

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

Волгоградский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

На правах рукописи

МАКЕДОНОВА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

14.01.14 – стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук,

доцент Фирсова И. В.

- доктор медицинских наук,

доцент Поройский С. В.

Волгоград 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ</i>	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	19
1.1 Основные этиологические и патогенетические аспекты красного плоского лишая слизистой полости рта	19
1.2. Репаративная регенерация слизистой оболочки полости рта.....	32
1.3. Современные подходы к диагностике красного плоского лишая.....	42
1.4. Актуальные подходы к лечению красного плоского лишая	49
1.4.1. Особенности системного лечения красного плоского лишая	50
1.4.2. Специфика местного лечения красного плоского лишая	56
1.4.3. Физиотерапевтические методы лечения красного плоского лишая.....	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
2.1. Материалы и методы клинического исследования	70
2.1.1. Формирование клинических групп	70
2.1.2. Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование.....	82
2.1.3. Иммунологическое исследование	88
2.2. Экспериментальные исследования in vivo	89
2.2.1. Формирование экспериментальных групп.....	89
2.2.2. Морфометрическое исследование раневого дефекта	93
2.2.3. Морфологическое исследование биоптатов раневых дефектов СОПР.....	94
2.3. Методы статистического анализа данных	97
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	98
3.1. 1.Ретроспективный анализ распространенности и эффективности лечения пациентов с красным плоским лишаем в стоматологических поликлиниках города Волгограда.....	98
3.1.2.Клиническая характеристика пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта	103

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	113
3.2.1. Динамика клинической картины на фоне традиционного медикаментозного лечения	115
3.2.2. Динамика клинической картины при лечении лекарственной композицией Тизоля с L - аргинином	120
3.2.3. Динамика клинической картины при лечении инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы	126
3.2.4. Динамика клинической картины при применении комбинированного метода лечения	130
3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ФЛОУМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	135
3.3.1. Показатели состояния микроциркуляции полости рта у здоровых людей	136
3.3.2. Показатели состояния микроциркуляции полости рта у больных КПЛ	138
3.3.3. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта на фоне традиционной схемы лечения.	142
3.3.4. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при лечении лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином	150
3.3.5. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при лечении инъекциями тромбоцитарной аутоплазмой	160
3.3.6. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при применении комбинированного метода лечения	166
3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	174
3.4.1. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне традиционной схемы лечения.	174

3.4.2. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне применения лекарственной композиции Тизоля с L - аргинином	181
3.4.3. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне лечения инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы	186
3.4.4. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне применения комбинированного метода лечения	192
3.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	198
3.5.1. Результаты морфометрического исследования	199
3.5.1.1. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР до начала лечения	199
3.5.1.2. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения традиционной терапией	200
3.5.1.3. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином	201
3.5.1.4. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы	203
3.5.1.5. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения комбинированным методом	204
3.5.2. Результаты морфологического исследования	206
3.5.2.1. Морфологическое исследование биоптатов до начала лечения	206
3.5.2.2. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне традиционного медикаментозного лечения	207
3.5.2.3. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне применения лекарственной композиции Тизоля с L - аргинином	210
3.5.2.4. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы	214
3.5.2.5. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне применения комбинированного метода инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с лекарственной композицией Тизоля с L-аргинином	218

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	223
ВЫВОДЫ	278
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	281
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	282
Приложение № 1.....	322
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ № 2</i>	323
<i>Алгоритм лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая</i>	323

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АД – артериальное давление

АФК – активные формы кислорода

АЧС – амплитудно-частотный спектр

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ИГ – индекс гигиены

ИРСОР – индекс регенерации слизистой оболочки рта

ИФА – иммунофлуоресцентный анализ

ИФМ – индекс флуксаций

КПЛ – красный плоский лишай

КП – консультативный прием

ЛАКК – лазерный анализатор капиллярного кровотока

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МДА – малоновый диальдегид

МТ – миогенный тонус

НТ – нейрогенный тонус

ПИБ – показатель индекса боли

ПМ – параметр микроциркуляции

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПФ – перфузионная единица

ПШ – показатель шунтирования

СКО – среднее квадратичное отклонение

СОПР – слизистая оболочка полости рта

СП – стоматологическая поликлиника

ТЭС – транскраниальная электростимуляция

ФНО – фактор некроза опухоли

ФС - фибробласты

ЭЯФ – эрозивно-язвенная форма

ЭГФ – экссудативно-гиперемическая форма

PLGF -1/2 – плацентарный ростовой фактор, отвечает за отдельный механизм регенерации

PRP - Platelet Rich Plasma, инъекции тромбоцитарной аутоплазмы

TGF –B – «семейство» трансформирующего фактора роста

TLR – толл-подобные рецепторы

VEGF – ростовой фактор эндотелия сосудов

GFP – Green Fluorescent protein

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

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

Главенствующими патоморфологическими процессами при красном плоском лишае являются наличие воспалительной реакции ткани и изменение ее морфологической структуры. Воспалительно - деструктивные процессы протекают на фоне микроциркуляторных изменений вне зависимости от этиологического фактора (Вайцнер Е. Ю., 2012). Нарушение микроциркуляции, повышение сосудистой проницаемости связано с воздействием протеаз, веществ, выделяющимися нейтрофильными гранулоцитами. Их действие направлено на морфологическую основу сосуда: эндотелий и базальную мембрану. Дополнительным патогенетическим механизмом, влияющим на состояние

микроциркуляции в условиях заболевания, является реакция тканевых базофилов соединительной ткани полости рта на повреждающий фактор. (Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., 2007). Таким образом, важным направлением является определение новых исследований патогенеза нарушения процесса репарации слизистой оболочки ротовой полости при патологии, являющихся мишенью воздействия новых способов патогенетической терапии.

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

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

Значимое место в этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой полости рта отводится эпителиальным клеткам (эпителиоцитам), способным после активации в большем количестве продуцировать провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон-гамма и др.), чем другие клетки эпителиальной ткани (Payegas M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., 2013). При патологических состояниях в полости рта происходят изменения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов в крови, смешанной слюне и других биологических жидкостях, имеющие взаимосвязь с тяжестью заболевания (Григорян А. А., 2013). При этом нарушения иммунологического статуса могут

влиять на течение и прогноз хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта (Solomon L.W. et al., 2007; Torgerson R.R. et al., 2007). Актуальной и малоизученной остается оценка выраженности изменения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и изучение их динамики под действием проводимой терапии при красном плоском лишае СОПР.

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

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

В последние годы появились новые способы использования клеточных культур, повышающие активность регенеративных процессов – применение фибробластов, тромбоцитарной плазмы (Ахмеров Р. Р., 2003). Эта относительно новая биотехнология – одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии, которые в настоящее время привлекают все большее внимание медицинской общественности (Marx R.E., 2001). Тромбоциты являются носителями специфических протеинов, участвующих в регенерации поврежденных тканей (Inchingolo F., Tatullo M., Marrelli M., 2012). Однако, в

доступной литературе пока недостаточно данных об исследованиях, посвященных изучению репаративной и ангиогенной активности факторов роста тромбоцитарной плазмы (PRP – терапии) при лечении больных КПЛ.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ распространенности КПЛ полости рта и эффективности общепринятых схем лечения на основании изучения медицинской документации стоматологических поликлиник города Волгограда.
2. Разработать методику использования тромбоцитарной аутоплазмы и новой лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином для местного лечения эрозивных поражений слизистой полости рта при КПЛ.
3. Оценить клиническую эффективность новой лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином, тромбоцитарной аутоплазмы и их комбинации при лечении пациентов с воспалительно-деструктивными поражениями слизистой полости рта при КПЛ.

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

Новизна исследования

Разработана оригинальная методика применения тромбоцитарной аутоплазмы и новой лекарственной композиции Тизоля с L- аргинином в качестве

патогенетического способа местного лечения эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта при КПЛ.

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

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

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

Разработан способ лечения красного плоского лишая в полости рта (патент РФ на изобретение №2640930); разработано устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта (патент РФ на полезную модель №166417); разработано устройство для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости (патент РФ на полезную модель №162527); разработано устройство одноразовое для внесения лекарственного вещества в полость рта (патент РФ на полезную модель №166418). Внедрены рационализаторские предложения: методика лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта путем включения в комплексную терапию инъекций тромбоцитарной аутоплазмы. - №12. От 07.04.2017 /ВолгГМУ; методика применения лекарственной композиции в качестве способа стимуляции метаболического потенциала области эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта. - №10 от 07.04.2017 /ВолгГМУ; комбинированный метод лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта №11 от 07.04.2017/ВолгГМУ.

Практическое значение работы

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты ретроспективного анализа медицинской документации различных ЛПУ стоматологического профиля и литературных данных о существующих методах лечения пациентов с КПЛ полости рта свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционной терапии. Отсутствие единого алгоритма ведения больных с изолированным поражением СОПР КПЛ является причиной неоправданной медикализации и перманентного течения заболевания.
2. Разработанная методика использования тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином является безопасной и рациональной для более интенсивного снижения воспаления, улучшения микроциркуляции и регенерации эрозивных поражений СОПР, что подтверждает ее эффективность и обосновывает включение в комплексную терапию больных КПЛ.

3. Использование тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином достоверно повышает эффективность комплексного лечения больных КПЛ по сравнению с традиционным лечением.
4. Полученные данные лазерного доплеровского флоуметрического исследования у больных КПЛ показали, что одним из инициирующих факторов, запускающих патологический процесс в слизистой полости рта, является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока за счет развития эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением амплитуды низкочастотных колебаний, уменьшением скорости локального кровотока и вазомоторной активности сосудов.
5. Включение в комплексную терапию пациентов с КПЛ Тизоля с L – аргинином и Вазотона обеспечивает нормализацию функционального состояния местной системы микроциркуляции слизистой полости рта и стимуляцию репаративных процессов области эрозивных поражений СОПР.
6. Применение комбинированного метода лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ с использованием тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином позволяет ускорить сроки репаративной регенерации поврежденной СОПР, снизить частоту рецидивирования и увеличить сроки ремиссии заболевания.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждались на научных мероприятиях: международных научно-практических конференциях: «Наука третьего тысячелетия», (Уфа, 2016); «Научные исследования и разработки в эпоху глобализации», (Уфа, 2016); «Современные концепции развития науки», (Уфа, 2016); «Влияние науки на инновационное развитие», (Уфа, 2016); «Стоматология славянских государств», (Белгород, 2016); «Научные исследования и разработки в эпоху глобализации», (Уфа, 2017); «Инструменты и механизмы современного инновационного развития», (Уфа, 2018), всероссийских научно-практических

конференциях: совместное заседание ИК РОС «Социология медицины» и «Социология здоровья и здравоохранения», «Общество и здоровье: зона социальной ответственности (г. Москва, 2016.).

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

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

Публикация результатов работы

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

Изобретения

1. Македонова Ю. А. Способ лечения красного плоского лишая в полости рта

/И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Патент на изобретение № 2640930 от 12.01.2018

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

Внедрение результатов исследования

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

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

Реализация и вклад автора

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

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

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные этиологические и патогенетические аспекты красного плоского лишая слизистой полости рта

В настоящее время проблема этиологии и патогенеза КПЛ остается до конца не изученной и актуальной, так как на фоне роста распространенности этого заболевания отмечается резистентность к общепринятым методам лечения, увеличение частоты осложненных форм и атипичного их течения, повышая риск малигнизации, вовлечение в патологический процесс не только кожи, но и слизистых оболочек рта, желудочно-кишечного и мочеполового трактов (Payegas M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., 2013). Среди основных причин болезни рассматривают влияние токсико – аллергических воздействий; нейрогенных, иммунных и микроциркуляторных нарушений (Боровский Е. В., 1984; Hirota S.K., Moreno R.A., Dos Santos C.H., 2013).

Многие отечественные и зарубежные авторы в генезе КПЛ придают значение вегетоневрозам, стрессам и стрессорным реакциям; нарушению обмена веществ, связанным с приемом несовместимых продуктов, лекарственных веществ (Гажва С.И., 2012).

