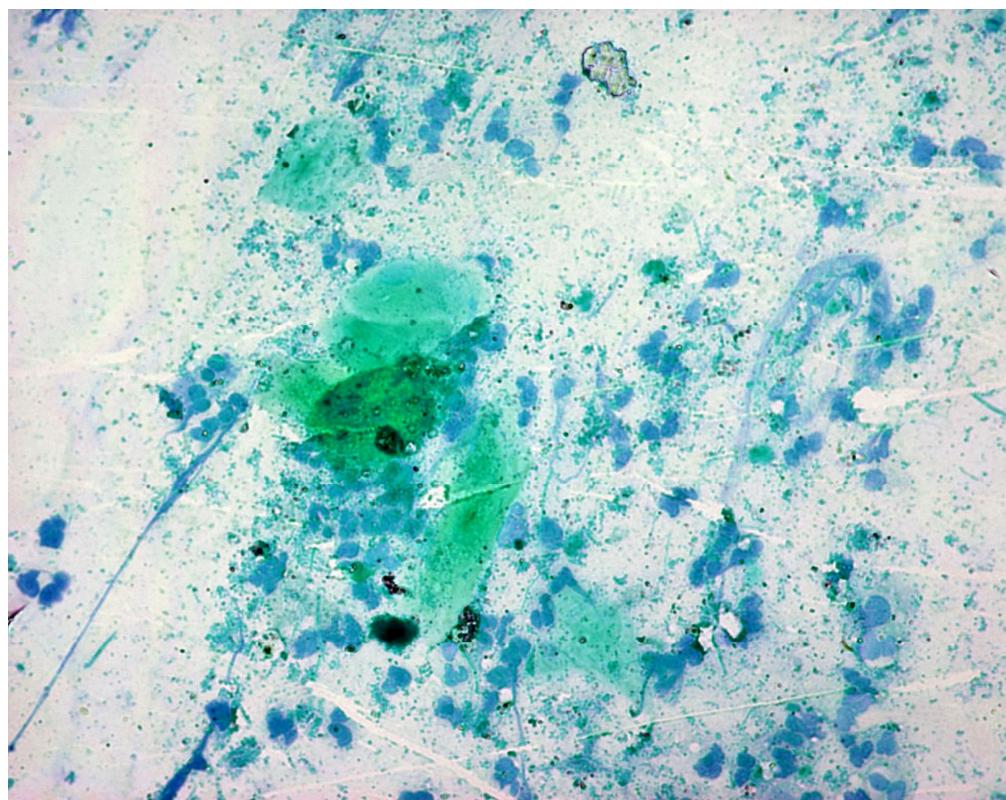
При сборе анамнеза установлено, что он болеет в течение 2 лет. Наблюдался врачом-стоматологом по месту жительства, неоднократно принимал курсы лечения: смазывал губы преднизолоновой мазью и облепиховым маслом. Отмечает ремиссии от 2 до 5 месяцев. Имеет вредную привычку покусывания губ.

Объективно: губы отечны, красная кайма верхней и нижней губы гиперемирована, покрыта белесоватыми чешуйками на всем протяжении губ от линии Клейна до середины красной каймы (рис. 17). Чешуйки плотно прикреплены в центре и отстают по периферии. После снятия чешуек эрозии не образуются.



Рис. 17. Больной М., 19 лет, до лечения. Диагноз: эксфолиативный хейлит, сухая форма

При осмотре полости рта установлено наличие кариозных поражений группы жевательных зубов нижней челюсти. Патологии тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта не выявлено. Гигиеническое состояние полости рта удовлетворительное. При микробиологическом обследовании высеяны *S. epidermidis* в концентрации  $10^7$  КОЕ в 1 мл питательной среды, *S. saprophyticus* и *C. albicans* –  $10^5$  КОЕ/мл. При цитологическом исследовании в мазках-отпечатках с поверхности красной каймы губ определяли зрелые эпителиальные клетки (5-й и 6-й стадии дифференцировки) и отдельные клетки промежуточной стадии зрелости (рис. 18).



*Рис. 18. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больного М., 19 лет.*

Диагноз: эксфолиативный хейлит, сухая форма. Поверхностные безъядерные клетки эпителия и единичные клетки 3-й стадии дифференцировки. Окраска гематоксилином-эозином, ув.: x 200

Показатели допплеровского спектра: a. labialis superior (рис. 17): V<sub>max</sub> – 0,155 м/с, V<sub>min</sub> – 0,045 м/с, ТАМАХ – 0,074 м/с, Ri - 0,710, Pi – 1,486, СО – 18,990 мл/мин, S/D – 3,44; a. labialis inferior (рис. 19): V<sub>max</sub> – 0,166 м/с, V<sub>min</sub> – 0,049 м/с, ТАМАХ – 0,058 м/с, Ri - 0,705, Pi – 2,017, CO – 20,031 мл/мин, S/D – 3,39. Время восстановления исходных параметров допплеровского сдвига частот составило 9,48 мин на верхней губной артерии, 7,33 мин – на нижней.

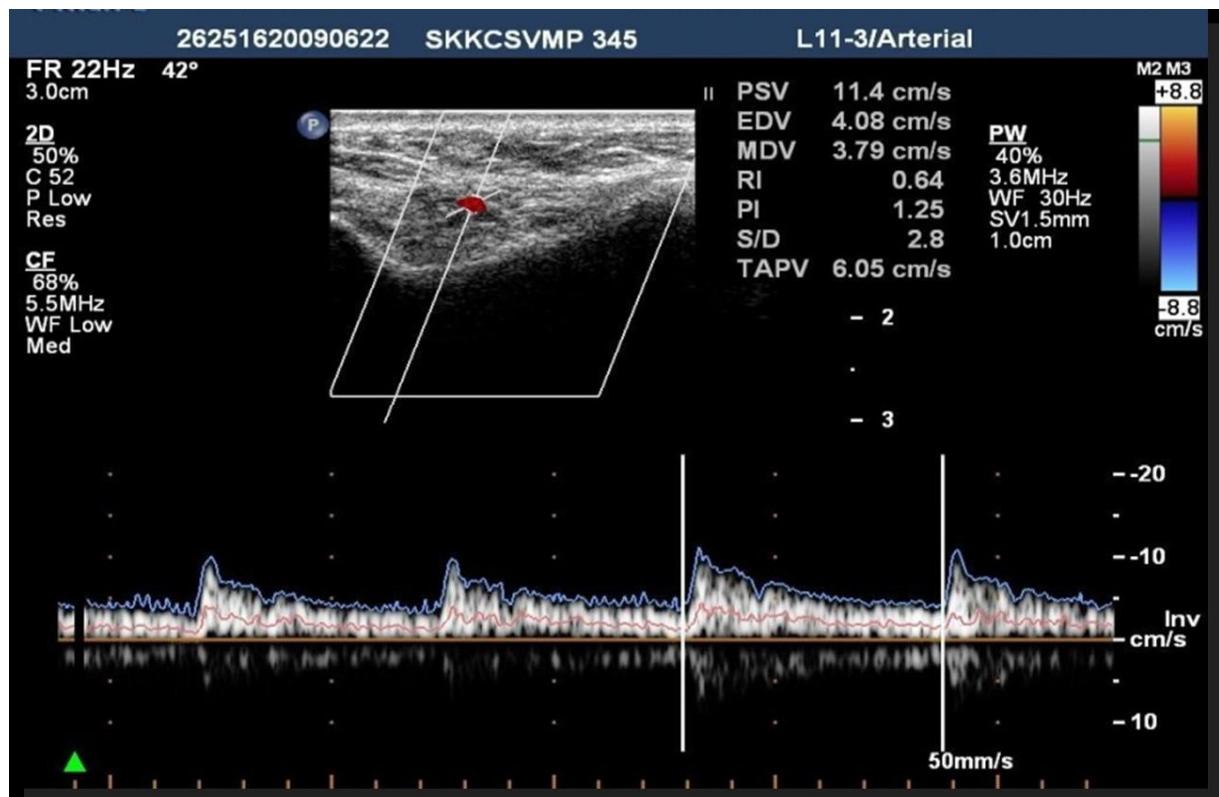


Рис. 19. Допплерограмма *a. labialis superior* больного М., 19 лет, до лечения.  
Эксфолиативный хейлит, сухая форма

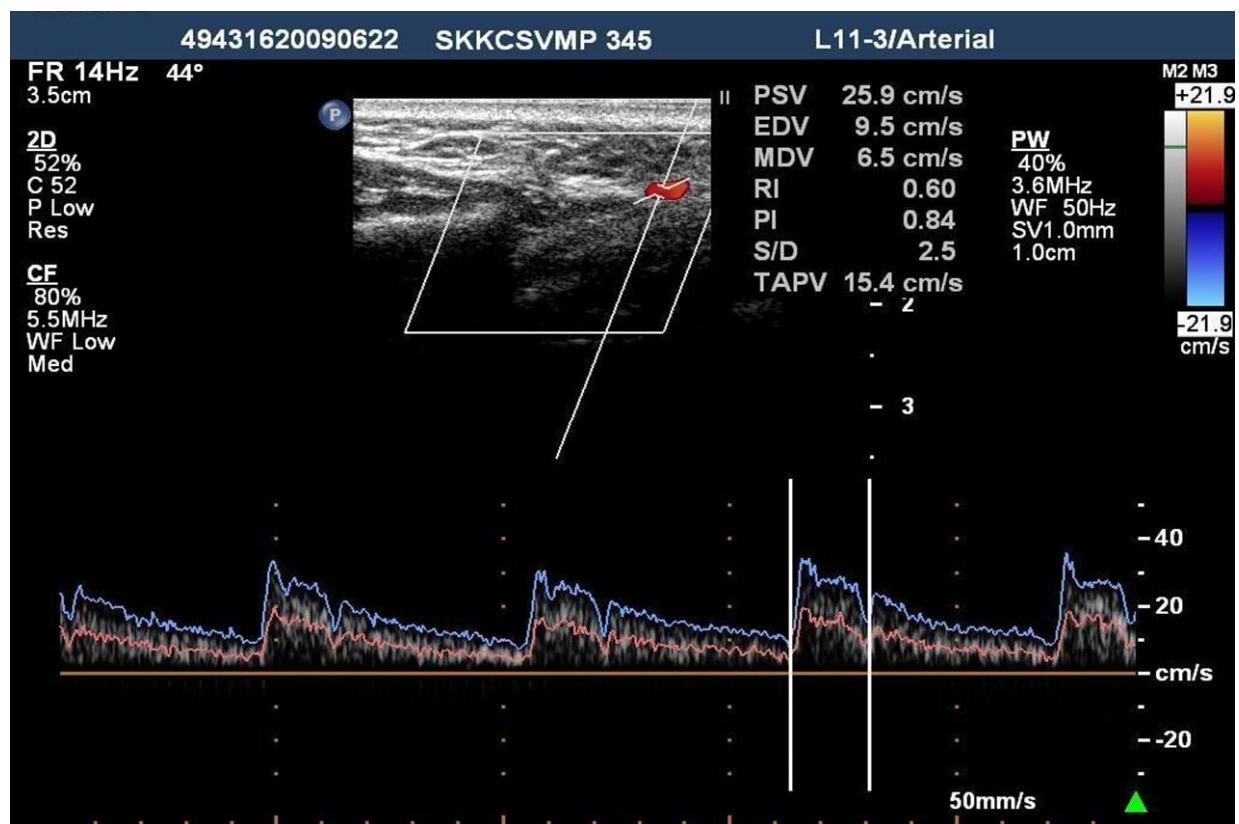


Рис. 20. Допплерограмма *a. labialis inferior* больного М., 19 лет, до лечения.  
Диагноз: эксфолиативный хейлит, сухая форма

Диагноз: «Эксфолиативный хейлит, сухая форма».

Лечение. Проведена антисептическая обработка полости рта и аппликации на красную кайму губ теплого раствора декасан, высушивание поверхности губ, 3-х кратное нанесение разработанной ранозаживляющей мази. Рекомендовано эту процедуру проводить 3-4 раза в день и тщательный уход за полостью рта.

Через 3 суток после начала лечения больной отмечает значительное улучшение самочувствия и состояния губ. Объективно: красная кайма губ розового цвета, кое-где сохранены тонкие чешуйки, которые легко и безболезненно снимаются.

Проведена санация полости рта. Рекомендовано продолжить лечение.

Через 6 суток после начала лечения жалоб больной не предъявляет. При осмотре красная кайма губ розового цвета, поверхность ее гладкая, без элементов поражения. С целью улучшения состояния сосудистой системы губ и их адаптационных возможностей назначено ультрафонографез 1% раствора никотиновой кислоты на красную кайму губ. Продолжительность процедуры - 10 мин, интенсивность озвучивания –  $0,4 \text{ вт}/\text{см}^2$ , курс – 7 процедур, проводить ежедневно.

При анализе значений допплеровского сдвига частот у больных эксфолиативным хейлитом установлено достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение основных характеристик ультразвукового исследования, отражающих кровоснабжение органов. При этом выявлено недостоверное увеличение линейных гемодинамических параметров в основной и в контрольной группе и достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение показателей объемных параметров кровотока. В то же время, в контрольной группе увеличение отдельных значений допплеровского спектра было недостоверным ( $p>0,05$ ). Если у больных основной группы под влиянием патогенетического лечения объемная скорость кровотока в а. labialis superior была достоверно ( $p<0,05$ ) увеличена на 18,3%, в а. labialis inferior - на 17,9%, то у больных контрольной группы под влиянием традиционного лечения - соответственно на 8,2 и 5,4%.