Большинство исследователей считают, что красный плоский лишай коррелирует с заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем, особое внимание при этом уделяется гипертонической болезни и сахарному диабету (Gotze 1964; Grinspan B., 1996). По мнению авторов, достаточно частое выявление КПЛ у больных сахарным диабетом подтверждает общность патогенетических процессов, единый механизм течения заболевания, все это свидетельствует о значимости эндокринно-обменных нарушений (Chen Y., 2008; Bissong M., Azodo C.C., Agbor M.A., 2015). Доказаны субклинический дефицит фермента пентозо-фосфатного пути, служащего альтернативным путем для глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и снижение синтеза АТФ, протекающего на фоне гипоксических состояний (Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф. и др.,

2001). При длительности, хронизации процесса более 12 месяцев наблюдаются нарушения гипоталамо-гипофизарной системы - надпочечниковой системы, проявляющиеся в уменьшении секреции 17-кетостероидов и 17-оксикетостероидов, и отсутствует увеличение их выработки в ответ на введение АКТЕ. Воспалительная реакция в полости рта развивается за короткий промежуток времени, что подтверждается повышением на ранних стадиях заболевания содержания серотонина в коже и увеличение в 1,5-2 раза концентрации гистамина (Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., 2001).. Это, безусловно, играет важную роль в патогенезе осложненных форм КПЛ этой области, что подтверждается данными иммунофлюоресцентного исследования. Большое значение в патогенезе КПЛ отводится сосудистому фактору. Васьковская Г. П. (1972) в своих работах установила у больных КПЛ нарушение проницаемости стенок сосудов, выражающееся в ее увеличении. Определенное значение в развитии КПЛ слизистой оболочки рта отводится травматическому фактору: некачественно изготовленные зубные протезы, острые края зубов, нависающие пломбы, агрессивная чистка зубов, частичная вторичная адентия и др. (Арутюнов С.Д., Акинфиева В.Б., Перламутров Ю.Н., 2007; Anselme K., 2010; Antonio D'Addona, 2012).

Что касается роли инфекционной теории в патогенезе КПЛ, то на сегодняшний день отсутствуют данные, подтверждающие эту теорию, нет достаточной доказательной базы (Nieman LT., Kan CW., Gillenwater A., 2008). В современных литературных источниках (за последние 5 лет) нами не найдено ни одного сообщения, подтверждавшего либо опровергавшего роль бактерий в этиологии и патогенезе поражения слизистой оболочки рта при КПЛ. Необходимо учитывать тот факт, что течение красного плоского лишая очень часто сопровождается воспалительными заболеваниями пародонта (гингивита, пародонтита) (Сурдина Э.Д., Исаков В.А., Цимбалистов А.В., 2010; Ронь Г.И., Акмалова Г.М., 2014; Artico G., Freitas R., Santos A. Filho, 2013). Поэтому присоединение вторичной инфекции при КПЛ необходимо учитывать, так как на

фоне снижения иммунной реактивности организма условно-патогенные бактерии переходят в патогенные. Пародонтологические аспекты красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР) относятся к числу малоизученных (Ashish Kumar, 2013), хотя его аутоиммунный генез предполагает вовлечение в процесс важнейшего морфофункционального комплекса полости рта - пародонта с последующим развитием более тяжелой и генерализованной сочетанной патологии, требующей особых диагностических и лечебных протоколов (Безрукова И.В., 1999; Иванова Е. В., 2003; Белева Н.С., 2010; Asaad T., Samdani A.J., 2005; Salazar-Sanchez N., Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F., 2010). Установлено, что степень нарушений пародонтального статуса и гигиены полости рта на момент дебюта КПЛ СОПР во многом определяет агрессивность клинического течения, эффективность лечения и прогноз заболевания (Сухова Т.В., Рослякова О.В., Лемецкая Т.И. и др., 2008; Тиунова Н. В., 2009; Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д., 2014).

Ряд авторов проводил оценку микробиоты ротовой полости, отделов желудочно-кишечного тракта у больных КПЛ СОПР (Агапова Е. В., 2007; Ардацкая М.Д., Дмитриева Л.А., Хубутя Б.Н. и др., 2012). По результатам проведенного исследования больных методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии выявлены 4 фактора и ассоциированные с ними и с течением КПЛ СОПР микробные маркеры 12 условно-патогенных микроорганизмов повышенной концентрации и двух пробиотиков со сниженным ростом (Крутова С.Б., Лавренюк Е.Б. (Загородняя Е.Б.), Широкова Ю.А. и др., 2006; Carrozzo M., Brancatello F., Dametto E., 2005). Характеристики и патогенные свойства микроорганизмов, маркеры которых были повышены, указывают на то, что большинство из них относится к облигатным или факультативным анаэробам (кроме *Nocardia*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Cytomegalovirus*) и могут быть палочками, кокками, бациллами, грибами, вирусами. Многие из них выделяют сильные токсины и протеолитические ферменты (сем. *Enterobacteriace*, *Streptococcus A*, *Prevotella*, *acillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus intermedius*, *Clostridium*

perfringens) (Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А. и др., 2009). Некоторые из этих выделяемых веществ относят к суперантигенам (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus A*, *Cytomegalovirus*), способным вызывать поликлональную активацию лимфоцитов с гиперсекрецией лимфокинов (что происходит при реакции гиперчувствительности замедленного типа и характерно для КПЛ СОР) (Гажва С.И., Шкаредная О.В., 2013; Гожая Л.Д., Исакова Т.Г., Ножницкая Я.М. и др., 2008).

Тропность микроорганизмов к определенным тканям указывает также на возможные дополнительные очаги инфекции (помимо обследованных полости рта, тонкой и толстой кишки), которые могут быть причастны к развитию воспалительных осложнений при КПЛ СОПР. Так, *Streptococcus oralis* и *Streptococcus A* поражают ткани небных миндалин и вызывают пиогенное инфицирование легких и сердца. Бактерии группы *Nocardia* сопровождают воспалительные процессы поврежденных различных участков слизистых оболочек и кожи. *Bacillus cereus* и *Pseudomonas aeruginosa* поражают легкие, но *Pseudomonas aeruginosa* также способна инфицировать печень и тонкую кишку. *Actinomycetes*, кроме тканей полости рта, колонизируют также желчные протоки и желчный пузырь; сем. *Enterobacteriaceae*, как правило, вызывают энтероколиты; *Prevotella*, кроме тканей полости рта и кожи, инфицируют кишечник в большей степени при отсутствии желчных кислот; *Eubacterium lentum* группы А. при повышении концентрации, кроме ротовой полости, вызывает воспалительные процессы в желчных протоках, желчном пузыре и толстой кишке (Сурдина Э.Д., Родионов Г.Г., Силин А.В. и др., 2017).

В развитии красного плоского лишая значение имеет наследственная предрасположенность (De Souza FA., 2009). В отечественных и зарубежных источниках описано около 70 случаев семейного заболевания КПЛ (Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф. и др., 2001), а также КПЛ слизистой оболочки рта у близнецов. У 60% пациентов с КПЛ выявлен АГ HLA-A3 (Adibrad M., 2009; Kim Y.I., Kim M.J., Choi J.I., 2012). Наличие корреляции между носительством

антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-A3 и возникновением КПЛ показали N. Lowe et al. (1976) и G. Stuttgen (1978), что является подтверждением наследственной теории (Lowe N. J., Cudworth A. G., Woodrow J. C., 1976; Stuttgen, G., 1978). Возрастание встречаемости антигенов HLA-B5 (27%), HLA-B35 (21%), HLA-B8 (12,5%) у больных КПЛ объясняет причину нарушений углеводного обмена (в том числе комбинацию с гипертонией), именно при наиболее тяжелой, эрозивно-язвенной форме (ЭЯФ) заболевания, так как наличие HLA-A3 является генетическим фактором риска для развития сахарного диабета (Баркова С. В., 2007; Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., 2011; Grinspan P. et al., 1965; Halevy S., Fenerman E., 1979; Bagan J., Donat J., Penaroocha M., 1993; A. Aubert, P. Hammel, T. Perniceni, 2011). В настоящее время невозможно доказать или опровергнуть наличие допустимости заболеть красным плоским лишаем лицам с генотипом HLA-A3 или другими антигенами HLA I и II классов (Ebrahimi M., 2008; Chambrone L., 2012).

Красный плоский лишай слизистой полости рта может протекать по аллергическому типу, сопровождаться лихеноидной реакцией на различные химические и медикаментозные раздражители. С момента первых проявлений КПЛ, который получил свое развитие на фоне бесконтрольного применения отбеливающих систем, в результате химической травмы при погрешностях в лечении мышьяком, ртутью, стрептомицином и т.д. на местном уровне, так и применение антибиотиков тетрациклинового ряда, бромидов, фуросемида, антиаритмических средств и т.д. на системном уровне. Лихеноидная реакция, протекающая на фоне снижения фермента N-ацетилтрансферазы, ингибирующего действие токсических препаратов, проявляется на СОПР участками шелушения и десквамации эпителия, что и объясняет токсико-аллергический фактор в развитии КПЛ (Acay RR., 2006; Al-Mutairi N., Joshi A., Zaki A., 2005). В литературе имеются данные о развитии лихеноидной реакции у ряда людей, работающих рентгенологами, имеющих контакт с парафенилендиамином, также у лиц,

принимавших тетрациклин (тетрациклиновый лишай), препараты золота, атебрин (атебриновый лишай) и др. (Anuradha C.H., Reddy B.V., Nandan S.R. et al., 2008).

В настоящее время существуют факты в пользу неврогенной теории (Баркова С. В., 2007). Связь КПЛ с эмоциональным стрессом, нервно-психическими напряжениями, отрицательными эмоциями отмечена у 65% больных (Довжанский С.И., 1990). У 65% больных прослеживается четкая корреляция с психоэмоциональными стрессами, обеспокоенностью во время сна, нервно - психическими потрясениями, негативными эмоциями. Роль психоэмоционального фактора в развитии КПЛ (в качестве пускового механизма) была показана еще учеными прошлого века – В.М. Бехтеревым (1881), А.И. Пospelовым (1886).

В дальнейших исследованиях было выяснено, что большинство больных КПЛ отмечает стрессовые состояния, обеспокоенность во время сна, нервно-психические потрясения, негативные эмоции и т.д. Об этом свидетельствуют, в частности, данные Г.П. Васьковской (1972), отметившей утомляемость, нарушение сна у этих больных, а также снижение работоспособности, наличие головной боли и признаков эмоциональной лабильности. По данным исследований Н.Г. Короткого (1977), почти у всех больных КПЛ имелись проявления вегето-сосудистой дистонии, проявляющиеся локальным или общим гипергидрозом, наблюдались акроцианоз, похолодание и потливость дистальных отделов верхних и нижних конечностей, пятна Пуссо, разлитой красный дермографизм. Более выраженные вегетативные нарушения у некоторых больных носили характер симпато-адреналового криза с учащением пульса, подъемом артериального давления (АД), расширением зрачков, бледностью кожных покровов, сухостью в полости рта. Повышенная вегетативная возбудимость и нарушение активности медиаторов нервной системы показаны в исследованиях Р.А. Кашук (1977).

О роли нарушений трофотропной деятельности вегетативной нервной системы и центральной вегетативной дисрегуляции в развитии КПЛ свидетельствуют данные Глазковой Ю. П. (2013).

Психологические и клинические исследования А.В. Шумского и Л.Г. Труниной (2004) показали, что среди больных КПЛ преобладают пациенты с сангвинической (циклотомической) акцентуацией личности, конституционально предрасположенные к депрессивным реакциям. КПЛ, развиваясь после психотравмирующих ситуаций, является результатом соматизированной, реже соматогенной депрессии (Иванова И.Н., Мансуров Р.А., 2003).

Наиболее часто корреляция между появлением высыпаний в полости рта и стрессовыми ситуациями прослеживается при эрозивно-язвенной форме КПЛ (Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л., 1984; Lowenhtal U., Pusanti S., 1987; Setterfield J.F., Black M.M., Challacombe S.J., 2000).

Изучая состояние периферической нервной системы, Н. Ebner и G. Lassman (1977) показали, что гистологические и электронно-микроскопические исследования не подтверждают факта изменений в периферической нервной системе у больных КПЛ, а морфологические нервные изменения в инфильтративной зоне обусловлены воспалительными изменениями среды, имеющимися в этой области.

Однако, Н.Г. Короткий (1977) установил наличие у больных КПЛ диссекреторных, диссенситивных и дисметаболических нарушений. Изучая реактивность нервной системы путем проведения кожных проб с физиологическим раствором, гистамином, серотонином, адреналином, автор показал наличие у больных КПЛ вегетативной дисфункции, склонность к симпатикотонии или парасимпатикотонии, а также гиперреактивность обоих отделов вегетативной нервной системы. При этом наблюдались повышение выделения адреналина и норадреналина, изменение чувствительности сосудов кожи к адреналину, серотонину и гистамину, а также нарушение соотношения уровня выделения катехоламинов и ванилилминдальной кислоты.

По мнению С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1990), стрессовые ситуации и психоэмоциональные воздействия способны вызвать нейродистрофические нарушения на разных уровнях, обуславливающие повышенную чувствительность и снижение сопротивляемости, то есть неблагоприятный фон для возникновения морфологических и функциональных изменений.

Иммунологические аспекты генезиса красного плоского лишая заключаются в повреждении тканей слизистой оболочки по типу поздней иммунологической реакции с нарушением формирования глубоких структурных и функциональных изменений клеток, приводящие их к гибели и нарушению репаративной регенерации (Иванова Е.В., Рабинович И.М., Тупицын Н.Н., 2007). Как известно, про- и противовоспалительные цитокины участвуют в развитии многих иммунных, воспалительных и опухолевых процессов, обеспечивая при этом взаимоконтроль (Holloway A. F., Rao S., Shannon M. F., 2002). Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие коротко - дистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий (Загородняя Е.Б., Обухова Г.Г., Служаев И.Ф. и др., 2009; Chauhan I., Srinivas L., Sathyan S., 2013). Цитокины определяют жизнедеятельность клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз (Кузнецова О.А., Губанова Е.И., Шемонаев В.И., 2013). Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены (Антонов А. Р., Тихонова Е. В., Начаров Ю. В. и др., 2006). Белки, продукты активированных цитокинами генов, синтезируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы (Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., 2010).