Следовательно, достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение пульсационного индекса, объемной скорости кровотока и систоло-диастолического соотношения указывают на значительное улучшение тонуса, периферического сопротивления, эластических свойств сосудов и кровоснабжения тканей красной каймы губ больных основной группы.

### Заключение

Исследуемые сосуды бассейна артерий как верхней, так и нижней губы при первичных хейлитах характеризовались наличием низкого диастолического компонента, что свидетельствовало о достаточно высоком сосудистом сопротивлении. Вместе с тем, проведенное нами ультразвуковое исследование в В-режиме с применением цветового картирования и допплерометрии позволило установить, что наиболее информативные показатели уровня притока артериальной крови, а, следовательно, и уровня кровоснабжения нижней губы ( $CO$  и  $Ri$ ) были выше, чем верхней. Согласно данным литературы именно сокращение гладких мышц прекапиллярных сосудов челюстно-лицевой области служат основным механизмом регуляции объемной скорости кровотока. Установленные более низкие показатели объемной скорости кровотока верхней губы, по-видимому, является следствием меньшей функциональной активности ее, по сравнению с нижней, так как известно, что потребность органа в притоке крови определяется его функциональным состоянием. В свою очередь, уменьшение функциональной активности органа приводит к повышению тонуса и периферического сопротивления сосудов, что подтверждалось в наших исследованиях: индекс  $Ri$  на верхней губной артерии составил 0,824, на нижней губной – 0,752, а  $Pi$  - соответственно 1,821 и 1,629. Результаты наших исследований согласуются с литературными данными, полученными с помощью реографических методов по состоянию регионарного кровообращения губ.

Данные о нормальном кровоснабжении губ, полученные при применении ультразвукового исследования в сочетании с цветовым

допплеровским картированием (цветным дуплексным сканированием) и допплерометрией, могут служить основой при диагностике и оценке эффективности лечения больных с патологическими процессами красной каймы губ различного генеза.

Функциональная проба местного действия, при простоте ее выполнения, существенно повышает информативность эхографического исследования в определении адаптационной реакции сосудистой системы губ. Данные показателей локальной гемодинамики после действия холодового раздражителя и времени восстановления исходных параметров кровотока свидетельствуют о том, что реактивные возможности и скорость приспособительных реакций сосудистого русла верхней и нижней губы к изменению условий внешней среды различны. При этом скорость и уровень функциональной мобильности кровеносной системы нижней губы, выявляемый с помощью функциональной пробы, выше, чем верхней.

Следовательно, полученные нами результаты эхографических исследований могут быть использованы в качестве критериев при определении местной адаптационной реакции сосудистого русла губ на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, а также для объективной оценки эффективности проводимой терапии.

## ГЛАВА 6. ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХЕЙЛИТАМИ

С целью патогенетического воздействия на микрофлору красной каймы губ у больных основной группы были использованы антисептические препараты: бальзам для губ «Ла-Кри» и разработанная ранозаживляющая мазь (патент РФ на изобретение №2355411), у больных контрольной группы - 0,05% раствора мирамистина.

Результаты лечения больных основной и контрольной группы (по показателям микробиологических исследований) сравнивали с аналогичными результатами до лечения.

После лечения больных воспалительными и деструктивными хейлитами было выделено и идентифицировано 9 культур микроорганизмов. Видовой спектр микрофлоры свидетельствует о том, что после лечения у больных основной и контрольной группы наблюдалось значительное снижение бактериальной обсемененности красной каймы губ. При анализе проб клинического материала было установлено, что микрофлора красной каймы губ у больных основной группы была представлена в основном монокультурами бактерий. При этом бактериальная обсемененность у больных метеорологическим хейлитом составила  $63,16 \pm 6,45\%$ , эксфолиативным хейлитом –  $60,61 \pm 8,64\%$ , первичными трещинами красной каймы губ -  $70,73 \pm 7,19\%$ , рецидивирующими трещинами красной каймы губ -  $78,26 \pm 8,79\%$ , хроническими трещинами угла рта – 100%. В остальных пробах клинического материала этих групп больных наблюдалось отсутствие роста микроорганизмов.

В отличие от них, после лечения больных контрольной группы с метеорологическим хейлитом бактериальная обсемененность красной каймы губ составила  $90,0 \pm 10,0\%$ , а эксфолиативным хейлитом – 100%. Кроме того, при бактериологическом обследовании в каждой группе больных с деструктивными хейлитами выявлены по 6 двухкомпонентных ассоциаций.

У больных первичными трещинами красной каймы губ участниками ассоциаций были: в 2 случаях – *P. aeruginosa* и *S. saprophyticus*, в 2-х – *S. aureus* и *E. coli*, в 2-х – *P. aeruginosa* и *Str. salivareus*. Микробные ассоциации у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ были представлены в 2 случаях - *Str. salivareus* и *E. coli*, в 2-х – *Kl. pneumoniae* и *S. saprophyticus*, в 2-х – *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*. Двухкомпонентные ассоциации у 6 больных хроническими трещинами угла рта формировали *C. albicans* и *Kl. pneumoniae* – в 4-х случаях; *Str. salivareus* и *P. aeruginose* – в 2-х случаях.

Анализ видовой структуры микроорганизмов показал, что у больных основной и контрольной группы с метеорологическим хейлитом высевалась, в основном, грамположительная кокковая флора, которая обнаруживалась до лечения больных (табл. 16). Но при этом, степень бактериальной обсемененности *S. epidermidis* красной каймы губ достоверно ( $p<0,05$ ) снизилась с  $38,60\pm6,50$  до  $14,04\pm4,64\%$ ; *Str. salivareus* - с  $35,08\pm6,38$  до  $15,79\pm4,87\%$ ; а *C. albicans* и *C. tropicalis* – соответственно с  $12,28\pm4,39$  до  $5,26\pm2,98\%$  и с  $5,26\pm2,98$  до  $1,75\pm1,75\%$ . Показатель обсемененности материала *E. coli* уменьшился на 7,02%, *S. saprophyticus* - на 7,01%, *S. aureus* – на 3,51% (при  $p<0,05$ ). Отсутствие в пробах материала *P. aeruginosa* и *S. cohnii*, которые высевались у больных основной группы до лечения, а также достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение частоты выявления симбионтной флоры указывают на высокую эффективность разработанного метода комплексного лечения.

Кроме того, выявлено значительное уменьшение количественного состава микрофлоры. При этом весь видовой спектр микроорганизмов высевался в концентрации  $10^2\text{-}10^4$  КОЕ в 1 мл питательной среды.

После лечения больных контрольной группы также установлено достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение обсемененности проб *S. epidermidis*, *Str. salivareus* и *S. saprophyticus*, а также отсутствие *S. cohnii* и *C. tropicalis*. Но при этом статистически достоверно ( $p<0,05$ ) увеличено количество

вирулентных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae*), а у 2 ( $6,6 \pm 4,63\%$ ) больных была высеяна *P. aeruginosa*, которая до лечения не была обнаружена. Более того, концентрация этих бактерий составила  $10^5$  КОЕ в 1 мл питательной среды.

Таблица 16

Состав микробной флоры красной каймы губ больных метеорологическим хейлитом после лечения, %

Виды микроорганизмов	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
<i>S. aureus</i>	6	$10,53 \pm 4,10$	4	$7,02 \pm 3,41$	3	$10,0 \pm 5,57$	3	$10,0 \pm 5,57$
P1		>0,05						
P2				<0,05				=1
<i>S. epidermidis</i>	22	$38,60 \pm 6,51$	8	$14,04 \pm 4,64$	7	$23,33 \pm 7,85$	4	$13,33 \pm 6,31$
P1		<0,05						
P2				<0,05				<0,05
<i>S. saprophyticus</i>	10	$17,54 \pm 5,08$	6	$10,53 \pm 4,10$	4	$13,33 \pm 6,31$	2	$6,67 \pm 4,63$
P1		>0,05						
P2				<0,05				<0,05
<i>S. cohnii</i>	7	$12,28 \pm 4,39$	-	-	4	$13,33 \pm 6,31$	-	-
P1		>0,05						
P2								
<i>Str. salivareus</i>	20	$35,08 \pm 6,38$	9	$15,79 \pm 4,87$	5	$16,67 \pm 6,92$	5	$16,67 \pm 6,92$
P1		<0,05						
P2				<0,05				=1
<i>P. aeruginosa</i>	1	$1,75 \pm 1,75$	-	-	-	-	2	$6,67 \pm 4,63$
<i>Kl.pneumoniae</i>	-	-	-	-	2	$6,67 \pm 4,63$	3	$10,0 \pm 5,57$
P1								
P2								<0,05
<i>E. coli</i>	9	$15,79 \pm 4,87$	5	$8,77 \pm 3,78$	4	$13,33 \pm 6,31$	5	$16,67 \pm 6,92$
P1		>0,05						
P2				<0,05				>0,05
C.	3	$5,26 \pm$	1	$1,75 \pm$	3	$10,0 \pm$	-	-

<i>tropicalis</i>		2,98		1,75		5,57		
P1		<0,05						
P2				<0,05				
C.albi-cans	7	12,28± 4,39	3	5,26± 2,98	3	10,0± 5,57	3	10,0± 5,57
P1		>0,05						
P2				<0,05				=1

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность различий показателей основной и контрольной группы; P<sub>2</sub> – достоверность различий показателей до и после лечения больных основной и контрольной группы.

Меньшим видовым составом была представлена микробная флора больных эксфолиативным хейлитом (6 бактериальных культур в основной группе и 5 – в контрольной) (табл. 17). При этом было установлено статистически достоверное (p<0,05) уменьшение обсемененности условно-патогенными микроорганизмами красной каймы губ больных основной группы и отсутствие таких микроорганизмов как *P. aeruginosa* Kl. *pneumoniae*. После комплексного лечения с использованием препаратов на основе декаметоксина высевали монокультуры постоянных обитателей кожи и слизистой оболочки полости рта (*S. epidermidis* и *Str. salivareus*) в концентрации 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Остальные микроорганизмы высевали в единичных случаях и в небольшой концентрации.

Вместе с тем, у больных контрольной группы, несмотря на значительное уменьшение видового спектра (отсутствие *S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *P. aeruginosa* и *C. tropicalis*), наблюдали небольшое повышение концентрации условно-патогенных микроорганизмов, достигающей 10<sup>5</sup> - 10<sup>6</sup> КОЕ/мл в 1 мл питательной среды, что свидетельствовало о наличии латентной компенсированной формы дисбиотического сдвига.

Таблица 17

Состав микробной флоры красной каймы губ больных эксфолиативным хейлитом после лечения, %

Виды	Основная группа	Контрольная группа
------	-----------------	--------------------

микроорганизмов	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
S. aureus	4	12,12± 5,77	2	6,06± 4,22	2	20,0± 13,33	1	10,0± 10,0
P1		<0,05						
P2				<0,05				<0,05
S. epidermidis	8	24,24± 7,58	5	15,15± 6,34	4	40,0± 16,33	3	30,0± 15,28
P1		<0,05						
P2				<0,05				>0,05
S. saprophyticus	5	15,15± 6,34	2	6,06± 4,22	2	20,0± 13,33	-	-
P1		>0,05						
P2				<0,05				
S. cohnii	3	9,09± 5,08	-	-	2	20,0± 13,33	-	-
P1		<0,05						
P2								
Str. salivareus	13	39,39± 8,64	6	18,18± 6,82	6	60,0± 16,33	4	40,0± 16,33
P1		<0,05						
P2				<0,05				<0,05
P. aeruginosa	1	3,03± 3,03	-	-	1	10,0± 10,0	-	-
P1		<0,05						
P2								
E. coli	4	12,12± 5,77	2	6,06± 4,22	2	20,0± 13,33	2	20,0± 13,33
P1		<0,05						
P2				<0,05				=1
C. tropicalis	4	12,12± 5,77	-	-	2	20,0± 13,33	-	-
P1		<0,05						
P2								
C.albicans	5	15,15± 6,34	3	9,09± 5,08	-	-	-	-
P1								
P2				<0,05				

Примечание:  $P_1$  – достоверность различий показателей основной и контрольной группы;  $P_2$  – достоверность различий показателей до и после лечения больных основной и контрольной группы.

После лечения больных первичными трещинами красной каймы губ установлены выраженные изменения микробного состава красной каймы губ (табл. 18).