О нарушении иммунитета на клеточном уровне свидетельствуют данные об уменьшении в кровяном русле главных клеток иммунной системы, обеспечивающих гуморальный (выработка антител) и клеточный (контактное взаимодействие с клетками-жертвами) иммунитет, - лимфоцитов. Носков В. Б. (2008) также установил низкий титр комплемента примерно у 60,3% больных и снижение общей иммунологической реактивности у 40% больных, свидетельствующее об угнетении иммунологической реактивности организма у больных КПЛ. По данным Петровой Т. Г. (2007 г.), изменения, связанные с иммунными нарушениями, более выражены непосредственно в участке поражения: лимфоидный инфильтрат состоит преимущественно из Т-лимфоцитов (80-90%), которые проявляют агрессию относительно клеток базального слоя, оказывая цитотоксическое действие на кератиноциты. Поражение клеток базального слоя приводит к появлению чужеродного антигена (Оскольский Г.И., Щеглов А.В., 2006). Измененные кератиноциты распознаются иммунокомпетентными клетками как чужеродные и становятся мишенью для цитотоксического действия Т-лимфоцитов, которые локализованы на границе эпителия и собственной пластинки. В результате изменения кератиноцитов образуется большое количество интерлейкина-1, который притягивает в очаг поражения Т-лимфоциты, и порочный круг замыкается (Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф. и др., 2001). Ведущая роль иммунопатологических реакций по механизму гиперчувствительности замедленного типа в развитии дерматоза признается всеми исследователями (Павлов С. Т., Шапошников В. И., 2005; Khanna S., 2006). Существует мнение, что при КПЛ эпителиальные клетки могут быть активированы химическими или микробными агентами путем стимуляции толл-подобных рецепторов (TLR). Этот процесс сопровождается продукцией хемокинов и молекул межклеточной адгезии ICAM-1, миграцией лимфоцитов в очаг поражения с последующим синтезом цитокинов (Симкачёва М.В., Козулин Е.А., Тимошин С.С., 2006; Васильва Е. С., 2015; Bascones, C., Gonzalez-Moles M.A., Esparza G., 2005). Провоспалительные цитокины

повышают экспрессию TLR, а противовоспалительные - снижают (Петрова Т. Г., Ефремов А. В., 2008; Тао Х.А., Li С.Y., Rhodus N.L., 2008). Т-лимфоциты мигрируют в кожу, индуцируют апоптоз кератиноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов таких, как фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, интерлейкин – 6, интерлейкин – 8, интерферон-альфа (Чернышева Н.Д., 2011; Carrozzo M., Uboldi M. de Capei M.et al., 2004).

В последнее время в стоматологической практике все больше внимания уделяют исследованиям капиллярного кровотока в ротовой полости, т. к. роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта и ее дериватов достаточно высока (Сабанцева Е. Г., 2006; Hoff D.A., Gregersen H., Hatlebak J.G., 2009).

Вероятнее всего, что индивидуально-типологические характерные черты капиллярного кровотока, как генетически обусловленного фактора, провоцируют возникновение поражения тканей слизистой полости рта или специфики его протекания у ряда больных, что служит весомым аргументом о необходимости проведения тщательного обследования локального состояния микроциркуляции и ее расстройств в тканях полости рта. Микроциркуляторная система — одна из тех важных систем, в которой различные болезни проявляются на начальных этапах развития (Козлов В.И., Азизов Г.А., Ибрагим Р.Х., 2005; Бархатов И. В., 2014). При этом определяется причинно-следственная связь, в которой нарушения капиллярного кровотока могут являться первичным звеном в развитии многих патологических состояний, определяя дальнейший исход течения заболеваний, а, не являясь только их следствием (Бархатов И. В., 2014). Огромное количество геронтологических заболеваний напрямую коррелирует с теми или иными нарушениями, выражающимися в изменении базального кровотока и вклада активных и пассивных факторов, обеспечивающих внутрисосудистые колебания (Северина Т. В., 2009).

Функциональные и патологические состояния приводят к нарушениям капиллярного кровотока, проявляющимся изменениями миогенной, нейрогенной

и эндотелиальной активности артериол и прекапилляров — распределительного звена микроциркуляторного русла, что выражается в сужении или расширении их просвета, изменении артериовенулярного соотношения (по их диаметрам) и, как следствие, в уменьшении или увеличении количества функционирующих капилляров (Козлов В.И., 2003; Бархатов И. В., 2014; Funk W., Intaglietta M., 1983). Структурные изменения микрососудов отмечаются в условиях значительных функциональных нагрузок и при патологических нарушениях в организме (Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., 2007; Arunachalam L.T., 2014).

Исследование капиллярного кровотока в клинике является достаточно сложной задачей, так как выбор врача-стоматолога при дополнительном исследовании достаточно ограничен из-за малого числа существующих безопасных методик изучения. Также в процессе проведения диагностики и по окончании исследования полученные данные достаточно сложно и тяжело интерпретировать, что требует от врача знаний в данной области, высокой квалификации (Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б., 2001; H.W. Verdonck, G.J. Meijer, P. Kessler, F.H. et al., 2009).

К факторам, определяющим гемоциркуляцию в организме, относят строгое соответствие между объемом функционирующего сосудистого русла и объемом циркулирующей по нему крови (Bergstrand S., Lindberg L.G., Ek A.C., 2009). Сбалансированность энергетического обмена и доставки кислорода в тканях достигается при условии эффективного перераспределения потоков крови в микрорегионе органа. Аэробный метаболизм поддерживается при условии такого перераспределения потоков крови в органах и тканях, в результате которого достигается первоочередное и достаточное обеспечение функционально нагруженных структур за счет тех, которые в это время находятся в менее активном состоянии (Козлов В.И., 2006; Choi C.M., Bennett R.G., 2003).

В литературе имеются ссылки на исследования, посвященные вопросам микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта (Ермольев С.Н., Шериев

А.П., Тюльпин Ю.С., 2008). Работы по изучению микрососудов в полости рта можно разделить на исследования микроциркуляции слизистой оболочки рта как периферического отдела сосудистой системы с учетом влияния вредных факторов, физиологических состояний, а также изменения микрососудов на фоне общих заболеваний и приема различных препаратов, когда слизистая оболочка выступает как доступная область для исследования системных нарушений микроциркуляции организма в целом (Кречина Е.К., Козлов В.И., Маслова В.В., 2007).

В работах Сабанцевой Е. Г. (2006) доказано, что в патогенезе микроциркуляторных расстройств при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта происходили структурно-функциональные нарушения микрососудов, а также отмечались изменения реологии крови и барьерной функции микрососудов, которые сопровождались изменениями интенсивности кровотока (в 1,5-2 раза), что обусловлено подавлением вазомоторного механизма и компенсаторным возрастанием пульсовых колебаний. Выраженность микроциркуляторных нарушений в очаге поражения коррелировала со степенью деструктивных изменений в полости рта.

По данным ряда авторов (Петрова Л.В., 2004; Manolache L., 2008), патологический процесс при красном плоском лишае протекает на фоне микроциркуляторных изменений, однако, неизвестно, являются ли эти изменения причиной или следствием патологического процесса в полости рта.

Определенное место в возникновении КПЛ отводят местным факторам в полости рта и прежде всего – травматическим повреждениям слизистой оболочки острыми краями зубов, нависающими пломбами, протезами из разнородных металлов и так далее. Явления гальваноза способствуют изменению микроэлементного состава слюны, в которой определяются примеси металлов, входящих в состав нержавеющей стали и припоя, что не только способствует возникновению гальванических токов, но и оказывает токсический эффект на ряд ферментов по данным исследований Литвиновой С. Л. (2004), Лобановой Ж. В.

(2007). Механическое раздражение слизистой полости рта металлической пломбой или коронкой, протезы из разнородных металлов являются провоцирующим фактором с развитием реакции по изоморфному типу, приводящим к развитию красного плоского лишая на слизистой оболочке рта (Леонтьева Е. С., 2014).

Несмотря на отсутствие полной ясности в понимании всех механизмов патогенеза КПЛ слизистой оболочки рта, мнения специалистов о хроническом рецидивирующем течении заболевания, склонности к озлокачествлению и резистентности к проводимой терапии единодушны (Смирнова Ю.А., 2011; Соловьев М. М., 2003; Тиунова Н.В., 2009; Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В., 2013; Brant J.M., Aguiar M.C., Grandinetti H.A., 2012; Au J., 2013).

Таким образом, в настоящее время красный плоский лишай в полости рта рассматривают как мультифакториальный процесс, в котором ведущую роль отводят нейроэндокринным, метаболическим и иммунным механизмам (Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М., 2008). Развитие воспалительной реакции сочетается с микроциркуляторными изменениями, приводящими к гипоксическим состояниям и, как следствие, к нарушению целостности эпителия. На данном этапе необходимо выявить те звенья патогенетического механизма развития нарушений микроциркуляции, воздействие на которые снизит уровень капиллярных расстройств, увеличит синтез NO в организме, и, тем самым, восстановит питание слизистой оболочки рта. Так как при красном плоском лишае слизистой оболочки рта наряду со структурно-функциональными нарушениями микрососудов существенную роль играют изменения внутрисосудистой реологии и нарушения барьерной функции в очагах поражения, что дает основание выделить сосудистые и метаболические нарушения в ведущее звено патогенеза КПЛ.

В настоящее время нет четкого представления о причинах и патогенезе красного плоского лишая, следовательно, отсутствуют эффективные методы

этиопатогенетической терапии данной патологии. Применяемое лечение носит преимущественно симптоматический характер. Углубленное рассмотрение вопроса об этиологии и патогенезе данного заболевания и разработке новых эффективных методов этиопатогенетического лечения является актуальной проблемой в геронтологической стоматологии.

1.2. Репаративная регенерация слизистой оболочки полости рта

На сегодняшний день имеются публикации о проведении экспериментальных работ с целью изучения регенераторного потенциала тканей полости рта. В основном, данное направление наибольшую распространенность получило в хирургической практике. Работы по изучению прогнозируемости заживления слизистой оболочки полости рта связаны с принципом направленной тканевой регенерации. Так, Аксёновым К.А. и соавт (2011) проведен эксперимент на светлогорских породах мини-свиней, на которых был смоделирован раневой процесс с целью исследования процесса регенерации хирургических ран полости рта после их ушивания, с целью повышения эффективности лечения пациентов в клинике хирургической стоматологии. В данной работе отражена необходимость изменения подхода к завершающему этапу хирургического вмешательства – наложение швов для достижения положительного исхода лечения.

В настоящее время существует огромный выбор полимерных мембран для закрытия раневого дефекта в полости рта. В работах Рябовой Д.А., Орлинской Н. Ю. и др. отражено экспериментальное исследование, проводимое на кроликах породы шиншилла. На кроликах был смоделирован раневой дефект на слизистой оболочке твердого неба, который заживал с одной стороны с применением полимерной матрицы Реперен, а с другой - вторичным натяжением. Авторами доказано, что для закрытия обширных раневых поверхностей в полости рта необходимо применять матрицу Реперен, способствующую интенсификации местных регенеративных процессов в ране (Ryabova D.A., Orlinskaya N.Y., Tsybusov S.N. et al., 2016).

С целью экспериментального обоснования применения рекомбинантного эпидермального фактора роста был проведен эксперимент на белых крысах линии Вистар. Лабораторным животным наносили круглые раны диаметром 5 мм на твердом небе до кости. Динамику заживления ран при иммунодефицитном состоянии на фоне терапии рекомбинантным фактором роста оценивали планиметрически, патоморфологически, гистохимически. Проведенное исследование установило благоприятное влияние применения предложенного типа проводимой терапии при заживлении ран в полости рта на фоне иммунодефицитных состояний (Воложин А. И., Гемонов В. В., Кабалоева Д. В. и др., 2011).

В терапевтической стоматологии с целью изучения характера эпителизации в эксперименте было исследовано применение электрохимически активированных растворов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений СОПР у больных красным плоским лишаем. Работа проведена на кроликах породы шиншилла. Авторы изучали активность электрохимически активированных растворов на активность ферментов антиоксидантной защиты в выделенных эритроцитах кролика *in vitro*. На основании лабораторных данных крови кролика доказано влияние электрохимически-активированных растворов на активность ферментов антиоксидантной защиты, которое зависит от окислительно-восстановительного потенциала раствора, обладающего электронно-донорными свойствами (Мрикаева О. М., 2014).