Таблица 18

Состав микробной флоры красной каймы губ больных первичными трещинами губ после лечения, %

Виды микроорганизмов	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
S. aureus	18	43,90±7,85	6	14,63±5,59	4	40,0±16,33	2	20,0±13,33
P1		>0,05						
P2				<0,05				<0,05
S. epidermidis	12	29,27±7,19	4	9,76±4,69	2	20,0±13,33	1	10,0±10,0
P1		>0,05						
P2				<0,05				<0,05
S. saprophyticus	3	7,32±4,12	3	7,32±4,12	2	20,0±13,33	2	20,0±13,33
P1		<0,05						
P2				=1				=1
S. cohnii	5	12,20±5,17	-	-	2	20,0±13,33	-	-
P1		<0,05						
P2								
Str. salivareus	10	24,39±6,79	7	17,08±5,95	3	30,0±15,28	3	30,0±15,28
P1		>0,05						
P2				<0,05				=1
P. aeruginosa	10	24,39±6,79	2	4,88±3,41	4	40,0±16,33	4	40,0±16,33
P1		<0,05						
P2				<0,05				
Kl.pneumoniae	7	17,08±5,95	-	-	3	30,0±15,28	1	10,0±10,0
P1		<0,05						

	P2								<0,05
E. coli	13	31,71±7,36	5	12,20±5,17	4	40,0±16,33	3	30,0±15,28	
P1		<0,05							
P2				<0,05					>0,05
C. tropicalis	-	-	-	-	2	20,0±13,33	-	-	
P1									
P2									
C.albi-cans	4	9,76±4,69	2	4,88±3,41	-	-	-	-	
P1									
P2				<0,05					

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность различий показателей основной и контрольной группы; P<sub>2</sub> – достоверность различий показателей до и после лечения больных основной и контрольной группы.

Выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) снижение условно-патогенных грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae (E. coli с 31,71±7,36 до 12,20±5,17%), грамположительной аэробной стафилококковой флоры (S. aureus с 43,90±7,85 до 14,63± 5,59%) и грамположительных факультативных анаэробов (Str. salivareus – с 24,39±6,79 до 17,08±5,95%). Микробное число данных микроорганизмов не превышало  $10^4$  КОЕ в 1 мл питательной среды. P. aeruginosa и C. albicans высевали в единичных случаях, а Kl. pneumoniae, которую до лечения высевали в 17,08±5,95% случаев, после лечения в пробах клинического материала больных не была обнаружена.

В контрольной группе больных первичными трещинами красной каймы губ, несмотря на уменьшение бактериальной обсемененности отдельных видов микроорганизмов (Kl. pneumoniae, E. coli и S. aureus) и отсутствие условно-патогенных грибов рода кандида, не выявлено достоверного ( $p<0,05$ ) уменьшения удельного веса грамотрицательных микроаэрофильных бактерий (P. aeruginosa) и факультативных анаэробных кокков (Str. salivareus). Кроме того, в пробах клинического материала были обнаружены отдельные микроорганизмы (S. aureus, S. saprophyticus) в диагностической концентрации -  $10^5$  КОЕ в 1 мл питательной среды.

После лечения частота обнаружения отдельных групп микроорганизмов у больных основной группы с рецидивирующими трещинами красной каймы губ была достоверно ( $p<0,05$ ) снижена. При микробиологических исследованиях у половины больных основной группы с рецидивирующими трещинами красной каймы губ были высеяны факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae (*E. coli* – в  $21,74\pm 8,79\%$  случаев и *Kl. pneumoniae* – в  $13,04\pm 7,18\%$ ). Однаково часто (в  $8,70\pm 6,01\%$  случаев) высевали *S. aureus*, *Str. salivareus* и *C. albicans* в концентрации, не имеющей диагностического значения ( $10^2$ ,  $10^3$  КОЕ в 1 мл). Увеличение частоты высеиваемости грамположительных кокков (*S. epidermidis* – в  $17,39\pm 8,08\%$ ) было недостоверным ( $p>0,05$ ).

У больных контрольной группы с рецидивирующими трещинами красной каймы губ, как видно из таблицы 19, показатели бактериального обсеменения отдельных видов микроорганизмов (*E. coli*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) после лечения были достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем до лечения. Несмотря на достоверное ( $p<0,05$ ) снижение, частота обнаружения непостоянной микрофлоры с патогенными свойствами (*P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*) оставалась высокой.

Нормализацией микробного состава угла рта и красной каймы губ характеризовались микробиологические исследования больных основной группы с хроническими трещинами угла рта (табл. 20). При этом все микроорганизмы почти одинаково часто высевали в виде монокультур в концентрации  $10^2$ - $10^4$  КОЕ в 1 мл питательной среды. Обращает на себя внимание появление и статистически достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение симбионтной микробной флоры (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Str. salivareus*), а также значительное достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение грибов рода каннида и клебсиелл. Однако, у больных контрольной группы в 40% случаев высевали симбиоз *C. albicans* и *Kl. pneumoniae*, в 10,0% - *C. tropicalis* и *P. aeruginosa*, которые указывали на неудовлетворительный результат

лечения.

Таблица 19

## Состав микробной флоры красной каймы губ больных рецидивирующими трещинами губ после лечения, %

Примечание:  $P_1$  – достоверность различий показателей основной и контрольной группы;  $P_2$  – достоверность различий показателей до и после лечения больных основной и контрольной группы.

Таблица 20

Состав микробной флоры красной каймы губ больных хроническими трещинами угла рта после лечения, %

Виды микроорганизмов	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
<i>S. aureus</i>	2	16,67± 11,24	2	16,67± 11,24	-	-	-	-
P1								
P2				=1				
<i>S. epidermidis</i>	-	-	2	16,67± 11,24	-	-	-	-
P1								
P2								
<i>S. saprophyticus</i>	-	-	1	8,33± 8,33	-	-	-	-
P1								
P2								
<i>Str. salivareus</i>	2	16,67± 11,24	3	25,0± 13,06	-	-	2	16,67± 11,24
P1								
P2				<0,05				
<i>P. aeruginosa</i>	2	16,67± 11,24	-	-	2	16,67± 11,24	2	16,67± 11,24
P1		=1						
P2								=1
<i>Kl. pneumoniae</i>	12	100,0	2	16,67± 11,24	6	60,0± 16,33	4	40,0± 16,33
P1		<0,05						
P2				<0,05				<0,05
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	3	30,0± 15,28
P1								
P2								
<i>C. tropicalis</i>	2	16,67± 11,24	-	-	2	16,67± 11,24	1	10,0± 10,0

P1		=1						
P2								>0,05
C.albi-cans	12	100,0	2	16,67± 11,24	6	60,0± 16,33	4	40,0± 16,33
P1		<0,05						
P2				<0,05				<0,05

Примечание:  $P_1$  – достоверность различий показателей основной и контрольной группы;  $P_2$  – достоверность различий показателей до и после лечения больных основной и контрольной группы.

Таким образом, микробиологические исследования больных с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера показали неодинаковый эффект лечения при использовании препаратов в основной и контрольной группах.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что высокая эффективность метода обусловлена использованием оригинального состава РМ, обладающего широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, псевдомонад и грибов рода кандида.

У больных контрольной группы наличие выраженной бактериальной обсемененности проб клинического материала в диагностической концентрации, вирулентных форм (*P. aeruginosa*) и симбиозов (*C. albicans* и *Kl. pneumoniae*) указывает на низкую эффективность традиционного метода лечения с использованием 0,05% раствора мирамистина. Несмотря на отсутствие клинических признаков заболевания, такое состояние бактериального обсеменения не может рассматриваться как благоприятный исход, так как при снижении резистентности макроорганизма, микробная флора, имеющая определенное значение в патогенезе деструктивных хейлитов, может способствовать возникновению рецидива заболевания.

## ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗРАБОТАННОГО МЕСТНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Для изучения эффективности разработанной терапии хейлитов проведено цитологическое исследование мазков-отпечатков красной каймы губ. Полученные данные свидетельствуют о том, что в отпечатках здоровых лиц с отсутствием патологии красной каймы губ индекс дифференцировки составил  $490,0 \pm 19,1$ . При этом основная масса эпителиальных клеток относилась к поздней стадии дифференцировки ( $70,0 \pm 4,5\%$  безъядерных эпителиальных клеток). Число клеток зрелого эпителия (5-я стадия) составило  $10,0 \pm 0,9\%$ , а переходных клеток –  $20,0 \pm 1,2\%$ .

При сравнении результатов цитологического исследования до лечения больных основной и контрольной группы не установлено статистически достоверных ( $p < 0,05$ ) различий показателей стадий дифференцировки эпителиальных клеток и индекса дифференцировки.

Однако показатели отпечатков больных первичными трещинами красной каймы губ резко отличались от таковых здоровых лиц. У этой группы больных наблюдалось увеличение числа базальных и парабазальных клеток (рис. 21), составившие  $20,0 \pm 2,1$  и  $25,0 \pm 2,7\%$  в основной группе и  $16,7 \pm 2,4$  и  $25,0 \pm 3,8\%$  – в контрольной. Наряду с этим, в 50 % исследований больных основной группы и в 58,3% - контрольной, выявлены эпителиальные клетки промежуточной стадии дифференцировки. Индекс кератинизации у больных первичными трещинами красной каймы губ составил  $250,0 \pm 12,3$  в основной группе и  $224,6 \pm 21,4$  – в контрольной. В отличие от них, у больных основной группы с рецидивирующими трещинами красной каймы губ (рис. 22) установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение числа клеток промежуточной стадии трансформации ( $36,3 \pm 4,8\%$ ) и поздней стадии дифференцировки ( $18,2 \pm 2,0\%$  - безъядерных клеток и  $27,3 \pm 4,4\%$  –

зрелых клеток эпителия), а также индекса кератинизации ( $454,4 \pm 20,9$ ).

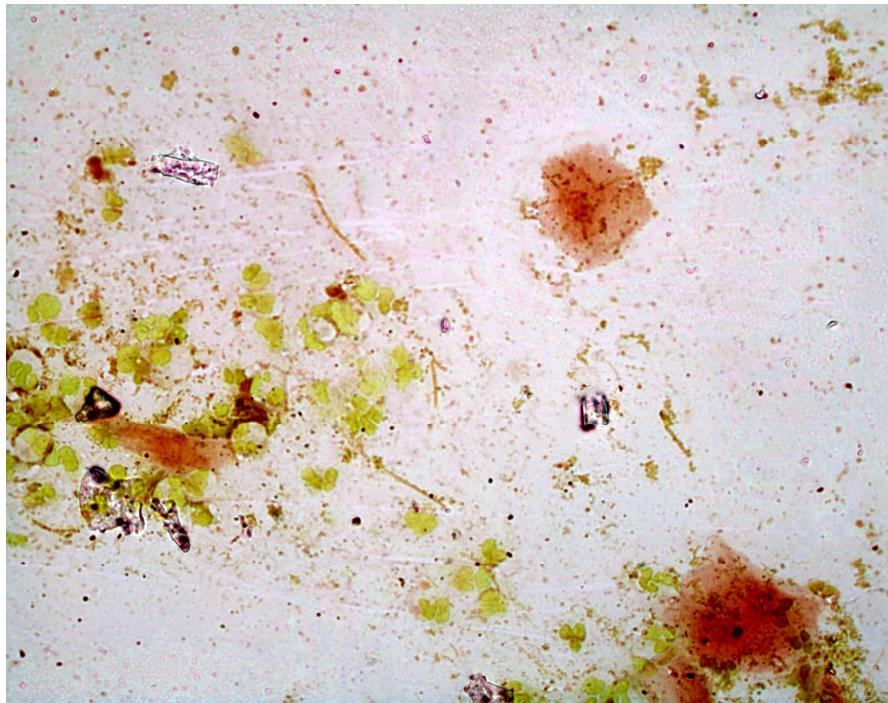


Рис. 21. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных первичными трещинами красной каймы губ. Базальные и парабазальные клетки эпителия. Окраска по Романовскому-Гимзе. Иммерсия. Увеличение  $\times 400$