Таким образом, работы посвященные моделированию и изучению регенераторного потенциала ран полости рта, встречаются в отечественной и зарубежной литературе и отражают фундаментальные задачи исследования. Экспериментальное исследование обеспечивает возможность глубокого исследования патогенетических механизмов заболеваний полости рта, обоснования эффективности и направленности действия новых подходов к стимуляции регенераторного потенциала в полости рта без воздействия на пациента. Проблема создания новых, высокоэффективных средств лечения

заболеваний СОПР остается одним из актуальных и важных в терапевтической стоматологии. Следовательно, именно экспериментальное исследование позволит получить необходимые данные об эффективности патогенетического воздействия новых лекарственных композиций и методов лечения, направленных на стимуляцию репаративной регенерации в полости рта, перед их клинической апробацией.

Поскольку в патогенезе КПЛ превалируют явления альтернативного воспаления (Павлов С. Т., Шапошников О.К., Самцов В.И., 2005; Янушевич О.О. и соавт., 2008; Anbar T. E., 2005), приводящие к разрушению слизистой оболочки полости рта (Царев В.Н., Николаева Е.Н., Арутюнов Д.С. с соавт., 2010), в настоящее время проводятся исследования современных и эффективных методик лечения, восстанавливающих репаративную регенерацию поврежденной ткани.

Несмотря на то, что медицина развивается «семимильными» шагами и у врача-стоматолога имеется накопленный практический опыт, проблема изучения течения репаративного процесса слизистой оболочки полости рта является актуальной и сегодня. Это объясняет необходимость дальнейшего углубленного изучения особенностей репаративной регенерации слизистой оболочки полости рта с целью повышения клинической эффективности проведенного лечения и улучшения качества жизни пациентов.

В последние годы появились новаторские технологии – различные методики направленной регенерации тканей. Используются клеточные культуры, которые повышают активность регенеративных процессов – фибробласты, тромбоцитарная плазма. Клетками соединительной ткани организма, синтезирующими внеклеточный матрикс, являются фибробласты (Шаргородский А.Г., 2001; Григорьян А. С., 2006; Давидян А. Л., 2007; Кабалоева Д. В., 2010; Zhang Q.Z., 2012). Они секретируют предшественники белков коллагена и эластина (Сабанцева Е. Г., 2006, Sawai M.L., 2012). Фибробласты не являются стволовыми клетками, они более зрелые высокоорганизованные последователи, которые могут превратиться в малоактивный фиброцит. (Щеткина М. В., 2009;

Flanharta С. О., 2008). Без фибробластов сохранение структурной целостности соединительной ткани не представлялось бы возможным, поэтому роль фибробластов трудно переоценить – это мощные фабрики, которые вырабатывают и постоянно обновляют структурные компоненты дермы и межклеточного вещества, а также множество биологически активных веществ, влияющих на процессы регенерации (Артюшкевич А.С., 2007; Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., 2011; Иванов П.Ю., 2012; Marx R.E., 2001). В исследованиях выявлено, что фибробласты, полученные из десны, обладают исключительной гетерогенностью. Тем самым они способствуют быстрой регенерации (Берченко, Г.Н., 1991; Lauer и Schimming, 2002; Lauer et al., 2003), так как вырабатываемые ими проколлаген и проэластин служат каркасом для соединительной ткани, а фибронектин и гликозамин формируют экстрацеллюлярный матрикс (Анисимов С.В., 2011; Jiarong Liu, 2011; Zhang Y., Lin M., Zhang S., 2008). Кроме того, доказано, что регуляция гомеостатических процессов и межклеточных взаимодействий зависит от продуцируемых фибробластами белков и ферментов (Гусева В.А. 2015; Auluck A., Pai K.M., 2005). Фибробласты постоянно обновляют соединительную ткань и не позволяют накапливаться в ней поврежденным волокнам. Процесс разрушения-восстановления проходит непрерывно, обеспечивая обновление межклеточного вещества. (Новиков С.В., Румакин В.П., Иванова А.С., 2012; Ахмеров Р.Р., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э. и др., 2013). Синтез фибробластами гликозамингликанов приводит к накоплению последних, особенно хондроитинсульфатов, в основном межклеточном веществе соединительной ткани, которые расходуются на построение волокнистых структур (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Зорин Р.И., 2012; Солодкий В.Г., Овечкина М.В., 2016).

Травма является для фибробластов своего рода сигналом, заставляющим их делиться в ускоренном темпе и продуцировать факторы роста, которые, в свою очередь, притягивают к очагу повреждения фибробласты и другие клетки, обеспечивающие восстановление поврежденной ткани (Agis H., 2012; Poeschl Paul

W., Farzad Ziya-Ghazvini, Schicho Kurt, 2012). Основной функцией фибробластов является образование основного вещества и волокон, а также заживление раневой поверхности с образованием рубцовой ткани, инкапсуляция инородного тела и др. (Fernandez-Barbero J.E., Galindo-Moreno PAvila-Ortiz ., G. , 2006; Carranza N., 2011; Arancibia R., 2013). Электронно-автордиографические исследования показывают, что интенсивный синтез РНК в фибробластах (Marx R.E., 2004; Loboda A, Markevych V., 2014) возникает на ранней стадии формирования грануляционной ткани, тем самым обеспечивается интенсивное формирование структур, ответственных за коллагенез (Inchingolo F., Tatullo M., Marrelli M., 2012). В дальнейшем уровень синтеза РНК в фибробластах снижается, соответственно возрастает синтез белков, участвующих в построении коллагеновых волокон (Янушевич О.О., Никулина О.М., Докторов А.А. и др., 2008; Flatharta C.O., Flint S., Toner M., 2006). Аутологичные фибробласты стимулируют клетки к делению, повышается его скорость, формируются новые молодые коллагеновые волокна. (Carrozzo M., Uboldi de Capai M., Dametto E., 2004). Важно отметить, что речь идет о собственных фибробластах, которые не будут поглощаться и захватываться макрофагами в отличие от чужеродных клеток (Лалабекян Б.А., 2006; Andrade P.F., Grisi M.F., Marcaccini A.M., 2010). Как известно, зрелые фибробласты присутствуют в ране на 3-и сутки, на 5-7-ые сутки они представляют собой основную клеточную массу созревающей ткани (Ахмеров Р. Р., Короткова О.И., Овечкина М.В., 2013; Григорьян А.А., 2013; Р.Р.; Brown J.M., 2011). В экспериментах на собаках-биглях японские учёные исследовали возможность восстановления корня зуба, путём создания искусственных полостей на щёчных поверхностях второго премоляра и первого моляра и внедрения в них титана, засеянного ранее аутологичными фибробластами пародонтальной связки. Полученные результаты свидетельствуют о возможности строительства периодонтальных тканей. (Trivedi S.R., Bhavsar N.V., Dulani K. et al., 2014).

Оценку клинической эффективности применения аутогенных фибробластов СОПР человека для устранения рецессии десны, восстановления утраченных

межзубных десневых сосочков и увеличения объема десны при тонком ее биотипе провели Грудянов А. И., Степанова И. И., Зорин В. Л. и другие (2013). Эксперимент проведен на бестимусных мышах, на которых изучали жизнеспособность трансплантируемых клеток после внутрикожного введения фибробластов десны человека, экспрессирующих флюоресцентный белок GFP (Green Fluorescent Protein), введенный в клетки посредством генно-инженерной конструкции (срок наблюдения — 4 мес), и на новозеландских кроликах ($n=5$) после введения в десну аутофибробластов, экспрессирующих флюоресцентный белок GF, введенный в клетки посредством генно-инженерной конструкции (срок наблюдения — 6 мес). В первом случае проводили флюоресцентный анализ живых клеток человека на тотальном препарате только что извлеченного биоптата (тотальный срез), во 2-м — иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов десны кролика с использованием специфических к GFP белку антител. Доказано, что инъекционное введение аутоФС способствует увеличению объема мягких тканей в месте введения клеток и позволяет уменьшить или устранить рецессию десны, развившуюся после проведения пародонтологического лечения и имплантологических вмешательств (Грудянов А. И., Степанова И. И., Зорин В. Л. и др., 2013).

Таким образом, анализ многочисленных разрозненных данных о происхождении, гетерогенности, миграции, дифференцировочном потенциале и других фундаментальных данных о свойствах фибробластов показывает, что общий термин «популяция фибробластов» определяет несколько гистологически различных групп клеток (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Овечкина М.В. и др., 2012; Obuhova L.M., Vedunova M.V., Kontorchshikova C.N. et al., 2007). Однако, объединенные общностью выполняемой функции, попадая в сходные условия микроокружения тех или иных тканевых ниш (кровоток, периваскулярная ниша, периферические ткани, очаг воспаления), эти генетически разнородные клетки приобретают сходный по совокупности морфофункциональных свойств фенотип из-за сходного профиля экспрессии генома (Shatokhina S.N., Selivanova E.V., 2009;

Usatine R. P., Tinitigan M., 2011). В дальнейшем количество аморфного вещества в ране уменьшается, а число клеточных элементов и сосудов увеличивается (Zakharova G.P., Tyrnova Ye.V., Shabalin V.V., et al. , 2006; Yelizarov A.I., Zablotskaya T.Yu., 2007).

Применение культивированных фибробластов для ускорения заживления соединительной ткани, а также восстановления репаративной регенерации целесообразно. Вероятно, при этом риск развития осложнений, побочных эффектов и аллергических реакций минимален, так как применяются аутологичные фибробласты, выделенные из собственной крови пациента, не способные вызвать иммунный конфликт, а также не произойдет отторжение, за счет чего обеспечивается длительный клинический терапевтический эффект.

В лечении воспалительных, воспалительно-дистрофических, воспалительно - деструктивных заболеваний челюстно-лицевой области также могут применяться и инъекции тромбоцитарной аутоплазмы. При этом, тромбоциты, полученные в результате центрифугирования, можно использовать для проведения терапии, как в жидкой форме, так и в гелевой композиции, полученной с помощью термостата. Принципиальное преимущество инъекционной формы тромбоцитарной аутологичной плазмы заключается в удобстве использования и возможностях применения не только в хирургической, но и в терапевтической практике (Ахмеров Р.Р. с соавт., 2013).

Использование тромбоцитарной аутоплазмы для ускорения роста костной и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии (Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., 2015). Эта относительно новая биотехнология – одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии, которые в настоящее время привлекают все большее внимание медицинской общественности (Baeyens W., 2010; Ardeshir Lafzi., 2012.). В совокупности с остеопластическими материалами факторы роста тромбоцитарной плазмы позволяют существенно повысить эффективность геронтологического лечения (Янушевич О.О., Никулина О.М., Докторов А.А. и др., 2008г.).

Сегодня является доказанным фактом то, что в норме тромбоциты принимают участие в процессах регенерации тканей за счет факторов роста, находящихся в альфа-гранулах (Fu J., Chen W., Sun Z., 2005). На данном этапе использование тромбоцитарной аутоплазмы представляет одну из немногих возможностей повлиять на регенерацию физиологическим путем (De Rossi S.S., Ciarrocca K.N., 2005; Donovan J.C., Hayes R.C., Burgess K., 2005). Тромбоциты также содержат тромбоспонин, остеоонектин – «культуральный шоковый протеин». Тромбоцитарная аутоплазма влияет на все стадии регенерации одновременно, так как факторы роста тромбоцитарной аутоплазмы отличаются от рекомбинантных факторов роста. Каждый из факторов роста, полученных при PRP – терапии: IGF – инсулиноподобный фактор роста; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фибробластный; TGF – В – «семейство» трансформирующего фактора роста; PDEGF – тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток; VEGF или PDAF – ростовый фактор эндотелия сосудов; PLGF -1/2 – плацентарные ростовые факторы, отвечают за отдельный механизм регенерации.

Так, например, PDGF активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток и стимулирует ангиогенез, а IGF (инсулиноподобный фактор роста) стимулирует дифференцирование молодых клеток, усиливает образование костной ткани и синтез коллагена. Данные клинических и экспериментальных исследований убедительно показывают улучшение восстановления и заживления кости при сочетании с трансплантатом фактором роста, обладающим остеоиндуктивными свойствами - PDGF, TGF- β , и других факторов роста (Гусева В. А., 2015; Мочалова Д. А., 2015; Umeda J.E., Demuth D.R., Ando E.S., 2012).

При попадании тромбоцита после центрифугирования в ткани он изменяет свою форму (вследствие утери контакта тромбоцита с эндотелием при выходе из кровеносного русла), выбрасывает псевдоподии, и из альфа-гранул

выбрасываются в рану факторы роста (Ахмеров Р.Р., Короткова О.И., Овечкина М.В., 2013; Marx R., 2001; Mattsson U., Magnusson B., Jontell M., 2010).

Факторы роста в силу своей многофункциональности одновременно воздействуют на различные стадии воспаления и на несколько клеток и тканей одновременно (Baeyens W., Glineur R., Evrard L., 2010). Высвобождающиеся факторы роста блокируют протеиназу, блокируют мембрану нейтрофилов для C3 и C5a комплемента, подавляют пролиферативную и функциональную активность Т – лимфоцитов, дифференцируют мезенхимальные клетки, привлекают в зону воспаления фибробласты, стимулируют их деление и функциональную активность, обеспечивают рост капилляров (Лалабекян Б.А. 2006; Артюшкевич А.С. 2007; Klebanoff S.J., 2005; Kalogerakou F., Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K. et al., 2008).