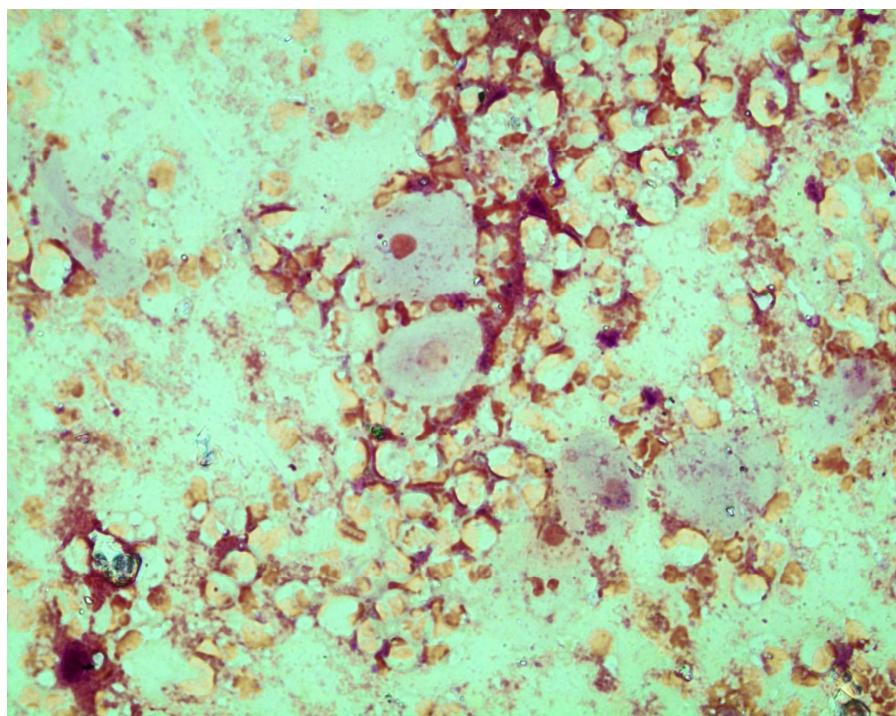


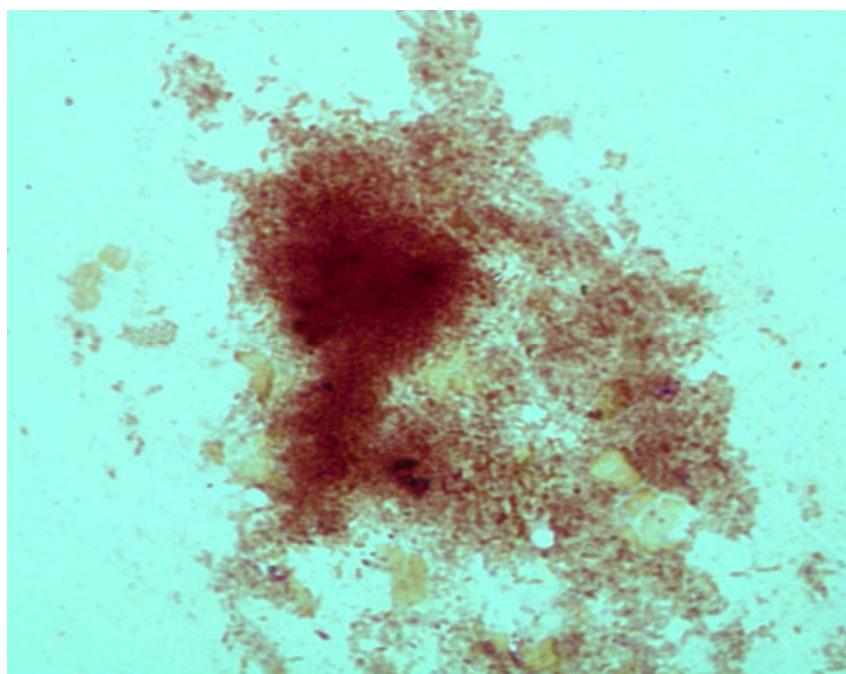
Рис. 22. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ. Пластины эпителиальных

*клеток различной стадии зрелости (4-й, 5-й и 6-й стадии дифференцировки).*

*Микробная контаминация. Окраска по Романовскому-Гимзе. Иммерсия.*

*Увеличение x400*

В цитограммах определяется скопление распавшихся клеток и эпителиальных клеток 5-й стадии дифференцировки с пикнотическими ядрами и детритом (рис. 23). У больных хроническими трещинами угла рта наблюдалось достоверное ( $p<0,05$ ) снижение индекса кератинизации и увеличение клеток промежуточной стадии зрелости, составивших 69,7% в основной группе и 66,7% - в контрольной.



*Рис. 23. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ. Скопление распавшихся клеток эпителия, детрит. Окраска по Романовскому-Гимзе. Иммерсия. Увеличение x400*

При метеорологическом и эксфолиативном хейлите установлено повышение индекса кератинизации в основной и контрольной группе, которые составили соответственно  $524,0\pm11,4$  и  $547,0\pm16,8$  в основной группе и  $544,0\pm35,0$  и  $571,3\pm40,4$  – в контрольной. Причем, зрелые эпителиальные клетки с пикнотическими ядрами встречались более чем у 50% больных основной группы (с метеорологическим хейлитом – в

$52,0 \pm 5,0\%$  случаев, с эксфолиативным хейлитом – в  $58,8 \pm 2,3\%$ ) и более чем у 60% - в контрольной (в  $60,0 \pm 5,2$  и  $63,6 \pm 4,8\%$  - соответственно) (рис. 24-25).

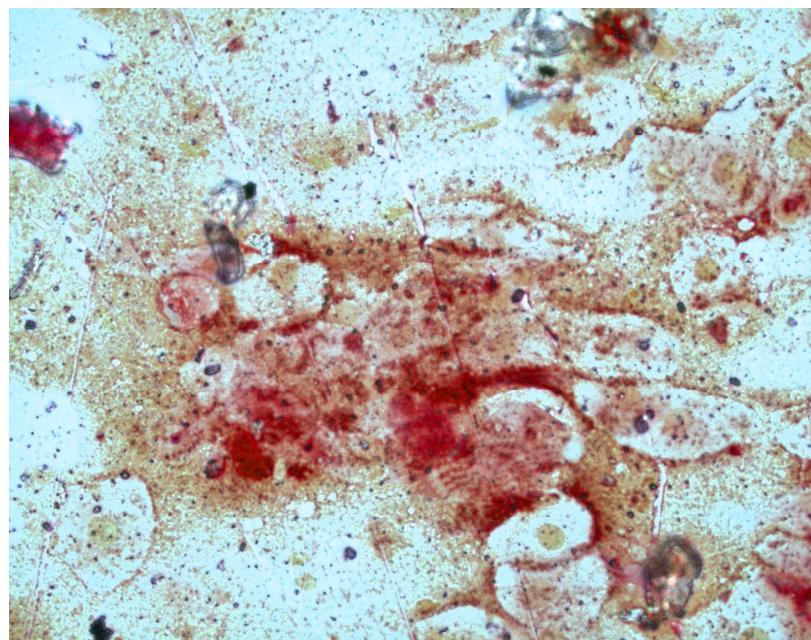


Рис. 24. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных эксфолиативным хейлитом. Зрелые эпителиальные клетки 4-й стадии дифференцировки с пикнотическими ядрами. Окраска гематоксилин-эозином, ув.: x 200

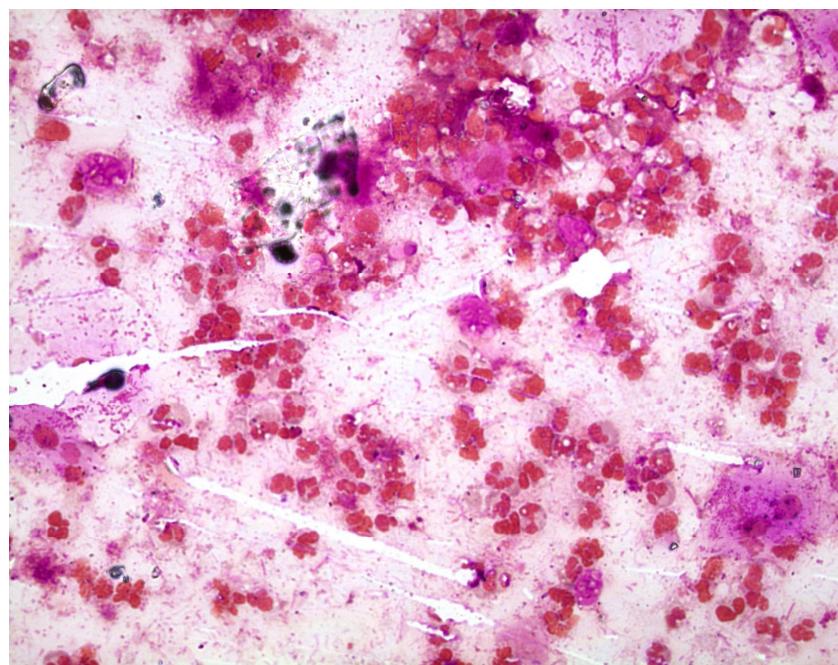
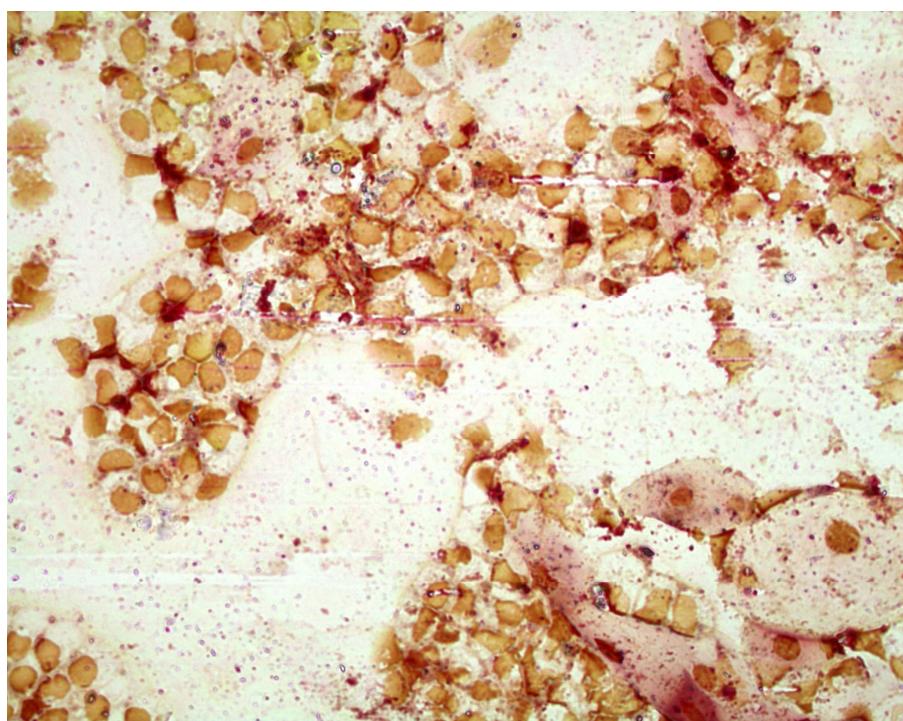


Рис. 25. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных эксфолиативным хейлитом. Зрелые эпителиальные клетки 5-й стадии дифференцировки с пикнотическими ядрами. Окраска гематоксилин-

эозином, ув. х 200

После проведенного курса лечения было установлено достоверное ( $p<0,05$ ) изменение показателей цитологического исследования основной группы больных с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера.

После лечения в цитологических отпечатках преобладали безъядерные клетки с высокой степенью кератинизации (6-я стадия дифференцировки) и зрелые клетки эпителия с пикнотическими ядрами (5-я стадия) (рис. 26). Клетки промежуточной зрелости (3-я и 4-я стадия) встречались от  $3,0\pm0,5$  до  $29,1\pm5,0\%$  случаев. Обращает на себя внимание отсутствие базальных и парабазальных клеток эпителия и нормализация показателей индекса кератинизации после лечения основной группы больных с воспалительными и деструктивными хейлитами (рис. 26).



*Рис. 26. Цитограмма отпечатков с красной каймы губ больных первичными трецинами красной каймы губ после комплексного патогенетического лечения. Эпителиальные клетки поздних стадий дифференцировки (безъядерные и с пикнотическими ядрами). Окраска гематоксилин-эозином, ув.: х 200*

Цитологические исследования больных контрольной группы выявили достоверные ( $p<0,05$ ) изменения большинства показателей. Однако у больных метеорологическим хейлитом в  $40,0\pm3,0\%$  случаев выявлялись зрелые клетки эпителия (5-я стадия) и только в  $40,0\pm3,0\%$  - безъядерные клетки (6-я стадия), а у больных эксфолиативным хейлитом преобладали эпителиальные клетки 5-й стадии дифференцировки ( $45,5\pm5,0\%$ ). У больных первичными трещинами красной каймы губ, несмотря на достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение показателей и появление клеток поздних стадий дифференцировки эпителия ( $33,3\pm3,9\%$  - 5-й стадии и  $16,7\pm0,9\%$  - 6-й стадии), были выявлены парабазальные клетки в  $8,3\pm0,2\%$  случаев, а клетки промежуточной зрелости со слабо базофильной цитоплазмой (3-я и 4-я стадия) – в 41,7% случаев. В цитограммах контрольной группы больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ и хроническими трещинами угла рта после лечения преобладали зрелые эпителиальные клетки (соответственно:  $50,0\pm4,7$  и  $40,0\pm2,3\%$ ) и с начальными признаками кератинизации (3-я и 4-я стадия), а количество исследований с безъядерными клетками существенно не изменилось ( $p>0,05$ ). В большинстве исследований незначительные изменения индекса кератинизации были недостоверными ( $p>0,05$ ).

Таким образом, сравнивая полученные данные цитологической характеристики эпителия красной каймы губ у лиц с отсутствием патологии (здоровые) и больных хейлитами (основной группы), установлено, что с появлением воспалительных и деструктивных процессов нарушается баланс эпителиальных клеток. Установленный «левый сдвиг» в показателях баланса эпителиальных клеток (относительное увеличение числа базальных и парабазальных клеток) у больных первичными трещинами красной каймы губ отражает общее омоложение эпителиальных клеток, чаще всего связанное с усиленной их пролиферацией, характерной для острого воспалительного процесса. Появление в цитограммах больных метеорологическим и, особенно, эксфолиативным хейлитом значимых количеств эпителиальных клеток 5-й

стадии зрелости свидетельствуют о недоороговении поверхностных клеток эпителия, их незрелости и преждевременном отторжении. Увеличение количества клеток промежуточной зрелости при хронических рецидивирующих трещинах красной каймы губ и хронических трещинах угла рта отражает склонность слизистой оболочки к десквамативным проявлениям. По мнению ряда авторов [2, 17, 25], такая особенность цитологической характеристики обычно наблюдается при общем разрыхлении эпителиального пласта, выраженных дистрофических изменениях эпителия с ослаблением и разрывом межклеточных контактов. Хроническое воспаление, особенно в фазе обострения, бывает одной из наиболее частых причин такого состояния эпителия. Следовательно, у больных метеорологическим и эксфолиативным хейлитом преобладали эпителиальные клетки 5-й стадии дифференцировки, у больных первичными трещинами красной каймы губ – базальные и парабазальные клетки, а у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ и хроническими трещинами угла рта – клетки промежуточной стадии зрелости.