Запуская все звенья естественных процессов регенерации одновременно и действуя на них синергетически, тромбоцитарная аутологичная плазма является удобным и безопасным биологическим «инструментом», ускоряющим регенеративные процессы (Marx R.E., 2000).

В результате обменные процессы улучшаются, отмечается положительная динамика в характере микроциркуляторных изменений и метаболизме в клетках тканей, гипоксические состояния устраняются, повышается иммунитет полости рта (Fernandez-Barbero J.E., Galindo-Moreno P., Avila-Ortiz G. et al., 2006). Тромбоцитарная аутоплазма сама по себе является естественной для собственных тканей человека, биодоступной в том биохимическом соотношении компонентов, которое свойственно данному организму. Получаемая плазма не является токсичной или иммунореактивной, обладая фагоцитарной, бактерицидной активностью, она активизирует способность иммунных клеток организма, а также поддерживает синтез коллагена и других белков (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Липинский Д.В., 2007; Журавлева М. В., 2016).

Увеличение тромбоцитов до 1 млн/мкл усиливает фазу регенерации (Иванов П. Ю., 2012; Gfatter R., 2000). Таким образом, необходимо не только получать

тромбоцитарную аутологичную плазму, но и добиваться увеличения абсолютного количества тромбоцитов в тканях (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., с соавт., 2011).

Именно тромбоциты высвобождают различные факторы роста, необходимые для улучшения заживления регенераторного потенциала. Фибробласты, в свою очередь, производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Этот процесс приводит к образованию молодой соединительной ткани. Факторы роста также блокируют остеокласты и стимулируют пролиферацию остеобластов, что сдерживает дальнейшую убыль костной ткани и способствует ее регенерации. (Иванова Е.В., Тупицын Н.Н., Рабинович И.М. и др., 2007 Markevich V.E., Kirilenko E.A., Petrashenko V.A. et al., 2014).

Данные, полученные с помощью клинического исследования, обосновывают терапевтический эффект PRP - терапии. Путем включения в схему лечения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы исследователям удавалось уменьшить или устранить воспалительные заболевания пародонта, предотвратить и остановить деструкцию кости, повысить местный иммунитет полости рта, нормализовать баланс микрофлоры полости рта (Журавлева М. В., 2016; Pereira-Cenci T., Deng D.M. et al., 2008; Brzak B.R., Mravak-Stipetić M., Canjuga I., 2012; Simark-Mattsson C., 2013; Гусева В.А., Семёнов Б.С., Ахмеров Р.Р. и др., 2015).

Применение инъекционной формы тромбоцитарной аутоплазмы при терапии воспалительно-дистрофических процессов в ротовой полости позволило уменьшить число рецидивов и увеличить сроки стабилизации заболеваний пародонта (Махмутова А.Ф., Насибуллин А.М., Ахмеров Р.Р. и др., 2002; Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Липинский Д.В. с соавт., 2007; Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Короткова О.И. с соавт., 2012; Ахмеров Р.Р., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э. с соавт., 2013; Овечкина М.В., 2015; Шихнабиева Э.Д., 2015 Журавлева М. В., 2016; Pitche P., Saka B., Kombate K., Tchangai-Walla K., 2007).

На сегодняшний день PRP – терапия может проводиться в двух видах: инъекционно и аппликационно (Овечкина М.В., 2015). Важной составляющей

частью метода является соблюдение режимов центрифугирования (Ахмеров Р. Р., 2012; Borzini P. and Mazzucco L. 2005). Вместе с тем вопросы применения данного метода в терапии воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой полости рта, продуктивность синергизма PRP - терапии в сочетании с другими терапевтическими способами обосновывают необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

1.3. Современные подходы к диагностике красного плоского лишая

В течение последнего десятилетия проблеме профилактики и лечения хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта уделяется значительное внимание отечественных и зарубежных исследователей (Петрова Л. В., 2002; Русинов В. И., 2009; Самойлова О. П., 2008; Dvornikov A., 2011). Это, в первую очередь, обусловлено увеличением негативного влияния на организм человека иммунодепрессивных факторов окружающей среды, широким и не всегда обоснованным использованием медикаментов с антибактериальными свойствами, недообследованностью пациентов (Максимовская А. Н., 2000; Carrozzo M., Thorpe R., 2009; Kvesti G., 2001).

В повседневной клинической практике пациенты, обратившиеся за стоматологической помощью с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, относятся к сложной категории больных из-за трудностей в диагностике и лечении (Рабинович О. Ф., 2004; Ram S., Siar C. H., 2005). Проблема усложняется еще и тем, что до настоящего времени каких-либо мер коммунальной профилактики болезней СОПР не разработано (Кузьмина Э.М., 2001).

Основные тенденции развития геронтостоматологии показывают практическую необходимость использования современных технологий диагностики в комплексном лечении больных (Ханова С.А., Сирак С.В., Копылова И.А. с соавт., 2013; Кулик И. В, Миргородская Л. В., Евсеева И. К., 2017). Лечение слизистой полости рта должно быть направлено не только на

устранение уже имеющихся проблем, но и на профилактику их возникновения (Филиппова Е.В., Иорданишвили А.К., Либих Д.А., 2013).

Основанием успешного лечения является эффективная диагностика (Акопова Л. В., 2015). Научные достижения и улучшение экономической базы позволили внедрить прогрессивные диагностические технологии в стоматологию. Современная система стоматологической помощи позволяет обеспечить высокий уровень стоматологического здоровья населения. Лечение и профилактику стоматологических заболеваний проводят комплексно, основываясь на предварительно составленном плане (Тиунова Н. В., 2009).

Внедрение критериев оценки эффективности лечения позволяет объективно определить качество стоматологической помощи (Смирнова Ю.А., 2013). Наиболее распространенными критериями являются цифровые параметры, введенные для оценки и интерпретации специальных индексов.

Разработаны критерии оценки эффективности лечения отдельных нозологических заболеваний (Бондарик Е. А., Мартопляс П. А., Третьякович А. Г., 2010). Вместе с тем известны методы, интегрирующие показатели эффективности лечения в целом, в числе которых показатель уровня стоматологического здоровья на основе комплексного определения стоматологического статуса, индекс уровня стоматологической помощи (Смирнова Ю.А., 2013).

Диагностический процесс (от греч. diagnosis — через знание) — серия процедур, направленных на сбор сведений о заболевании посредством наблюдения его признаков и симптомов у пациента с целью установления этиологии и патогенеза заболевания (Дмитриева Л.А., 2003).

Диагностика заболевания СОПР включает:

1. Основные методы: опрос, осмотр, пальпацию. Слизистую оболочку ротовой полости оценивают по критериям: цвет, поверхность, целостность. При отклонении от физиологической нормы проводят детальное исследование области и элемента поражения.

2. Дополнительные методы: цитологическое, гистологическое, микробиологическое, иммунологическое, кристаллографическое исследования, аллергологические пробы, люминесцентная диагностика, лазерная доплеровская флоуметрия, реография и полярография, биохимические данные, консультации врачей других специальностей, в том числе эндокринолога, иммунолога, аллерголога, гастроэнтеролога, дерматолога

В последнее время в стоматологической практике все больше внимания уделяют исследованиям микроциркуляции крови в слизистой оболочке полости рта (Муравьев А.В., Комлев В.Л., Михайлов П.В., 2013). Вероятно, что генетически обусловленным фактором, способствующим возникновению поражения СОПР, являются индивидуально-типологические особенности микроциркуляции, что объясняет необходимость тщательного обследования капиллярного кровотока, изучение характера его нарушений в тканях полости рта больных КПЛ (Максимовская Л.Н., 2011).

Процесс регенерации слизистой оболочки полости рта является достаточно сложным и трудно поддающимся влиянию каких-либо препаратов. Изучение микроциркуляторных параметров требует применения достаточно чувствительных методов их исследования с получением достоверных результатов. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) относится к методу, способному объективно регистрировать состояние кровотока в определенный интервал времени. Достоинством ЛДФ-метрии является его неинвазивность, достаточно высокая информативность, объективность и возможность оценивать состояние кровотока в необходимой исследуемой области (Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б., 2001; Humeau A., Steenbergen W., Nilsson H. et al., 2007).

Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока является одним из наиболее распространенных методов в медицине в связи с неинвазивностью и безвредностью проведения исследований у человека (Jafarzadeh H., 2009). Данный метод выявляет нарушения регуляторных механизмов, которые подлежат

коррекции, при этом позволяя получить максимальную информацию о кровотоке в микроциркуляторном русле (Krechina E.K., Zorina O.A., Molchanov A.M. et al., 2016). Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики, метод ЛДФ имеет превосходство перед другими методами исследования микроциркуляции, так как дает возможность оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком в режиме реального времени (Ergun S., Warnakulasuriy S., Duman N., 2009).

Предлагаемая медицинская технология представлена новыми техническими решениями, позволяющими улучшить качество регистрации доплерограмм и обработку полученных результатов, а также новыми диагностическими подходами к исследованию состояния микроциркуляции в тканях на основе оценки факторов, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции, и факторов, вызывающих колебания кровотока вне микроциркуляторной системы (Сирак С. В., 2015; Roeykens H., 2009).

ЛДФ проводится с помощью приборов, предназначенных для этих целей. В России наиболее часто используются разные модификации прибора «ЛАКК» – анализатора лазерного для оценки микроциркуляции крови. В качестве датчика в приборах ЛАКК применяется световой зонд, выполненный из трёх моноволокон. Одно волокно используется для доставки лазерного излучения от прибора к исследуемому объекту, два других волокна являются приёмными для рассеянного в ткани лазерного излучения (Rossi M., Ricco R., Carpi A., 2004). Доставленное по волокнам рассеянное излучение детектируется двухканальным фотоприёмным устройством. Электрические сигналы с фотоприёмного устройства поступают в блок обработки анализатора, где происходит выделение в зарегистрированном сигнале доплеровского сдвига частоты. После аналоговой обработки формируется выходной сигнал, пропорциональный произведению сомножителей: средней скорости движения эритроцитов и их концентрации в зондируемом объёме ткани.

На основании данных, полученных с помощью ЛДФ-метрии, возможно проанализировать состояния и расстройства системы микроциркуляции, обнаруживать различные заболевания на более ранних стадиях их развития, создать базу для более глубокого понимания патогенеза возникающих расстройств микроциркуляции, а также осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств.

Полость рта обладает не только общим иммунитетом, одинаково защищающим все органы и ткани организма, но и собственным местным иммунитетом, играющим основную роль в защите от инфекции. Эффективность защиты зависит от многих факторов, таких как целостность слизистой оболочки, состояние лимфоидной системы, изменения конституции лимфоидной ткани, формирующие переходные состояния и предрасположенность к ряду заболеваний и патологических состояний, содержания защитных факторов (секреторные иммуноглобулины, лизоцим, лактоферин др.). Воспалительный процесс представляет собой очень тонко регулируемый баланс между про- и противовоспалительными медиаторами, которые обеспечивают нейтрализацию вредоносных эффектов раздражения и минимизацию повреждения собственных тканей (Загородняя Е. Б., 2010; Ярилин А. А., 2010). Секреция цитокинов – это короткий самоограниченный процесс, который инициируется определенными геннодетерминированными рецепторами (Крайнов С. В., 2017; Galli S.J., 2011).

Диагностическое значение определения цитокинов значительно возрастает при их исследовании непосредственно в очаге воспалительного процесса (Недосеко В.Б., Анисимова И.В., 2003; Ghalevani P., 2012). С этой целью используется определение цитокинов непосредственно через жидкости в полостях, т.е. в смешанной слюне полости рта (Филонов В.А., 2014). Содержание цитокинов в ротовой жидкости не коррелирует с их уровнем в крови, что ещё раз доказывает автономность местного иммунитета полости рта (Носков В.Б., 2008; Загородняя Е.Б., Служаев И.Ф., Обухова Г.Г. и др., 2009).

Провоспалительные цитокины обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины 1,2,6,8, ФНО α , интерферон γ), а противовоспалительные - ограничивают развитие воспаления (интерлейкины 4,10, TGF β) (Rhodus N.L., Cheng B., Ondrey F., 2007). Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета — (естественного или специфического) обладают собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими) (Сторожук П.Г., Быков И.М., Еричев В.В. и др., 2009).

Соотношение между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами — важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса (Мрикаева О. Н., 2014). От этого баланса зависит и течение болезни, и исход ее. Именно цитокины стимулируют выработку факторов свертываемости крови в клетках эндотелия сосудов, продукцию хондролитических ферментов, способствуют образованию рубцовой ткани (Самойлова О.П., 2007; Rhodus N.L., Cheng B., Bowles W., 2006).

Интерлейкин ИЛ-1, является лимфоцитактивирующим фактором, эндогенным пирогеном, эндогенным медиатором лейкоцитов. Существует он в 2-х изоформах: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . ИЛ-1 производится в основном макрофагами/моноцитами, а так же фибробластами, эндотелиальными, дендритными клетками, естественными клетками — киллерами, В-клетками. ИЛ-1 вызывает ряд системных эффектов, таких как жар и синтез острофазных белков, простагландинов, стимулирует гипералгезию. Местно ИЛ-1 активирует Т- клетки и стимулирует их к производству ИЛ-2 и простагландинов (Mattila R., Alanen K., Syrjnen S., 2007).