Положительная динамика показателей цитологического анализа в процессе лечения больных основной группы с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера свидетельствует об эффективности местной патогенетической терапии хейлитов по сравнению с традиционным лечением.

Нормализация физиологического состояния красной каймы губ обусловлена использованием РМ в лечении больных хейлитами. При этом пролонгированное (в течение 2,5 - 4 часов) воздействие активных лекарственных веществ, входящих в состав РМ способствовало быстрому купированию воспаления, нормализации процессов созревания и дифференцировки клеток эпителия красной каймы губ у больных основной группы. В тоже время, у больных контрольной группы под влиянием традиционного лечения не установлено нормализации процессов эпителилизации и дифференцировки клеток эпителия красной каймы губ.

## Заключение

Сложность решения проблемы повышения эффективности лечения и профилактики самостоятельных заболеваний красной каймы губ обусловлена разнообразием этиологических и патогенетических факторов данной патологии, отсутствием единого обоснованного подхода к лечению и оптимальной местной терапии заболеваний. Необходимость проведения настоящего научного исследования продиктована отсутствием эффективных методов решения данной проблемы.

Изучение основных клинических признаков метеорологического хейлита, эксфолиативного хейлита и хронических трещин красной каймы губ проводили у 120 больных в возрасте от 17 до 65 лет. Из них 64% мужчин и 36% женщин. Метеорологический хейлит, в среднем, выявлен у 60% больных, эксфолиативный – у 15%, хронические трещины губ – у 25%, таким образом, метеорологический хейлит регистрировался в 4 раза чаще эксфолиативного, а трещин красной каймы губ – в 2,2 раза.

При сухой форме эксфолиативного хейлита жалобы на сухость предъявляли все больные, в то время как на жжение и шероховатость – чуть более половины ( $56,23 \pm 3,42\%$ ). Длительность течения эксфолиативного хейлита была различной: от 1 года до 5 лет. Сухая форма эксфолиативного хейлита у  $65,73 \pm 4,17\%$  больных характеризовалась длительным, монотонным течением без периодов ремиссии. Проводимое ранее лечение больных не приводило к выздоровлению, а лишь улучшало течение процесса: чешуйки становились тоньше, легче снимались с красной каймы губ. Субъективные ощущения (сухость, жжение губ) уменьшались или исчезали совсем, а шелушение губ продолжалось и усиливалось в морозную и ветреную погоду. Увеличивалась сухость, и усиливалось чувство жжения при нервных переживаниях и переутомлении больных.

В основной группе ремиссию после лечения от 1 до 3-х месяцев отмечали у  $29,27 \pm 6,22\%$  больных эксфолиативным хейлитом, до 6 месяцев –

$63,28 \pm 5,37\%$ , в контрольной группе данные показатели в аналогичные периоды времени составили соответственно  $9,33 \pm 3,26\%$  и  $22,97 \pm 5,32\%$ .

Анализ объективных данных позволил установить, что заболевание проявлялось поражением красной каймы обеих губ у  $84,32 \pm 5,25\%$  больных, только нижней губы – у  $25,68 \pm 5,75\%$ , занимая область от зоны Клейна до середины красной каймы, сплошь на всем протяжении, от одного до другого угла рта. Эта часть красной каймы губ была покрыта тонкими светлыми чешуйками, плотно прикрепленными в центре и отстающими по периферии. Участок красной каймы, прилежащий к коже, оставался непораженным. Губы сухие и шероховатые. Цвет губ из-за наличия чешуек белесоватый. После снятия чешуек обнажалась ярко гиперемированная поверхность губы без образования эрозий.

Первичные и рецидивирующие трещины красной каймы губ отличались по клинической симптоматике. При первичном поражении на гиперемированной красной кайме губ выявляли покрытый кровянистой корочкой поперечный щелевидный дефект эпителия, в  $44,15 \pm 5,86\%$  случаев распространяющийся на область слизистой оболочки губ. Подчелюстные лимфатические узлы были увеличены и болезненны при пальпации у  $12,96 \pm 4,61\%$  больных. Из всех больных первичными трещинами красной каймы губ данное поражение на верхней губе выявлено у  $71,37 \pm 6,27\%$ , на нижней губе – у  $10,26 \pm 4,61\%$ , на обеих губах – у  $18,97 \pm 4,12$ .

Рецидивирование приводило к расширению и углублению трещин, уплотнению их краев. При наличии глубоких трещин отмечали выраженную инфильтрацию основания. Уплотнение краев трещин и помутнение эпителия выявлено при объективном исследовании у всех больных, имеющих рецидивирующую поверхностные и глубокие трещины красной каймы губ. Вследствие длительного течения при глубоких трещинах губ в очаге трещины определяли участки рубцовой атрофии белесоватого цвета. Красная кайма губ чаще гиперемирована, незначительно отечна, иногда покрыта

чешуйками.

Количество больных с рецидивирующими поверхностными трещинами нижней губы было гораздо меньше. Однако наблюдалась устойчивая тенденция к росту глубоких рецидивирующих трещин (от  $2,86\pm2,86$  до  $18,18\pm8,42\%$ ), локализующихся в области центральной перетяжки красной каймы нижней губы.

Неудовлетворительный и плохой уровень гигиены полости рта выявлен у  $51,5\pm3,27\%$  больных метеорологическим хейлитом,  $44,16\pm5,66\%$  - эксфолиативным хейлитом,  $79,63\pm5,48\%$  - первичными трещинами красной каймы губ,  $72,73\pm7,75\%$  - рецидивирующими трещинами красной каймы губ и  $88,24\pm4,51\%$  - хроническими трещинами угла рта.

В этиологии и патогенезе метеорологического хейлита ведущую роль играет первичное действие неблагоприятных факторов с атмосферными влияниями на красную кайму губ, которые выявлены у всех больных. Возникающие при этом изменения гемоциркуляторного русла, которые установлены в процессе ультразвукового исследования, оказывают влияние на формирование патологических изменений – предпосылок возникновения заболевания. Как известно, продолжительный локальный ангиоспазм сосудов микроциркуляторного русла, который развивается под постоянным влиянием метеорологических факторов, способствует повышению тонуса сосудов и снижению их эластических свойств, что наиболее четко отражено в показателях  $Ri$ ,  $Pi$  и  $S/D$  нижней губной артерии и, в меньшей мере, - в верхней губной. Усилинию патологического процесса способствует резкое ограничение кровотока и дальнейшее развитие застойных явлений, о чем свидетельствовало значительное уменьшение наиболее значимой из скоростных характеристик допплерометрии, - объемной скорости кровотока, которая составила в а. *labialis superior*  $19,010\pm3,036$  мл/мин (против  $24,889\pm2,836$  мл/мин в контрольной группе здоровых лиц с отсутствием заболеваний красной каймы губ), в а. *labialis inferior* -  $19,875\pm2,058$  мл/мин (против  $29,078\pm1,053$  мл/мин). Подтверждением нарушения локальной

гемодинамики губ и уменьшения кровоснабжения тканей верхней и нижней губы являются результаты времени восстановления исходных параметров допплерометрии после холодовой пробы, которые составили  $8,94\pm2,03$  мин на верхней губной артерии и  $7,63\pm1,70$  мин – на нижней в основной группе (соответственно против  $7,81\pm0,79$  мин и  $5,14\pm0,86$  мин в группе контроля).

Рецидивы заболевания возникают в случаях неэффективного лечения, действия не устранивших неблагоприятных факторов, в условиях снижения неспецифических защитных реакций организма, которые способствуют развитию нарушений. Увеличение времени восстановления начальных параметров допплеровского спектра подтверждали замедление кровотока, наличие венозного застоя и снижение интенсивности кровоснабжение красной каймы губ (по показателям V-max, ТАМАХ, Ri, Pi, S/D и CO), характерных для хронических воспалительных процессов. Результаты исследования показали наличие застойных явлений в сосудистой системе губ, пораженных патологическим процессом, более выраженных в системе кровообращения у пациентов контрольной группы (уменьшение CO на 49,6% и увеличение времени восстановления показателей допплерометрии после холодовой пробы на 78,8%), по сравнению с основной (соответственно на 27,3% и 25,7%).

В задачи исследования входило создание нового препарата для местного лечения хейлитов, состав которого подобран с учетом региональной специфики состава микрофлоры, определяющей течение патологии. Включение в состав препарата антимикробного и противогрибкового средств обосновано результатами оценки уровня резистентности к противомикробным препаратам микрофлоры, выделенной от пациентов с различными формами хейлитов в диагностически значимых титрах.

Результаты бактериологического исследования показали, что у пациентов с различными формами хейлитов основную роль в развитии и поддержании патологического процесса играют представители *Staphylococcus* spp., *Streptococcus salivareus*, *E.coli*, *Klebsiella pneumonia*,

*Pseudomonas aeruginosa*, а также *Candida albicans*, *Candida tropicalis*. Эти микроорганизмы выявлены в количестве более  $10^5$  КОЕ/мл, что свидетельствует о высоком уровне обсемененности ими покровных тканей красной каймы губ. Кроме того, определение чувствительности выделенных микроорганизмов к противомикробным средствам выявило наиболее активные в отношении бактерий и грибков – ципрофлоксацин и клотrimазол. Дальнейшее исследование свойств клинических и музейных штаммов микроорганизмов позволило определить значения минимальных подавляющих концентраций выбранных препаратов, что, в свою очередь, дало возможность рассчитать необходимые количества ципрофлоксацина и клотrimазола, включаемые в предлагаемый местный комбинированный препарат для лечения хейлитов.

Последующие клинические наблюдения за пациентами, которым в комплексное лечение был включен разработанный оригинальный комбинированный препарат для местного применения, позволило оценить его микробиологическую эффективность и гемодинамические характеристики микроциркуляции верхней и нижней губы. Результаты свидетельствуют о высоком потенциале мази эффективно снижать уровень обсемененности тканей красной каймы губ потенциально патогенными микроорганизмами. Кроме того, включение в состав мази веществ с репаративными свойствами позволило существенно улучшить параметры микроциркуляции губ. В итоге, клинически обоснован состав мази, обладающей эриотропным и патогенетическим действием при хейлитах.

Полученные клинические данные позволяют рекомендовать в практику новый комбинированный препарат оригинального состава и целенаправленно применять его при различных формах хейлитов.

## ВЫВОДЫ

1. Время восстановление исходных параметров кровотока сосудистой системы губ после холодовой пробы у здоровых лиц составляет  $8,21 \pm 0,55$  мин на верхней губной артерии,  $6,24 \pm 0,93$  мин - на нижней и сопровождается увеличением пульсационного индекса от  $1,833 \pm 0,072$  до  $2,189 \pm 0,069$  в бассейне а. labialis superior, от  $1,631 \pm 0,072$  до  $2,144 \pm 0,055$  в бассейне а. labialis inferior при неизменной объемной скорости кровотока. У больных первичными трещинами красной каймы губ выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение линейных параметров кровотока и уменьшение показателя холодовой пробы; у больных рецидивирующими трещинами красной каймы губ достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение основных показателей допплерометрии ( $V_{max}$ ,  $V_{min}$ , ТАМАХ) и увеличение показателя холодовой пробы; у больных метеорологическим хейлитом – повышение тонуса сосудов и снижение их эластических свойств, а также достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение объемной скорости кровотока и увеличение показателя холодовой пробы; у больных эксфолиативным хейлитом - достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение тонуса и периферического сопротивления сосудов и снижение их эластических свойств, а также уменьшение уровня кровоснабжения тканей верхней и нижней губы и увеличение времени восстановления скоростных характеристик кровотока после холодового раздражителя.
2. У пациентов с заболеваний красной каймы губ выявлены изменения количественного и качественного состава симбионтной микрофлоры и появление патогенной монокультуры и ассоциаций. Установлена высокая степень бактериального обсеменения (от  $10^5$  до  $10^8$  КОЭ/мл) аэробной микрофлорой в микробных ассоциациях: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. salivareus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* – при первичных трещинах красной каймы губ; *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli* – при рецидивирующих трещинах красной каймы губ; *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Kl. pneumoniae* – при хронических трещинах угла рта.

3. Разработан оригинальный состав мази для включения в комплекс терапии заболеваний красной каймы губ, содержащей 15% водный раствор риванола, настоя тысячелистника, экстракт элеутерококка, 1% раствор хонсурида, 0,5% водный раствор левамизола, клотrimазол, ципрофлоксацин, 10% линимент дибунола.
4. Антимикробная активность разработанной ранозаживляющей мази в отношении микроорганизмов (музейных и свежевыделенных штаммов) составила от 0,22 до 64,8 мкг/мл, что позволило рассчитать необходимые количества ципрофлоксацина и клотrimазола для включения в разработанный состав мази.
5. Положительная динамика показателей цитологического анализа в процессе лечения больных основной группы с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера свидетельствует об эффективности местной патогенетической терапии хейлитов по сравнению с традиционным лечением.
6. Время восстановления исходных параметров допплерометрии после холодовой пробы в основной группе составляет  $8,94 \pm 2,03$  мин на верхней губной артерии и  $7,63 \pm 1,70$  мин – на нижней (соответственно против  $7,81 \pm 0,79$  мин и  $5,14 \pm 0,86$  мин в группе контроля), в основной группе ремиссию после начала лечения от 1 до 3-х месяцев отмечали у  $29,27 \pm 6,22\%$  больных эксфолиативным хейлитом, до 6 месяцев –  $63,28 \pm 5,37\%$ , в контрольной группе данные показатели в аналогичные периоды времени составили соответственно  $9,33 \pm 3,26\%$  и  $22,97 \pm 5,32\%$ , положительная динамика показателей цитологического исследования в процессе лечения больных основной группы с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера свидетельствует об эффективности разработанной местной патогенетической терапии хейлитов по сравнению с традиционным лечением.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности местной терапии и профилактики заболеваний красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера рекомендуется использовать разработанную ранозаживляющую мазь, которая оказывает местное противовоспалительное, антимикробное и обезболивающее действие, способствуют улучшению обменных процессов, нормализации процессов созревания эпителия и его ороговения, а также ускорению процессов эпителилизации красной каймы губ.

2. Рекомендуется диспансерное наблюдение за больными с заболеваниями красной каймы губ воспалительного и деструктивного характера и проведение противорецидивного лечения (не менее 2 раза в год) с использованием разработанной ранозаживляющей мази в виде аппликаций 1 раз в сутки в течение 1 месяца весной и осенью.

3. У больных с частыми рецидивами заболеваний красной каймы губ рекомендуется ежегодное проведение дуплексного сканирования для выявления и ранней диагностики изменений гемоциркуляторного русла.

4. Для нормализации локальной гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы губ на этапе восстановления у больных метеорологическим хейлитом, эксфолиативным хейлитом и рецидивирующими трещинами красной каймы губ рекомендуется проводить амплитульс-форез 2% раствором никотиновой кислоты, витаминотерапию ( $B_1$  и  $B_{12}$ ), гидромассаж, хвойно-жемчужные и сульфидные ванны, фенофорез 0,5% раствором гидрокортизона как часть общей этиотропной терапии.

5. Для выбора тактики помощи больным при различных формах хейлитов необходимо проведение бактериологического исследования. Полученная информация о составе возбудителей и их резистентности к противомикробным средствам возможно использовать как для выбора препарата у конкретного пациента, так и для накопления эпидемиологической информации регионального характера.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоньев, А.А. О профессиональных контактных хейлитах / А.А. Антоньев, И.В. Герасименко // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - № 1. - С. 56-60.
2. Банченко, Г.В. Сочетанные поражения слизистой оболочки полости рта и кожи / Г.В. Банчеко, С.С. Кряжева // Атлас.- Москва, 2004. - 160 с.
3. Банченко, Г.В. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителия в отпечатках с разных участков слизистой оболочки полости рта здоровых людей / Г.В. Банченко, О.Г. Акопян, А.А. Агаджанян [и др.] // Стоматология. - 2007. - № 4. - С. 12-14.
4. Борисов, Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л.Б. Борисов // Москва: МИА, 2012. - 736 с.
5. Боровский, Е.В. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.В. Боровский, Н.Ф. Данилевский // М.: Медицина, 1991.- 288 с.
6. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев // М.: Медицина, 2001.- 304 с.
7. Боровский, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкилайсон // М.: Медицина, 2004. - 286 с.
8. Брусенина, Н.Д. Клиника и лечение хронических трещин губ / Н.Д. Бруселина // Стоматология. - 1991. - № 2. - С. 37-39.
9. Брусенина, Н.Д. Клиника, диагностика и лечение хронических трещин губ / Н.Д. Бруселина // Метод. разработки. - М., 1993. – 8 с.
10. Бушуева, М.П. Использование низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера в комплексном лечении детей с хейлитами / М.П. Бушуева, В.В. Бобрик // Современные методы диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний. Сборник научных трудов. - М., 2013. - С. 33-35.
11. Быков, В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В.Л. Быков // Учебное пособие. Издание второе, исправленное. - Санкт-

- Петербург: «Специальная Литература», 2008. - 248 с.
12. Вышиванюк, В.А. Профилактика нарушений микроциркуляции в тканях пародонта у курящих с эндотелиальной дисфункцией / В.А. Вышиванюк // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2012. - 24 с.
13. Голик, Е.Г. Влияние препарата декаметоксин на иммунологические показатели крови больных различными формами стоматита / Е.Г. Голик // Современная стоматология. - 2012. - № 2. - С. 67-69.
14. Горбатова, Л.Н. Атопический хейлит у детей: факторы риска и клинические симптомы / Л.Н. Горбатова // Стоматология. - 2000. - № 3. - С. 48-50.
15. Горбатова, Л.Н. Физиологическая оценка состояния губ и ряда механизмов системной защиты при хейлите у детей / Л.Н. Горбатова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Архангельск, 2004. - 24 с.
16. Гофман, В.Р. Патофизиологические основы расстройств адаптации и современные средства их коррекции. «Быстро действующие адаптогены» / В.Р. Гофман, А.Т. Гречко // Журнал ушных, носовых и горловых болезней // 2004. - № 5. - С. 29-34.
17. Гусев, Ю.С. Частота и особенности течения метеорологического хейлита у населения Тюменского Севера / Ю.С. Гусев, Б.Н. Зырянов // Рук. депон. в НПО «Союзмединформ» 15.03.99, № 19337. - 6 с.
18. Данилевич, О.В. Некоторые характеристики слюны больных метеорологическим хейлитом / О.В. Данилевич // Вестник стоматологии. - 2009. - № 1.- С. 75.
19. Данилевский, Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко // Киев: «Здоровье», 2010. - 462 с.
20. Данилевский, Н.Ф. Кератозы слизистой оболочки полости рта и губ / Н.Ф. Данилевский, Л.И. Урбанович // К.: Здоровье, 2009. - 220 с.
21. Данилов, Л.Н. Сок каланхое в лечении хейлитов и трещин губ у детей / Л.Н. Данилов // Стоматология. - 2009. - № 4.- С. 75.
22. Диденко, И.Ю. Нормативные критерии структурно-функциональной

- изменчивости слизистой оболочки нижней губы (по данным прижизненных хейлостоматоскопических исследований) / И.Ю. Диденко // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Воронеж, 2011. - 24 с.
- 23.Долгопятова, Е.В. Предраковые заболевания красной каймы губ (клинические и оптические диагностические критерии) / Е.В. Долгопятова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2004. - 24 с.
24. Дычко, Е.Н. Нарушение гемодинамики и чувствительности мягких тканей полости рта при глоссалгии и некоторых соматических заболеваниях / Е.Н. Дычко // Стоматология. - 1988. - № 3. - С. 27-29.
25. Епишев, В.А. Опыт применения гелий-неоновых лазеров (ЛГ-75) при лечении хронических трещин губ / В.А. Епишев, Л.Р. Епишева // Медицинский журнал Узбекистана. - 1982. - № 1. - С. 55-56.
26. Ефанов, О.И. Физиотерапия стоматологических заболеваний / О.И. Ефанов, Т.Ф. Дзанагова // М.: Медицина, 2010.- 296 с.
- 27.Данилевский, Н.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Несин. Ж.И. Рахний // Стоматология. - 2011. - 272 с.
- 28.Загородняя, Е.Б. Патоморфологический, иммуногистохимический и цитологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е.Б. Загородняя // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2010. - 24 с.
- 29.Залкиев, Р.И. Патогенез эксфолиативного хейлита и его комплексное лечение / Р.И. Залкиев // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983. - 21 с.
- 30.Иорданишвили, А.К. Профилактика и лечение метеорологического хейлита у рабочих / А.К. Иорданишвили, А.М. Ковалевский // Военно-медицинский журнал. - 2009. - № 6. - С. 18-20.
- 31.Казарина, Л.Н. Состояние микробиоценоза слизистой оболочки языка у больных глоссалгией / Л.Н. Казарина, В.Н. Царев, Л.В. Вдовина // Стоматология. - 2011. - Российский научный форум с международным участием «Стоматология на пороге третьего тысячелетия». - Москва, 2011. -

С. 56-58.

- 32.Кубанова, А.А. Солкосерил-дентальная адгезивная паста в лечении стоматита / А.А. Кубанова, М.А. Гомберг, О.А. Ляпон // Стоматология. - 2009. - № 4. - С. 20-23.
- 33.Кубанова, А.А. Солкосерил дентальная паста в лечении больных истинной пузырчаткой с поражением слизистой оболочки полости рта / А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, Л.Ф. Знаменская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - № 2. - С. 46-47.
- 34.Кутин, С.А. К вопросу о клинике и патогенезе эксфолиативного хейлита / С.А. Кутин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - № 2. - С. 39-43.
- 35.Кулыгина, В.Н. Патогенетическое обоснование комплексного лечения и профилактики воспалительных и деструктивных заболеваний красной каймы губ / В.Н. Кулыгина // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Киев, 2004. - 49 с.
- 36.Ламоков, И.Б. К вопросу об эпидемиологии, патогенезе, лечении и профилактике актинических хейлитов в Карачаево-Черкесской автономной области / И.Б. Ламоков // Вопросы дерматологии и венерологии. - Ставрополь, 1971. - С. 167-170.
- 37.Лелюк, В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике под ред. В.В.Митькова. - М.: ВИДАР. - Т. 4. - 2007. - С. 185-220.
- 38.Логинова, Н.К. Современное состояние проблем функциональной диагностики в стоматологии (обзор литературы) / Н.К. Логинова, Т.М. Лурьев // Новое в стоматологии. - 2003. - № 4. - С. 4-19.
- 39.Лукиных, Л.М. Хейлиты / Л.М. Лукиных, Л.Н. Казарина // Заболевания слизистой оболочки полости рта. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2010. - 367 с.
- 40.Максимова, О.П. Клиника стоматологии детского возраста (секреты хейлита) / О.П. Максимова // Стоматолог. - 2011. - № 10. - С. 21-24.
- 41.Матавкина, М.В. Комплексная терапия у пациентов с хронической

- рецидивирующей трещиной губы с применением психотропных препаратов / М.В. Матавкина // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2012. - 25 с.
- 42.Машкилайсон, А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта / А.Л. Машкилайсон // М.: Медицина, 1970. - 273 с.
- 43.Машкилайсон, А.Л. Кутин, С.А. Залкиев, Р.Н. Клиника хейлитов в дерматологии и венерологии / А.Л. Машкилайсон, С.А. Кутин, Р.Н. Залкиев // Москва. - 1983. - № 4. - С. 4-9.
- 44.Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский // В двух томах. Издание 13-е новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т.1. - 560 с.
- 45.Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский // В двух томах. Издание 13-е новое. - Харьков: Торсинг, 1997.- Т.2. - 592 с.
- 46.Маянский, А.Н. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии) / А.Н. Маянский // Нижний Новгород: Изд. Нижегородской государственной медицинской академии, 2009. - 400 с.
- 47.Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: Механизм и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон // М.: Медицина, 2003. - 314 с.
- 48.Михальченко В.Ф. Применение препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта/Михальченко В.Ф., Темкин Э.С., Чижикова Т.С., Петрухин А.Г., Триголос Н.Н., Фурсик Т.Н., Фирсова И.В., Васенев Е.Е., Александрова И.В., Чижикова Т.В., Лепнухов А.В./Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2004. - №12. - С. 78-80.
- 49.Молоканов, Н.Я. Состояние регионарного кроовообращения губ по данным реографии / Н.Я. Молоканов, В.А. Савельева // Морфологические и функциональные изменения при основных стоматологических заболеваниях и их лечение: сборник научных трудов. - Смоленск, 2006. - С. 7-10.
- 50.Муханкин, А.И. Оценка адаптации для ранней диагностики возрастной патологии / А.И. Муханкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 5. - С. 82.

- 51.Мэри, Д. И. Витамины и минеральные вещества: полный медицинский справочник / Д.И. Мэри // СПб: ИК «Комплект», 1996. - 2-е изд. - 449 с.
- 52.Надточий, А.Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области у детей / А.Г. Надточий // Дис. ... д-ра мед наук. - М., 1994. - 544 с.
- 53.Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун // М.: Медицина, 2010. - 544 с.
- 54.Овруцкий, Г.Д. Введение в клинику заболеваний слизистой оболочки полости рта / Г.Д. Овруцкий, Н.А. Горячев // Казань, 2010. - 104 с.
- 55.Пашков, Б.М. Патогенез, клиника и морфология эксфолиативного хейлита / Б.М. Пашков, С.А. Кутин // Стоматология. - 2013. - № 4. - С. 11-13.
- 56.Пашков, Б.М. Новое в клинике дерматозов, локализующихся на слизистой оболочке рта и губах / Б.М. Пашков // Вестник дерматологии и венерологии. - 1974. - № 2. - С. 24-30.
- 57.Персиц, М.М. Оценка репаративных возможностей при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / М.М. Персиц, Н.Я. Косорукова // Стоматология. - 2011. - № 5. - С. 26-28.
- 58.Петрова, Л.А. Дифференциальная диагностика хейлитов / Л.А. Петрова // Врач. - 2007. - № 11. - С. 12-14.
- 59.Побединский, Н.М. Цветовое допплеровское картирование и допплерометрия артерий миометрия и эндометрия / Н.М. Побединский, Е.В. Федорова, И.Д. Хохлова, А.Д. Липман // Ультразвуковая диагностика. - 2010. - № 1. - С. 54-62.
- 60.Покровский, В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев // М.: ГЭОТАР Медицина, 2009. - 120 с.
- 61.Прохончуков, А.А. Функциональная диагностика в стоматологии / А.А. Прохончуков, Н.К. Жижина // М: Медицина, 2010. - 272 с.
- 62.Рабинович, И.М. Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта у работников хлопкоперерабатывающей промышленности / И.М. Рабинович, А.В. Алимский, Д.Д. Тойджакова // Стоматология. - 2008. - № 4. -

С. 61-64.