ИЛ-1 и фактор некроза опухолей (ФНО) также активируют эндотелиальные клетки и индуцируют экспрессию адгезивных молекул на их мембране, тем самым помогая привлечению клеток воспаления к месту воспаления (Шилова Ю. Н., 2012; Peters B. M., Jabra-Rizk M.A., Scheper M.A., 2010).

Биологическое действие ИЛ-1 β проявляется в активизации лимфоцитов и макрофагов, усилении клеточной адгезии и в развитии острой фазы воспаления (Morales D. K., 2010). Интерлейкин ИЛ-1 β вместе с другими провоспалительными

цитокинами участвует в деградации внеклеточного матрикса, способствует разрушению тканей слизистой и развитию самоподдерживающегося воспалительного процесса (Gümürü B. A., 2013).

Цитокины II типа – противовоспалительные. Они регулируют активность провоспалительных цитокинов (Сундуков В. Ю., 2012; Hadzi-Mihailovic M., 2009). Цитокины в большей степени участвуют в гуморальном иммунитете, т.е. в продукции антител, иммуноглобулина Е и активации эозинофилов, кроме того, они имеют важную функцию ингибирования большинства провоспалительных функций, вызванных другими цитокинами и играют важную роль в гемостазе. Таким образом, Th2 – цитокины регулируют иммунный ответ. Эта функция, в основном, осуществляется за счет ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 (Femiano F., Scully C., 2005).

Интерлейкин ИЛ-4 является фактором стимуляции В-клеток. Источником продукции ИЛ-4 являются тучные клетки, Т-клетки. Причем, главным образом, синтез ИЛ-4 связывают с клетками субпопуляции Th (Т-хелперов) типа Th2. Клетками – мишенями для ИЛ-4 являются Т-, В-клетки, моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты (Ferreira O., Calistru A., Baudrier T., 2009).

Таким образом, можно рассматривать слизистую оболочку полости рта в качестве «иммунокомпетентного органа», и через содержание в смешанной слюне показателей иммунной защиты, таких как иммуноглобулины, интерлейкины, оценивать состояние слизистой оболочки, её иммунное здоровье, которое имеет свою генетическую детерминированность у каждого человека.

Внедрение и разработка новых методов диагностики позволят выявить патологию на более раннем уровне, в более быстрые сроки купировать, а иногда и предотвратить воспалительные явления, не допустить хронизацию патологического процесса, разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий и тем самым повысить качество жизни пациента.

1.4. Актуальные подходы к лечению красного плоского лишая

Проблема лечения красного плоского лишая представляет собой одну из важных и до конца не решённых задач клинической стоматологии (Sreenivasan V., 2013). Эрозивно-язвенные поражения при КПЛ с локализацией на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ относятся к самым распространенным заболеваниям и занимают особое место в геронтостоматологии (Гарджимурадов М. Н., 2009; Дмитриева Л.А., Глыбина Н.А., Глыбина Т.А. и др., 2012). Это обусловлено тем, что течение данного заболевания длительное, упорное, склонное к хронизации, характеризующееся частым рецидивированием (Молочков В. А., Прокофьев А. А., Бобров М. А. и др., 2011; Taghavi A., Zenouz M., Mehdipour R., Attaran P., 2012). Актуальность проблемы также определяется тем, что данный вид поражений имеет значительную распространенность и относится к факультативному предраку с высокой частотой озлокачествления (Нажмутдинова Д.К., Матушевская Е.В., Богуш И.Г., 2003; Кулик И. В., Миргородская Л. В., Евсеева И. К., 2017; Bardellini E., 2013; Sakhanov A. A., Khromova E. A., 2017). Это требует онкологической настороженности врача и повышения эффективности и своевременности лечения (Лукиных Л.М., Тиунова Н.В., 2009; Bermejo-Fenoll A., 2010). Известно, что эрозивно-язвенная форма КПЛ слизистой оболочки рта могут являться предшественниками плоскоклеточного рака (Седова Л.А., 2013; Смирнова Ю.А., 2013; Shi P., 2011; Ma L., Wang H., Yao H., 2013). Однако, к настоящему времени так и не установлена значимость различных общих и местных неблагоприятных факторов, влияющих на обострение, утяжеление и озлокачествление дерматоза (Segura S., Rozas-Muñoz E., Toll A., 2013). Известно, что частые обострения и, как следствие, наличие воспалительного инфильтрата в очаге поражения КПЛ является одним из факторов, способствующих потенциальной злокачественной трансформации этого заболевания (Потекаев Н. С., Плиева Л. Р., Шкребец С. И. и др., 2010; Bombardier C.H., Wadhwani R., La Rotonda C., 2005). По данным исследований отечественных и зарубежных авторов (Служаев И.Ф., Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., 2010; Ajay P., 2014), выявлена

высокая корреляционная зависимость между ухудшением течения КПЛ и сахарным диабетом, гипертонической болезнью, аллергией на медикаменты, наличием очагов хронической инфекции, вторичным инфицированием очагов поражения, злоупотреблением курением и алкоголем. Имеются отдельные сообщения о возрастании риска малигнизации эрозивно-язвенных очагов при кандидозной контаминации слизистой оболочки рта и системном применении кортикостероидных гормонов (Тиунова Н. В., 2009; Peters B. M., Jabra-Rizk M.A., Scheper M.A., 2010).

Большинство изменений СОПР не являются самостоятельными заболеваниями, а представляют собой местное проявление общесоматической патологии (инфекционных заболеваний, заболеваний кожи, аллергических реакций и др.) (Вильданов М.Н., 2017). В этой связи большое значение в определении эффективности лечения имеет оценка общего состояния пациента и нормализация показателей лабораторных тестов, что контролируется в большинстве случаев врачами общего профиля. Лечение заболеваний СОПР считают эффективным при отсутствии жалоб пациента, клиническом и лабораторном подтверждении стабилизации патологического процесса.

Клиническая стабилизация заболеваний СОПР характеризуется следующими признаками:

1. Заживлением и исчезновением элементов поражения, характерных для данного заболевания.
2. Восстановлением нормальной структуры СОПР.
3. Восстановлением нормальной чувствительности СОПР.
4. Переходом заболевания из тяжелых форм в более легкие (например, переход эрозивно-язвенной формы плоского лишая в типичную).

1.4.1. Особенности системного лечения красного плоского лишая

Несмотря на большой арсенал существующих лекарственных средств и методик, значительного снижения количества пациентов, страдающих

заболеваниями СОПР и пародонта, не отмечается. Это может быть связано со многими причинами:

- длительностью хронического воспалительного процесса,
- отсутствием или недостаточностью диагностических и лечебных мероприятий,
- несоблюдением принципа комплексности лечения,
- дополнительными финансовыми затратами,
- влиянием соматических заболеваний,
- неоправданным или вынужденным назначением большого количества лекарственных препаратов.

В настоящее время существует много методов лечения КПЛ, но ни один из них не является высокоэффективным.

На сегодняшний день препараты для лечения заболеваний СОПР включают применение общих и местных лекарственных средств.

Терапия КПЛ должна строиться с учетом патогенетических механизмов его развития, симптомов клинического течения, длительности и остроты процесса, наличия сопутствующих и перенесенных заболеваний, эмоциональной настроенности пациента (Чеботарев В.В., 2015; Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004; Zeng X., Xiong C., Wang Z., 2008; Vachiramou V., 2010).

Выбор врачебных средств и методов основывается на необходимости оказать влияние на разные звенья патогенеза заболевания (Тиунова Н.В., 2008; Chung C.H., Yang Y.H., Wang T.Y., 2005).

Связь появления или обострения КПЛ с нейрогенными факторами, а также выявленные у пациентов нарушения в центральной или вегетативной нервной системе позволяют рекомендовать различные психофармакологические средства. С учетом нарушения психоэмоциональной возбудимости у больных КПЛ в комплекс лечения включают нейротропные и седативные препараты. Из психотропных средств применяются афобазол, тенотен (Тиунова Н.В., 2009). Сибазон (реланиум) назначается внутрь в дозе 2,5-5 мг 1-2 раза в сутки (не более

месяца). Эффект проявляется в уменьшении зуда, раздражительности, нормализации сна. Из седативных препаратов хорошо себя зарекомендовали корень валерианы, корвалол, трава пустырника. В последнее время широко применяются нутрицевтические препараты и их комбинации: персен-форте, новопассит, настойка пиона. При склонности к депрессивному состоянию применяются легкие антидепрессанты: негрустин, оптимистин, коаксил, паксил (Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004; Лукиных Л.М., 2009).

В комплексную терапию КПЛ включают противоаллергические средства – супрастин, тавегил (Барер Г.М., Зорян Е.В., Агапов. В.С, с соавт., 2006). В последние годы появился целый арсенал антигистаминных препаратов, не вызывающих седативного эффекта, так называемые препараты третьего поколения, такие как кларитин, зодак, зиртек, астемизол (Crosby M. B., Crosby C. V., Wojno T. H. et.al., 2009).

Противовоспалительным и иммуносупрессивным действием обладают антималярийные препараты – хингамин (делагил), хлорохин, резохин, которые влияют на метаболизм иммунокомпетентных клеток. Хингамин (делагил) назначают по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 дней, а затем по 0,25г 1 раз в день, не более 10 дней. При эрозивно – язвенной форме КПЛ назначают инъекции делагила под эрозии по 1-1,5 мл 5% раствора; инъекции повторяют каждые 3-4 дня, на курс 10-12 инъекций (Машкиллейсон А.Л., 1984).

Кортикостероидные препараты при лечении КПЛ назначаются в виде мазей, растворов для инъекций и полосканий, а также в виде таблеток (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолон и др.) (Malhotra A. K., Khaitan B. K., Sethuraman G. et al., 2008; Liu Y., Messadi D.V., Wu H., Hu S., 2010). Они оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие и чаще применяются при лечении тяжелых форм КПЛ (Яременко А.И., Ткаченко Т.Б., Орехова Л.Ю. и др., 2016; Washio K., Nakamura A., Fukuda S., 2013).

Однако, при применении кортикостероидных препаратов возможны побочные явления: синдром Иценко-Кушинга, повышенное АД, гипергликемия; повышенное выделение кальция, замедление процессов регенерации, поражение ЖКТ, понижение сопротивляемости к инфекциям и др. Это ограничивает применение препаратов данной группы и свидетельствует о необходимости поиска новых методов лечения КПЛ.

Витаминотерапия показана больным КПЛ в связи с существенными нарушениями метаболизма. Лечебный эффект витамина А и ретинойной кислоты отметил S.Gunther (1973). В дальнейшем ряд исследователей применял витамин А в комплексе с витамином Е как местно (в виде аппликаций на очаги поражения при ЭГФ и ЭЯФ), так и внутрь (Машкиллейсон А.Л., 1984; Трезубов В.Н., Сапронова О.Н., Кусевецкий Л.Я., Семенов З.К., 2010; Ergun S., Troala S.C., Warnakulasuriya S., 2010). Витамин А способствует нормализации синтеза ДНК и РНК (Wang F., Yu M., Yan X., 2011).

В терапии больных КПЛ с успехом применяются также ретиноиды, в частности, синтетический аналог витамина А – тигазон (Ebrahimi, M., 2010). В лечебной практике применяются и другие синтезированные аналоги витамина А – каротиноиды. Комплекс каротиноидов, включающий β -каротин и кантоксантин, входит в состав препарата феноро (Швейцария) (Choonhakarn C., Busaracome P., Sripanidkulchai B., Sarakarn P., 2008).

Применение сочетания витаминов А и Е с циклосерином при ЭЯФ предупреждает процессы озлокачествления (Барер Г.М., Половец М.Л., 1995; Bucci E., Mignogna M., Fedele S., 2004; Liu W., Dan H., Wang Z., 2009; Shaker O.G., Hantar N., El-Tahlawi S., 2009).

С учетом данных о нарушении реактивности организма при КПЛ, в комплексной терапии применялись препараты, повышающие активность неспецифических факторов резистентности, такие как продигиозан, гистаглобулин (Лукиных Л.М., 2009; Кулаков, А.А., 2010; Carbone M., Arduino P. G., Carrozzo M., 2009).

Наличие нарушений со стороны иммунного статуса у больных КПЛ обуславливает применение средств, направленных на регуляцию клеточного и гуморального иммунитета (Corrocher G., Di Lorenzo G., Martinelli N., 2009; Davies L.C., 2012).

Левамизол (декарис) нашел применение в качестве иммуномодулирующего средства. Действие препарата проявляется в активации Т-клеток, влиянии на созревание Т-лимфоцитов и гранулоцитов. Он применяется при ЭЯФ и буллезной форме КПЛ (Акинфиева В. Б., 2007; Лукиных Л.М., Тиунова Н.В., 2010).