63. Рабинович, И.М. Клиническое изучение солкосерила дентальной адгезивной пасты и мундизал-геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматитов / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, У.Ф. Рабинович // Стоматология. - 2009. - № 6. - С. 20-22.
64. Резепова, Г.Т. Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика актинического хейлита у населения Северного Кавказа / Г.Т. Резепова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук - М., 1981. - 19 с.
65. Романенко, И.Г. Влияние фонофореза лекарственной смеси гепарина и мирамистина на пролиферативную способность лябильного эпителия у больных гlandулярным хейлитом с экзематизацией, протекающем на фоне сахарного диабета / И.Г. Романенко // Вестник физиотерапии и курортологии. - 1997. - № 1. - С. 38-41.
66. Рыбаков, А.И. Стоматиты / А.И. Рыбыков // М., 1964. - 148 с.
67. Рыбаков, А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко // М.: Медицина, 1978. - 232 с.
68. Рыбалкина, Е.А. Значение нейрососудистых нарушений в развитии хронических рецидивирующих трещин губ, обоснование лечения / Е.А. Рыбалкина // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2002. - 20 с.
69. Сабанцева, Е.Г. Роль микроциркуляции в патологии слизистой оболочки полости рта (аспекты диагностики, патогенеза и терапии) / Е.Г. Сабанцева // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Москва, 2005. - 44 с.
70. Савкина, Г.Д. Клиника, классификация, лечение и гистологическое исследование отдельных форм хейлитов / Г.Д. Савкина // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1965. - 15 с.
71. Савкина, Г.Д. Клиника, диагностика и лечение хейлитов / Г.Д. Савкина // М., 1984.-30 с.
72. Скиба, В.Я. Патогенетические принципы терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / В.Я. Скиба // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Киев, 1995. - 35 с.

73. Тиунова, Н.В. Оптимизация комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н.В. Тиунова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Нижний Новгород, 2009. - 25 с.
74. Трофимова, Е.К. Хейлит. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний / В.И. Яковлева, Е.К. Трофимова, Т.П. Давидович, Г.П. Просверяк // Минск: «Вышешая школа», 1995. - С. 365-383.
75. Фирсова И.В. Принципы диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта/Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Крайнов С.В./Инструктивно-методическое письмо для врачей / Волгоград, 2013.
76. Фирсова И.В. Хейлиты/Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н., Чаплиева Е.М./Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика / Волгоград, 2013.
77. Фирсова И.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ/Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В./Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - №1(45). - С. 3-6.
78. Урбанович, Л.И. Воспалительные заболевания красной каймы губ / Л.И. Урбанович // К.: Здоровье, 1974. - 144 с.
79. Урбанович, Л.И. Клинико-эпидемиологическое обследование красной каймы губ у лиц пожилого и старческого возраста / Л.И. Урбанович, И.И. Андрианова // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины (К 60-летию Крымского медицинского института). - Симферополь, 1991. - С. 335-337.
80. Урбанович, Л.И Нейрогистологическое и гистохимическое исследование трещин губ / Л.И. Урбанович, И.С. Иванов, А.И. Райда [и др.] // Врачебное дело. - 2014. - № 2. - С. 22-25.
81. Хазанова, В.В. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В.В. Хазанова, И.М. Рабинович, Е.А. Земская [и др.] // Стоматология. - 2006. - № 2. - С. 26-27.
82. Хоменко, Л.А. Экспериментальное изучение влияния биополимеров на

- течение воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта / Л.А. Хоменко, Б.В. Антонишин // Стоматология. - 2012. - № 2. - С. 20-23.
- 83.Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, П.Н. Алексеев // М.: Медицина, 2014. - 429 с.
- 84.Янков, Н.И. Хирургическое лечение хронических трещин нижней губы / Н.И. Янков // Стоматология. - 2008. - № 4. - С. 85-86.
- 85.Ackerman, A.B. Chongchitmant N. Neoplasms with Follicular Differentiant / A.B. Ackerman, P.A. Viragh // Philadelphia/London: Lea and Febirg, 1993. - 691 p.
- 86.Akaraphanth R. A case of actinic prurigo in Thailand / R. Akaraphanth, P. Gritiyarangsan // J. Dermatol. - 2000. - Vol. 27, № 1. - P. 20-23.
- 87.Andersen, B.L. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer / B.L Andersen, W.B. Farrar, D. Golden-Kreutz // J. Natl. Cancer Inst. - 1998. - Vol. 90, № 1. - P. 30-36.
- 88.Ariji, J. High-frequency color Doppler sonography of the submandibular gland / J. Ariji, H. Yuasa, E. Ariji // Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., Oral. Radiol Endod. - 1998. - Vol. 86, № 4. - P. 476-481.
- 89.Awde, J.D. Lip cancer: a review / J.D. Awde, S.L. Kogon, R.J Morin // J. Can. Dent. Assoc. - 1996, Vol. 62. - № 8. - P. 634-636.
- 90.Bates, C.J. Vitamin A / C.J. Bates // Lanset. - 1995. - Vol. 34, № 5. - P. 31-35.
- 91.Beer, R. Reibfestigk Keitsuntersuchungen biologischer Yewebekleber Stomatologic / R. Beer, K-D. Hamm, D. Heimann // DDK. - 1987. - № 7. - P. 444-447.
- 92.Bollag, W. Ott, F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid / W. Bollag, F. Ott // Dermatology. - 1999. - Vol. 199, № 4. - P. 308-312.
- 93.Bollinger, A. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? In: vasomotion and flow motion / A. Bollinger, A. Yanar, U. Hoffman // Prog. Appl. Microcicul. - Basel, Kanger, 1993. - Vol. 20. - P. 52-58.
- 94.Brooke, R. Exfoliative cheilitis / R. Brooke // Oral. Surg. - 1978. - Vol. 45, №

1. - P. 52-55.
95. Callen, J.P. Oral manifestations of collagen vascular disease / J.P. Callen // Semin. Cutan Med. Surg. – 1997. - Vol. 16. - № 4. - P. 323-327.
96. Calobrisi, S.D. Factitial cheilitis in an adolescent / S.D. Calobrisi, E. Baselga, E.S. Miller et al. // Pediatr Dermatol. - 1999, Vol. 16, № 1. - P. 12-15.
97. Carriero, A. Carotid bifurcation stenosis: a comparative study between MR angiography and duplex scanning with respect to digital subtraction angiography / A. Carriero, S. Ucchino, N. Magarelli // J. Neuroradiol. - 1995. - Vol. 22, № 2. - P. 103-111.
98. Challacombe, S. Revised Classification of HIV Associated Oral Lesions / S. Challacombe // British Dental Journal. - 1991. - Vol. 170, № 8. - P. 305-306.
99. Chaushu, G. Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminally ill patients / G. Chaushu, M. Bercovici, S. Dori et al. // Cancer. - 2000. - Vol. 88, № 5. - P. 984-987.
100. Consultative Document. Interchangeable mully-source pharmaceutical products:WHO draft guideline on marketing authorization requirements / WHO Drug Information, 1994.- Vol 8, № 2. - P. 71-83.
101. Costa, L.R. Oral findings in pediatric AIDS: a case control study in Brazilian children / L.R. Costa, R.S. Villena, P.S. Sucasas et al. // J. Dent. Child. – 1998. - Vol. 65, № 3. - P. 186-190.
102. Czembirek, H. Sonographie / H. Czembirek, K. Fruhwald, N. Yritzmann // New York: Springer, - 1988. - 224 p.
103. De Rosa, I. Potentially malignant and malignant lesions of the lip Role of silver staining nucleolar organizer regions, proliferating cell nuclear antigen, p 53, and c-myc in differentiation and prognosis / I. De Rosa, S. Staibano, L.L. Muzio et al. // J. Oral. Pathol. Med. - 1999. - Vol. 42, № 6. - P. 252-258.
104. Dimery, I.W. Phase I trial of alpha-tocopherol effects on 13-cis-retinoic acid toxicity / I.W. Dimery, W.K. Hong, J.J. Lee // Ann Oncol. - 1997. - Vol. 22, № 1. - P. 85-89.
105. Dufresne, R-G. Actinic cheilitis. A treatment review / R-G. Dufresne, M.U.

- Jr Curlin // Dermatol. Surg. - 1997. - Vol. 23, № 1. - P. 15-21.
106. Duran, M.M. Treatment of actinic prurigo in Chimila Indians / M.M. Duran, C.P. Ordonez, J.C. Prieto et al. // Int. J. Dermatol. - 1996. - Vol. 35, № 6. - P. 413-416.
107. Fernandez-Figueras, M.T. Low-grade mucoepidermoid carcinoma on the vermillion border of the lip / M.T. Fernandez-Figueras, M.J. Fuente, I. Bielsa et al. // Am. J. Dermatopathol. - 1997. - Vol. 19, № 2. - P. 197-201.
108. Field, E.A. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency / E.A. Field, J.A. Speechley, F.R. Rugman et al. // J. Oral. Pathol. Med. - 1995. - Vol. 24, № 10. - P. 468-470.
109. Fields, B.N. Fields' Virologi. 2 th edition / B.N. Fields, D.M Knipe // New York: Raven Press, 1996. - 213 p.
110. Fitzgerald, D.A. Cancer precursors / D.A. Fitzgerald / Semin. Cutan. Med. Surg. - 1998, Vol. 17, № 2. - P. 108-113.
111. Flaitz, C.M. Oral candidiasis in children with immune suppression: clinical appearance and therapeutic considerations / C.M. Flaitz, M.J Hicks // ASDC J Dent Child. - 1999. - Vol. 19, № 3. - P. 161-166.
112. Freeman, S. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic / S. Freeman, R. Stephens // Am J. Contact Dermat. - 1999. - Vol. 10, № 4. - P. 198-200.
113. Friedrich, M. Evaluation of stress-related hormones after surgery / M. Friedrich, D. Rixecker, G. Friedrich // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 26, № 2. - P. 71-75.
114. Gates, R. Infections olisease secrets / R. Gates // Ytnley & Belfus, 1995. - 451 p.
115. Glesson, M. Modifiers of human mucosal immune system / M. Glesson, A.V. Cripps, R.L. Clancy // Immunology and Cell Biology. - 1995. - Vol. 7, № 5. - P. 397-404.
116. Golosow, I.M. Risk factors for predicting surgical salvage of sternal wound-healing complications / I.M. Golosow, J.D. Wagner, M. Feeley // Ann. Plast. Surg.

- 1999. - Vol. 43, № 1. - P. 30-35.
117. Halliday, A. Evoked potentials in clinical testing / A. Halliday // Edinburgh, London: Churchill Livingstone. - 1993. - 357 p.
118. Hart, T. Color atlas of medical microbiology / T. Hart, P. Shears // Mosby-Woif, 1996. - 347 p.
119. Herrera-Geopfert, R. Follicular cheilitis. A distinctive histopathologic finding in actinic prurigo / R. Herrera-Geopfert, M. Magana / Am. J. Dermatopathol. – 1995. - Vol. 17. - № 4. - P. 357-361.
120. Hohenleutner, S. CO<sub>2</sub> laser vaporisation of actinic cheilitis / S. Hohenleutner, M. Landthaler, U. Hohenleutner // Hautarzt. - 1999. - Vol. 38, № 8. - P. 562-565.
121. Investigation of bioavailability and bioequivalence The rules governing medicinal products in the European Community, III, 1992. - P. 149-166.
122. Iordanishvili, A.K. The prevention and treatment of meteorological cheilitis in servicemen / A.K. Iordanishvili, A.M. Kovalevskiy / Voen med Zh. - 1999. - Vol. 18, № 6. - P. 18-19.
123. Ishida, C.E. Cryosurgery in oral lesions / C.E. Ishida, M. Ramos-e-Silva // Int J Dermatol. - 1998. – Vol. 45, № 4. - P. 283-285.
124. Izozaki, H. The relationship between levels of neutrophil-related factors and the degree of surgical stress / H. Izozaki, H. Nishino, S. Saco / Int. Surg., 1999. - Vol. 84, № 2. - P. 105-110.
125. Janda, I.M. The Enterobacteria / I.M. Janda, S.L. Abbott // Lippincott-Raven, 1995. - 483 p.
126. Kanski, I. Clinical ophthalmology / I. Kanski // London: Butterworth, 1989. - 625 p.
127. Kaugars, G.E. Actinic cheilitis: a review of 152 cases / G.E. Kaugars, T. Pillion, J.A. Svirsky et al. // Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., Oral. Radiol. Endod. - 1999. - № 2. - P.181-186.
128. Kahle, W. Atlas commenté d'anatomie humaine pour étudiants et praticiens par / W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer // Tome 2: Viscères édition française

- dirigee par C. Cabrol. - Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 1984. - 373 p.
129. Kiktschig, G. Stomatopompholyx hemorrhadica / G. Kiktschig, R. Happle // I. Amer. Acad. Derm. - 1994. - Vol.31, № 5. - P. 804-805.
130. Kirstila, V. Longitudinal analysis of the assotiation of human salivary antimicrobial agents with caries increment and cariogenic microorganism: a two-years cohort study / V. Kirstila, P. Hakkinen, H. Jentsch // Journal of Dental Research, 1998. - Vol. 77, № 1. - P. 73-80.
131. Kolb, H. The architecture of functional neural circuits in the cat retina / H. Kolb // Basic end Clinical Perspectives in Vision Research. - New York: Plenum Press, 1995. - P. 3-51.
132. Konstantinidis, A.B. Angular cheilosis: An analysis of 156 cases. / A.B. Konstantinidis, J.H. Hatziotis // J. Orac Med. - 1987. - Vol. 39, № 4. - P. 210-211.
133. Kuntz, K.M. Duplex ultrasound criteria for the identification of carotid stenosis should be laboratory specific / K.M. Kuntz, J.F. Polak, A.D. Whittemore et al. // Stroke., 1997. - Vol. 28, № 3. - P. 597-602.
134. Lau, M. Angular cheilitis after tonsillectomy / M. Lau // Clin Otolaryngol. - 1999. - Vol. 16, № 4. - P. 277-279
135. Le Coz, C.J. Allergic contact cheilitis due to effervescent dental leanser: combined responsibilities of the allergen persulfate and prostheses porosity / C.J. Le Coz, M. Bezard // Contact Dermatitis. – 1999. - Vol. 41, № 5. - P. 268-271.
136. Lee, B.B. Parellel pathways in primate retina / B.B. Lee // Yohn Dalton's Color Vision Legacy: Selected proceedings of the international conferens. - UK: Taylor & Francis, 1997. - P. 65-72.
137. Liberopoulos, K. Comparative study of magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography, duplex ultrasound examination with surgical and histological findings of atherosclerotic carotid bifurcation disease. Int / K. Liberopoulos, A. Kaponis, K. Kokkinis // Angiol. - 1996. - Vol. 15, № 6. - P. 131-138.
138. Macaluso, C. Visual evoked cortical potentials and psichophysical determinition of color contract thresholds along different chromatic axes / C.

- Macaluso, G. Barrata, A. Lamedica // Doc. Ophthalmol. – 1995. - Vol. 90, № 2. - P. 201-209.
139. MacEntee, M.I. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders / M.I. MacEntee, N. Glick, E. Stolar // Oral Dis. - 1998. - Vol. 41, № 1. - P. 32-36.
140. Manganaro, A.M. Actinic cheilitis: a premalignant condition / A.M. Manganaro, M.J. Will, E. Poulos // Gen. Dent. – 1997. - Vol. 45, № 5. - P. 492-494.
141. Marre, M. Erworbene Storungen des Farbensehens / M. Marre, E. Marre // VEB Georg Thieme Leipzig, 1986. - 190 p.
142. Mehregan, D.R. Cheilitis due to treatment with simvastatin / D.R. Mehregan, D.A. Mehregan, S. Pakideh // Cutis. - 1998. - Vol. 62, № 4. - P. 197-198.
143. Mevorah, B. Ichthyosiform dermatosis with superficial blister formation and peeling: evidence for a desmosomal anomaly and altered epidermal vitamin A metabolism / B. Mevorah, D. Salomon, G. Siegenthaler et al. // J. Am. Acad. Dermatol. - 1996, Vol. 34, № 2 Pt. 2. - P. 379-385.
144. Mollon, J.D. The spatial arrangement of cones in the primate forea / J.D. Mollon, J.K. Bowmaker // Nature. - 1992. - Vol. 360, № 8. - P. 677-679.
145. Mollon, J.D. Seeing colour / J.D. Mollon // Colour: art and science. Ed. T. Lamb and J. Borrian. - Cambridge University Press, 1995. - 230 p.
146. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. - WHO Technical Report Series, 1996. - P. 114-154.
147. Murray, P.R. Manual of clinical microbiology / P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller // Washington: ASM Press, 1995. - 1482 p.
148. Nadler, M.P. Glare and contrast sensitivity for clinicians / M.P. Nadler, D. Miller, D.J. Nadler // New York: Springer-Verlag, 1990. - 150 p.
149. Nair, R.G. Prevalence of oral lesions in a selected Vietnamese population / R.G. Nair, L.P. Samaranayake, H.P. Philipsen // Int. Dent J. - 1996. - Vol. 8, № 1. - P. 48-51.

150. Nagai, K. Vitamin A toxicity secondary to excessive intake of yellow-green vegetables, liver and laver / K. Nagai, H. Hosaca, S. Kubo et al. // J. Hepatol. - 1999. - Vol. 35, № 1. - P. 142-148.
151. Neder, A. CO<sub>2</sub> laser used in surgical treatment of actinic cheilitis / A. Neder, O. Nahlieli, I. Kaplan // J. Clin. Laser Med. Surg. - 1992. - Vol. 10, № 5. - P. 373-375.
152. Nevalainen, M.J. Oral mucosal lesions and oral hygiene habits in the home-living elderly / M.J. Nevalainen, T.O. Narhi, A. Ainamo // J Oral Rehabil. - 1997. - Vol. 36, № 5. - P. 332-337.
153. Nierman, E. Recognition and management of preoperative risk / E. Nierman, K. Zakrzewski // Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 1999 Aug. - Vol. 25, № 3. - P. 585-622.
154. Obraztsov, I.L. The functional activity of the minor salivary glands of the lips in allergic cheilitis / I.L. Obraztsov, A.N. Gorbatova // Stomatologija (Moscow). - 1999. - Vol. 78, № 3. - P. 15-18.
155. Ohman, S. Treatment of angular cheilitis. The significance of microbiol analisis, antimicrobial treatment end interfering factors / S. Ohman, M. Jontell // Asta odontal. scand. - 1988. - Vol. 76, № 5. - P. 267-272.
156. Onofre, M.A. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis / M.A. Onofre, M.R. Spoto, C.M. Navarro et al. // Oral. Dis. - 1997. - Vol. 3, № 3. - P. 148-152.
157. Ophaswongse, S. Allergic contact cheilitis / S. Ophaswongse, H.I. Maibach // Contact. Dermatitis. - 1995. - Vol. 33, № 6. - P. 365-370.
158. Opremcak, E.M. Uveitis a clinical manual for ocular inflammation / E.M. Opremcak // New York: Springer-Verlag, 1995. - 278 p.
159. Osorio, R. Environmental microbial contamination. Pilot study in a dental surgery / R. Osorio, M. Toledano, J. Lebana et al. // International Dental Journal. - 1995. - Vol. 45, № 5. - P. 352-357.
160. Ramirez-Amador, V. Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukaemia or lymphoma / V. Ramirez-Amador, L. Esquivel-Pedraza,

- A. Mohar, E. Reynoso-Gomez, P. Volkow-Fernandez // Eur. J. Cancer, B. Oral. Oncol. - 1996, Vol. 32B. - № 5. - P. 322-327.
161. Ramirez-Amador, V. Oral manifestations of HIV infection by gender and transmission category in Mexico City / V. Ramirez-Amador, L. Esquivel-Pedraza, J. Sierra-Madero et al. // J. Oral. Pathol. Med. - 1998. - Vol. 27, № 3. - P. 135-140.
162. Reichart, P.A. Oral manifestations in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia / P.A. Reichart, H.D. Pohle, H.R Gelderblom // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. - 1996. - Vol. 25, № 4. - P. 290-292.
163. Reichart, P.A. Exfoliative cheilitis (EC) in AIDS: association with Candida infection / P.A. Reichart, D. Weigel, A. Schmidt-Westhausen et al. // J. Oral. Pathol. Med. - 1997. - Vol. 14, № 6. - P. 290-293.
164. Ries, W.R. Cutaneous applications of lasers / W.R. Ries, M.T Speyer // Otolaryngol. Clin. North. Am. - 1996. - Vol. 29, № 6. - P. 915-929.
165. Rogers, R.S. Diseases of the lips / R.S. Rogers, M. Bekic // Semin. Cutan. Med. Surg. - 1997. - Vol. 80, №4. - P. 328-336.
166. Rodrigus, I.E. Colour duplex scanning versus angiography: a retrospective assessment of carotid stenosis / I.E. Rodrigus, M.G. De Maeseneer, P.E. Van Schil et al. // Cardiovasc. Surg. - 1995. - Vol 3, № 4. - P. 213-219.
167. Samaranayake, L.P. Oral disease in the elderly in long-term hospital care / L.P. Samaranayake, C.A. Wilkieson, P.J. Lamey et al. // Oral Dis. - 1995. - Vol 52, № 3. - P. - 147-151.
168. Schaechter, M. Mechanisms of Microbial Diseases. 2 th edition / M. Schaechter, G. Medoff, B. Eisenstein // Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. - 330 p.
169. Seoane, J. Argila Malignant angular cheilitis / J. Seoane, J. Vazquez, A. Cazenave et al. // Acta Otorrinolaringol Esp. - 1996. - Vol. 12, № 4. - P. 325-327.
170. Shamshinova, A.M. New Method for Investigation of Color Sensitivity / A.M. Shamshinova, S.N. Endrichovsky, L.I. Nesteruk et al. // Yohn Dalton's Color Vision Legacy: Selected proceedings of the international conferens. - UK: Taylor & Francis, 1997. - P. 317-324.

171. Shah, J.S. Cheilitis glandularis / J.S. Shah, S.G. Shah, H.J. Kubavat et al. // J. Pierre Fauchard Acad. - 1992. - Vol. 6. - № 4. - P. - 103-106.
172. Silverstrini, G. Department of Human Biopathology, University La Sapienza, Rome, Itali. / G. Silverstrini, S.Zostorino, E. Bonucci // Eur.-J.-Histohem. - 1992. - Vol. 36, №2. - P.149-159.
173. Society, stress and health in countries undergoing rapid transition. An international conference in collaboration with WHO. - Moscow, 1995. - 70 p.
174. Stendan's Medical Dictionary: 26 th edition. - Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. - 340 p.
175. Stender, I.M. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis / I.M. Stender, H.C. Wulf // Br. J. Dermatol. - 1996, Vol. 135, № 3. - P. 454-456.
176. Stites, D.P. Basis and Clinical Immunologi: 7 ed. / D.P. Stites, A.I. Terr // USA, 1991. - P. 519-522.
177. Strelau, J. Temperament and stress: temperament as a moderator of stressors, emotional states, coping and costs / J. Strelau // Stress and emotion ed by C.D. Spielberger. - Washington: Hemisphere, 1994. - Vol. 15, № 9. - P. 215.
178. Taylor, J.W. Clinical applications of Doppler ultrasound. 2nd ed / J.W. Taylor, P.M. Burns, N.Y. Wells // P.N.T. - Raven Press, 1995. - P. 35-53.
179. Taniguchi, S. Exfoliative cheilitis: a case report and review of the literature / S. Taniguchi, T. Kono // Dermatology. - 1998. - Vol. 63, № 2. - P. 253-255.
180. Tarasenko, I. M. Mechanisms of catabolis phase stress and their relation with typological peculiarities of nervous regylation / I. M. Tarasenko, T. A. Devyatkina, K. S. Neporada // 2nd International. Congress of Pathophysiology. - Kyoto, Japan, 1994. - P. 102.
181. Thiriar, S. Granulomatous vulvitis, granulomatous cheilitis: a single diagnosis? / S. Thiriar, E. Deroux, N. Dourov et al. // Dermatology. - 1998, Vol. 196. - № 4. - P. 455-458.
182. Verriest, G. The occupational visual field / G. Verriest // Sacramento, USA, 1982. - 146 p.

183. Virella, G. Microbiology end Infections Diseases. 3 th edition / G. Virella // Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. - 460 p.
184. Von Reutern, G.-M. Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease. Doppler sonography of the extra- and intracranial arteries, duplex scanning. / G.-M. von Reutern, Y.J. Von Budingen, N.Y. Stuttgart // Georg Thieme Verlag; Thieme Medical Publishers, 1992. - P. 53-70.
185. Webster's Medical Desk Dictionary / Springfield: Merriam-Webster, 1995. - 568 p.
186. WHO: Oral Health Surways basic Methods, 4 Edition. - Geneva, 1997. - 66 p.
187. Woods, G.L. Diagnostic Pathology of Infections Diseases / G.L. Woods, Y. Gutierrez // Philadelphia-London: Lea & Febiger, 1993. - 334 p.
188. Young, G.R. Compatison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis / G.R. Young, P.P. Humphrey, M.D. Shaw // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1994. - Vol. 57, № 12. - P. 1466-1478.