По данным А.В. Шумского и Л.П. Труниной (2004), положительный клинический эффект при лечении КПЛ оказывает диуцифон. В качестве иммуномодуляторов применяются также препараты тимических пептидов – имунофан, имудон, Т-активин и др.

В своей работе О.Ф. Рабинович (2001) указывает на положительный эффект ликопида при КПЛ. Ликопид представляет собой синтетический аналог универсального фрагмента клеточной оболочки практически всех бактерий. При вторичных иммунодефицитных состояниях он увеличивает активность макрофагов, нейтрофилов, Т - и В-лимфоцитов (Ficarra G., Baroni G., Massi D., 2010).

В последние годы возрос интерес к антигомотоксической терапии (Пашковская А. Э., Иконникова И. Б., Янушевич О. О., 2011; Журавлева М. В., Фирсова И. В., Воробьев А. А., Македонова Ю. А., Федосеева Е. А., 2015). С успехом был использован препарат «Траумель С» в виде мази и «Мукоза композитум» в виде инъекций внутримышечно у больных с различными формами КПЛ (Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004).

«Траумель С» применяется в виде капель, таблеток, мазей, снимает боль и воспаление, способствует скорейшему заживлению, имея при этом очень низкий уровень побочных эффектов (Журавлева М. В., 2017).

«Мукоза композитум» представляет собой комплексный 36-компонентный препарат, на 50% состоящий из вытяжек органного происхождения (слизистых

оболочек различного происхождения и локализации). Лечебный его эффект объясняется выраженной противоязвенной, антиэрозивной активностью (Вебер В.Р., 2003).

Учитывая тот факт, что при ЭЯФ КПЛ происходит нарушение микроциркуляции, поражение сосудистой стенки с развитием воспалительной инфильтрации, отека и отложения фибрина, целесообразно назначение препарата «Вазотон». Вазотон (L-аргинин) – биологически активная добавка к пище (БАД), эндотелиопротектор, дополнительный источник L-аргинина; способствует восполнению дефицита аминокислот. L-аргинин – аминокислота, которая принимает участие в цикле образования мочевины. В результате применения L-аргинина наблюдается развитие следующих эффектов: увеличение коллатерального кровотока к окклюзированному коронарному сосуду; снижение диастолического давления, что происходит из-за уменьшения напряженности мускулатуры артерий и расширения периферических резистивных артерий (благодаря улучшению снабжения оксидом азота); участие в выработке соматотропного гормона, который способствует интенсивности роста; улучшение реологических свойств крови, препятствование образованию кровяных сгустков, значительное уменьшение вероятности возникновения атеросклеротических бляшек и тромбов; выработка серотонина (гормона радости), улучшающего настроение, увеличивающего активность и выносливость; стимулирование выработки инсулина, что способствует нормализации содержания сахара в крови у больных с сахарным диабетом 2 типа (что очень важно при сопутствующей патологии); активизация иммунитета, что особенно важно при иммунодефицитных болезнях (Рабинович О.Ф., Пинегин Б.В., Рабинович И.М. и др., 2008; Pendor Sunil, 2013). Механизм действия эндотелиопротектора на микроциркуляторные нарушения в полости рта, происходящие при красном плоском лишае, требует детального изучения и рассмотрения, чем и объясняется целесообразность проведения данной работы.

1.4.2. Специфика местного лечения красного плоского лишая

Также значительным из этапов сочетанного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, помимо этиотропной и патогенетической терапии, является местное консервативное лечение. Были разработаны основные требования, предъявляемые к лекарственным препаратам, применяемым в терапии геронтостоматологических заболеваний:

- - биосовместимость;
- - не вызывать малигнизацию;
- - предотвращать вторичную инфекцию;
- - препятствовать проникновению микроорганизмов;
- - биодоступность;
- - неаллергенность
- - не раздражать окружающие ткани;
- - обладать противомикробными и антисептическими свойствами;
- - улучшать репаративную регенерацию;
- - удобство в применении;
- - оказывать эпителизирующее и противовоспалительное действие;
- - обладать аутокринным и паракринным действием;
- - обладать синергизмом при взаимодействии с другими препаратами;
- - активировать местный иммунитет в полости рта;
- - легко наноситься и удаляться при необходимости из полости рта;
- - быть экономически выгодным;
- - иметь достаточный срок хранения;
- - не изменяться под действием факторов внешней среды.

Повышение количества больных в геронтостоматологической практике свидетельствует о безуспешности проводимой терапии, подчеркивает значимость повышения качества локального лечения красного плоского лишая (Седова Л.А., 2012). На сегодняшний день в дерматовенерологии пациентов красным плоским

лишаем с проявлениями, в том числе и на коже, лечат гормональными препаратами, которые применяют в виде инъекций один раз в три дня по 1-1,5 мл препарата под каждую эрозию, на курс 8-12 инъекций. Побочным эффектом данной терапии является образование атрофических рубцов в местах инъекций (Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. с соавт., 2017).

Медикаментозная терапия при лечении плоского лишая с локализацией на слизистой полости рта не изменилась на протяжении нескольких лет (Седова Л.А., Ю.Н. Перламутров, А.В. Терещенко с соавт., 2012). Сегодня местная терапия сводится к назначению кортикостероидных мазей в виде аппликаций (Jainkittivong A., Kuvatanasuchati J., Pipattanagovit P., Sinheng W., 2007), однако, используемые мази, масла, кремы и пасты не обладают одновременно адгезивным, противовоспалительным и ангиопротекторным действием. Такое лечение не предотвращает развитие рецидивов заболевания (Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Киржинова Е.М., Ханова С.А., 2017; Iraj F., Faghihi G., Asilian A., 2011).

Имеются работы о разработке поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с «Имудоном». В состав мази входят витамины А, С и Е, обладающие антиоксидантным действием, способствующие уменьшению сосудистой проницаемости слизистой оболочки полости рта. Солкосерил дентальная паста является кератопластиком, стимулирующим ускорение заживления, также обладающим обезболивающим действием, способствующим защите раневой поверхности. Гидрокортизон оказывает противовоспалительное действие. Иммуномодулятор «Имудон» - лекарственный препарат, приготовленный из смеси белковых веществ с антигенными свойствами, извлеченных путем лиофилизации из бактерий, которые являются в обычных условиях возбудителями воспалительных заболеваний глотки и полости рта. Препарат использовали в виде таблеток, которые рекомендовали рассасывать во рту, не разжевывая, с интервалом в 2 часа. Полученные авторами данные показали, что применение данной композиции позволило ускорить заживление папулезных

высыпаний, предотвратить развитие осложнений. (Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. с соавт., 2017). В проведенном исследовании авторы проводили только симптоматическую терапию, не учитывая особенности патогенеза эрозивно-язвенной формы КПЛ, не воздействуя при этом на микроциркуляторное русло в СОПР.

Известный и наиболее распространенный способ местного лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР, - это аппликация 3,4% масляного раствора витамина А. При этом стимулируется регенерация эпителиальных клеток, предотвращается прогрессирование явлений гиперкератоза. При аппликации препарат наносят на марлевую повязку, размеры которой соответствуют месту проведения процедуры. Пропитанную препаратом марлевую полоску помещают на слизистую оболочку на 15 минут. Однако, этот способ местного лечения обладает целым рядом недостатков: незначительной адгезией к пораженному участку, высокой растворимостью в ротовой жидкости, неудобством в использовании (Сирак С.В., Зекерьяева М.В., 2010). Кроме того, отмечается лишний расход препарата. Создается недостаточная концентрация лекарственного препарата в очаге поражения и, как следствие, ограниченный лечебный эффект.

В настоящее время местно применяется мазь – Солкосерил. Препарат представляет собой химически и биологически стандартизированный, депротеинизированный, апирогенный гемидиализат крови здоровых молочных телят. Он содержит широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ, таких как гликолипиды, нуклеотиды, аминокислоты, эссенциальные микронутриенты и электролиты. Авторами отмечены также положительные результаты при применении солкосерил-адгезивной пасты, которая представляет собой комбинацию активных ингредиентов солкосерила и алифатического поверхностного анальгетика – полидоканола. Оба препарата способны ускорять процессы заживления ран путем стимуляции синтеза АТФ, улучшения транспорта глюкозы и т.д. (Сирак С.В. , 2013; Севбитов А.В., Невдах А.С., Платонова В.В., 2016).

Сравнивая клинические эффекты масляного раствора витамина А и «солкосерил-дентальной адгезивной пасты» при лечении КПЛ, С.Л. Литвинов в своем исследовании (2004) сделал вывод об их идентичности. «Солкосерил-дентальная адгезивная паста» в большей степени имеет эпителизирующее действие, в то время как масляный раствор витамина А – эпителизирующее и противовоспалительное.

Для уменьшения воспаления и отечности слизистой оболочки назначаются кортикостероидные препараты («Целестодерм»). В состав мази «Целестодерм» входит действующее вещество – Бетаметазона валерат. Этот препарат оказывает противоаллергический, противовоспалительный, сосудосуживающий эффект. Являющийся основным действующим веществом препарата бетаметазон обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием, в основе которых лежат механизмы угнетения высвобождения медиаторов воспаления и цитокинов, уменьшения обмена арахидоновой кислоты, индуцирования процесса образования обладающих противоотечной активностью липокортинов, уменьшения проницаемости сосудов. По данным ряда авторов, микродисперсная консистенция мази «Целестодерм» обеспечивает его быстрое проникновение, а значит, и быстрое начало его действия (Седова Л.А., 2012).

В терапии КПЛ СОПР все больше отдают предпочтение препаратам комплексного действия с растительными компонентами (Ронь Г.И., Еловикова Т.М., 2003; Aubert A., Hammel P., Perniceni T., 2011). И существует не один такой препарат. С целью определения бактерицидной и фунгицидной активности готовых форм стоматологических гелей авторы провели проспективное исследование. Для оценки клинической эффективности препаратов данной группы для местного применения при лечении заболеваний КПЛ СОПР были выбраны часто назначаемые препараты – «Камистад» (Германия), в состав которого входят активные вещества: лидокаина гидрохлорид и настойки ромашки, а в состав вспомогательных веществ - трометамол и бензалкония хлорид. Трометамол и активные составляющие цветков ромашки - бисаболол и

апигенин угнетают синтез медиаторов воспаления, бензалконий обладает бактерицидным действием, пидокаин является местным анестетиком. Второй изучаемый препарат - гель стоматологический «Холисал», содержащий активный компонент холина салицилат, обладающий противовоспалительным и обезболивающим действием за счет блокировки медиаторов воспаления, ингибирования активности циклооксигеназы (фермента, участвующего в развитии воспаления и боли). Цеталкония хлорид, метилоксибензоат и пропилоксибензоат, входящие в состав «Холисала», относятся к антисептикам и оказывают прямое противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. Масло аниса обладает антисептическими свойствами и ускоряет эпителизацию. Третий, предложенный для исследования препарат, - гель для десен с прополисом «Асепта», в состав которого входят такие антибактериальные компоненты как метронидазол и хлоргексидин (Messora M.R., Pereira L.J., Foureaux R., 2016). Кроме того, в его состав включен прополис, обладающий противовоспалительным, противомикробным, анальгезирующим и ускоряющим репарацию и регенерацию тканей эффектами. У прополиса сложный химический состав, в нем есть и флавоны, и смолы, минеральные и ароматические вещества. Химический состав прополиса зависит от вида растения, из которого его получают пчелы (Fang F.C., 1997).

По результатам проведенного исследования препаратов «Камистад®» гель для местного применения, «Холисал» - гель стоматологический и гель для десен с прополисом «Асепта» выявлено их бактерицидное и фунгицидное действие на перечисленные изоляты микроорганизмов, выделенных из патологического материала. Определена достаточно высокая антибактериальная и фунгицидная активность геля для десен с прополисом «Асепта» и «Холисал» геля стоматологического для большинства тестируемых микроорганизмов и грибов *Candida*. Только у «Холисал» геля отмечено присутствие слабо выраженного ингибирующего эффекта в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а у геля для десен «Асепта» отмечен несколько более выраженный ингибирующий эффект в

отношении *Staph. haemolyticus*. Таким образом, «Камистад» - гель для местного применения и «Холисал» гель стоматологический обладают сопоставимым по длительности анестезирующим эффектом, несколько более выраженным у «Камистада», у которого как время наступления анестезирующего эффекта, так и его длительность несколько больше, чем у «Холисала». Исследуемый гель для десен «Асепта» не продемонстрировал хороших обезболивающих свойств (Кулик И. В., Миргородская Л. В., Евсеева И. К., 2017).

Следует отметить, что все исследуемые препараты продемонстрировали хороший лечебный эффект, проявляющийся в положительной динамике клинических симптомов и уменьшении сроков эпителизации, и могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению у пациентов с эрозивными поражениями слизистой оболочки рта, но только при проведении симптоматического лечения (Николаева И.В., Пономарева А.Г., Покровский В.Н., 2008).

Интересен опыт применения пациентами с КПЛ мази с фитоэкдистероидами. Это 40 % спиртовая настойка (1:5), в состав которой входят – цветки ноготков лекарственных (календула), трава смолевки поникшей и корни левзеи, трава таволги вязолистной (в массовых частях 3:1:1, соответственно) – 30 мл. Мазевая основа изготавливалась путем смешения вазелина и ланолина безводного, масла эфирного гвоздичного, масла эфирного эвкалиптового. Авторами доказана противовоспалительная активность за счет фитодиестероидов. Основным лечебным эффектом эктидистероидов является значительная стимуляция анаболических, белковосинтетических процессов, что дополняется возможностью их длительного применения в сочетании с отсутствием побочных явлений (Севбитов А.В., Невдах А.С., Платонова В.В., 2016).

В отечественной литературе имеются данные о новом способе лечения красного плоского лишая СОПР. Для этого орошают слизистые оболочки полости рта 0,04% раствором гепона с последующим прикладыванием на воспаленные участки кожи марлевых салфеток, смоченных 0,04% раствором Гепона на 30

минут один раз в сутки в течение десяти дней, отличающимся эффективной иммунокоррекцией выраженных у больных изменений. Такой режим использования Гепона обеспечивает эффективное лечение различных форм красного плоского лишая за счет уменьшения воспаления и активации местного иммунитета, путем коррекции иммунологической реактивности организма больных.

Основные проблемы местного применения лекарственных композиций - создание эффективной концентрации в очаге воспаления и её поддержание в течение необходимого для лечения периода времени. Существующие на сегодняшний день мягкие лекарственные формы (мази, гели и др.) для проведения лекарственных субстанций являются малоэффективными из-за поверхностного характера действия и низкой степени их проникновения через кожу к патологическому очагу (Емельянов А. С., Смирнова М. В., Ковтун О. П. с соавт., 2003).

На сегодняшний день препараты, применяемые для лечения стоматологических заболеваний, включают применение общих и местных (локальных) лекарственных средств. Применяемые препараты *per os* не действуют целенаправленно, при попадании в организм человека не могут оказывать точечного эффекта по принципу «препарат – клетка-мишень». Также требуют более длительного приема, что чревато побочными явлениями и осложнениями. Применение антибактериальных, противовоспалительных препаратов на общем уровне может повлиять на здоровые ткани и клетки, нарушить баланс микрофлоры и привести к нанесению вреда здоровью человека.

Альтернативным пероральному и парентеральному способам введения препаратов является аппликационный способ, использующий трансдермальные терапевтические системы, которые наносятся местно как на кожу, так и на слизистые оболочки (Емельянов А. С., Смирнова М. В., Ковтун О. П. и др., 2001). В результате в необходимой конкретной области создается депо лекарственного препарата, необходимая дозировка медикамента при лечении конкретной

патологии, при этом полностью исключаются побочные явления и осложнения на системном уровне (при отсутствии у пациентов противопоказаний к назначаемым лекарственным средствам). Трансдермальные терапевтические системы характеризуются наличием в них проводника для доставки лекарственных веществ в патологический очаг. Однако, существующие проводники имеют ряд недостатков: плохое всасывание кожей, несовместимость со многими лекарственными веществами, аллергическое, токсическое действие, невысокая степень проведения в пораженный орган лекарственного средства (в среднем до 5% используемого количества) (Емельянов А. С., Смирнова М. В., Ковтун О. П. с соавт., 2001; Ханова С.А., Сирак С.В., Быков И.М. и др., 2014).

На сегодняшний момент разработан большой арсенал высокоэффективных лекарственных субстанций, относящихся к системам локальной доставки лекарственных средств, но трудности при этом по принципу «препарат – клетка-мишень» остаются в приоритете.

Учитывая вышеизложенное, возникает потребность в проводнике, который совмещал бы все преимущества аппликационного способа введения лекарственных веществ и исключал все недостатки существующих проводников. Препаратом выбора может стать Тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана) - средство для наружного применения, обладающее противовоспалительным действием, способствующее проведению медикаментозных добавок через кожу и слизистые (Емельянов А.С. , Смирнова М.В., Ковтун О.П. с соавт., 2001). В настоящее время Тизоль используется как готовое лекарственное средство (согласно Инструкции по его медицинскому применению) и как субстанция-основа для приготовления мягких лекарственных форм в аптечных условиях. Тизоль представляет собой металлокомплексное соединение, поэтому является стерильным и обладает противовоспалительным и антимикробным действием. В молекуле Тизоля атом титана, химически связанный с глицерином и водой, является комплексообразующим центром для составляющих молекулу препарата фрагментов: глицерина и воды. Этим взаимодействием определяется гелевая

структура препарата, обеспечивающая его высокую проводимость через биологические ткани и его фармакологические свойства (Емельянов А.С. , Смирнова М.В., Ковтун О.П. с соавт., 2001). Тизоль быстро доставляет лекарственные вещества в неизменном виде в патологический очаг и высвобождает их в полном объеме, усиливая терапевтическое действие субстанций, что позволяет достичь высокого лечебного эффекта (Емельянов А.С. , Смирнова М.В., Ковтун О.П. с соавт., 2001). Тизоль обладает противовоспалительным, антисептическим, дегидратирующим, местным анальгезирующим действием. Высокая способность Тизоля к транскутанной диффузии позволяет глубоко проникать и доставлять в ткани патологического очага необходимый лекарственный препарат – L-аргинин. Введение аргинина может приводить к усилению синтеза NO в организме. Этот феномен, известный как «аргининовый парадокс», осуществляется при наличии в клетках определенных концентраций свободного асимметричного диметиларгинина (ADMA), который в условиях *in vivo* конкурирует с аргинином на уровне транспортера Y⁺ и/или NO-синтаз. При высоком уровне ADMA происходит угнетение эндотелиальной NO-синтазы, а введение L-аргинина восстанавливает ее активность, нормализует функцию эндотелия и сосудистый тонус. NO, будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощным вазодилататором. Он обладает аутокринным и паракринным действием; способен оказывать влияние на биохимические и физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезирован, но и в соседних клетках (Смагина Т.А., 2010) .

L - Аргинин - алифатическая основная α -аминокислота, существует в виде L- и D- изомеров. L-Аргинин входит в состав пептидов и белков. Аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена.

В гелевой композиции Тизоля с L -аргинином указанные препараты потенцируют действие друг друга, позволяют достичь ускорения эпителизации.

Следует отметить, что все большую популярность в геронтостоматологии приобретают пластины, предназначенные для лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта. Саморассасывающиеся пластины, содержащие биоксидантный комплекс (витамин С, Е, бета-каротин), защищают клеточные структуры мягких тканей полости рта от разрушения свободными радикалами, ускоряют процесс заживления ран, способствуют снижению проницаемости соединительной ткани и клеток капилляров, эффективно снимают отёчность и делают ткани слизистой полости рта недоступными для проникновения инфицированных агентов. Также они оказывают антисептическое, противовоспалительное, антиаллергенное и дезодорирующее действие и способствуют усилению регенераторных процессов слизистой оболочки ротовой полости.

Таким образом, проблема совершенствования местных способов лечения, влияющих на процессы восстановления репаративной регенерации в полости рта, остается одной из важных.

1.4.3. Физиотерапевтические методы лечения красного плоского лишая

Физиотерапевтические методы также нашли применение в комплексном лечении КПЛ. Отмечены положительные результаты при включении в терапию КПЛ таких методов как фотохимиотерапия (PUVA), электрофорез с никотиновой кислотой, гепарином, димефосфоном (Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004), фонофорез с левамизолом (Зайцева Е.М., 1997).

Для коррекции нейротрофических процессов при КПЛ используется электросон. Нормализация функционального состояния головного мозга, а также улучшение кровоснабжения способствуют повышению и восстановлению регуляторной роли ЦНС относительно деятельности различных органов и систем (Дзугкоева Ф.С., 2013).

В лечении данного заболевания нашли применение диадинамометрия, дарсонвализация, магнитотерапия, КВЧ-терапия, криотерапия, гирудотерапия (Довжанский С.И., Оржешковский В.В., 1986; Зайцева И.А. и др., 1995).

В последние десятилетия чаще применяют в лечении КПЛ лазеротерапию. Многими исследователями отмечено ее противовоспалительное, гипосенсибилизирующее, репаративное действие (Ракчеев А.П., 1981; Плетнев С.Д., 1981; Прохончуков А.А., 1985). Известны бактериостатическое, обезболивающее, рефлексогенное действия гелий-неонового лазера (Кац А.Г., 1983). Положительный эффект был получен при применении лазеропунктуры на аурикулярные и корпоральные точки при лечении КПЛ (Фараджаев Ф.Г., Ракчеев А.П., 1984). Разработаны параметры лазерной терапии для снятия воспаления СОПР при ЭГФ и ЭЯФ КПЛ (Прохончуков А. А., Жижина Н. А., Балашов А. Н., 2006). У больных отмечается уменьшение болей, воспалительных явлений, сокращаются сроки эпителизации эрозий (Максимовская Л.Н. и др., 2000; Chou M., 1989).

В последние годы убедительно доказан положительный эффект при применении рефлексотерапии в лечении КПЛ. Отмечаются хорошие результаты при использовании методики корпоральной акупунктуры, электроакупунктуры и комбинации этой методики с аурикулярной акупунктурой (Банченко Г.В., Куклин Г.С., Рабинович И.М., Алиев М.М., 1985; Иванова И.Н., Мансуров Р.А., 2003; Глебова Л.И. и др., 2001).

По мнению некоторых авторов, включение в схему медикаментозной терапии красного плоского лишая такого физиотерапевтического метода, как транскраниальная электростимуляция позволит уменьшить число назначаемых препаратов. По данным отечественных и зарубежных авторов путем активации опиоидергических механизмов возможно предотвращать патологические последствия стресса, протекающие по типу симпато-адреналовой реакции, а также повышать резистентность к его воздействиям. Лиганды опиатных рецепторов опиатергической системы участвуют не только в регуляции процессов восприятия боли, но также, являясь в функциональном отношении регуляторами деятельности различных органов и систем, воздействуют на нейрональную активность, память, поведение, обладают выраженным седативным и

антистрессовым действием, воздействуют на состояния, вызванные нервно-психическими потрясениями, негативными эмоциями. Помимо этого, они оказывают гомеостатическое действие на регуляцию различных физиологических функций, включая стимуляцию регенераторных процессов патологической области. Методом стимуляции опиоидергических структур мозга является транскраниальная электростимуляция, которая под воздействием токов определенных частот на головной мозг оказывает, помимо центральных эффектов - антистрессового и нормализующего, влияние на механизмы сосудистой регуляции, периферический эффект, заключающийся в ускорении заживления в полости рта (Баркова С. В., 2007).

Комплексное лечение с электрохимически-активированными растворами способствует угнетению интенсивности ПОЛ, снижению концентрации МДА в эритроцитах, снижению активности каталазы и концентрации церулоплазмينا, а также повышению суммарных метаболитов NO_x . (Лукиных Л.М., 2009; Дзугкоев, С.Г., 2012).

Одним из эффективных методов лечения является фототерапия. Ее патогенетическая направленность, возможность влиять на регуляторные системы организма в сочетании с непосредственным воздействием на функциональное состояние кожи делают это направление физиотерапии приоритетным в дерматологии (Карakov К.Г., Хачатурян Э.Э., Сеираниду З.А., 2012). Положительная динамика клинических проявлений после курса сочетанной ультрафиолетовой терапии больных красным плоским лишаем сопровождается нормализацией уровня экспрессии генов β -дефенсина (HBD-2) и толл - подобных рецепторов второго типа (TLR2) в очагах пораженной кожи ($p < 0,01$) и содержания нейтрофильных дефенсинов (HNP1-3) в сыворотке крови ($p < 0,01$) (УФО+КПЛ) (Седова Л.А., 2013).

Несмотря на многочисленные исследования КПЛ слизистой оболочки рта, полная ясность в понимании концепции этиологии и патогенеза заболевания отсутствует. Следовательно, применяемое лечение является прежде всего

симптоматическим, а не этиотропным (Лукиных Л.М., 2008; (Молочков В. А., 2011). Об этом свидетельствует резистентность тяжело протекающих форм КПЛ слизистой оболочки рта к общепринятым методам лечения. Недостаточно изучены причины обострения и возможной малигнизации эрозивно-язвенной формы КПЛ слизистой оболочки рта.

Таким образом, совершенствование способов терапии КПЛ ведется в течение последних лет наиболее активно, что приобретает особенно важное значение в связи с возрастанием различных токсико-аллергических реакций при применении многочисленных медикаментозных средств, используемых в лечении КПЛ. Современная терапия не всегда дает высокий клинический эффект. Поэтому ведутся научные исследования по изучению эффективности лечения существующих методик, разработке новых методов и средств, отражающих результативность и обоснованность применения терапевтического препарата на патологический очаг воспаления в слизистой полости рта, способствующего скорейшему заживлению эрозивно-язвенных поражений и восстановлению репаративно-регенераторных функций слизистой полости рта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью разработки и обоснования комплексного подхода к патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта были проведены клиническая и экспериментальная части исследования (рис.2.1).

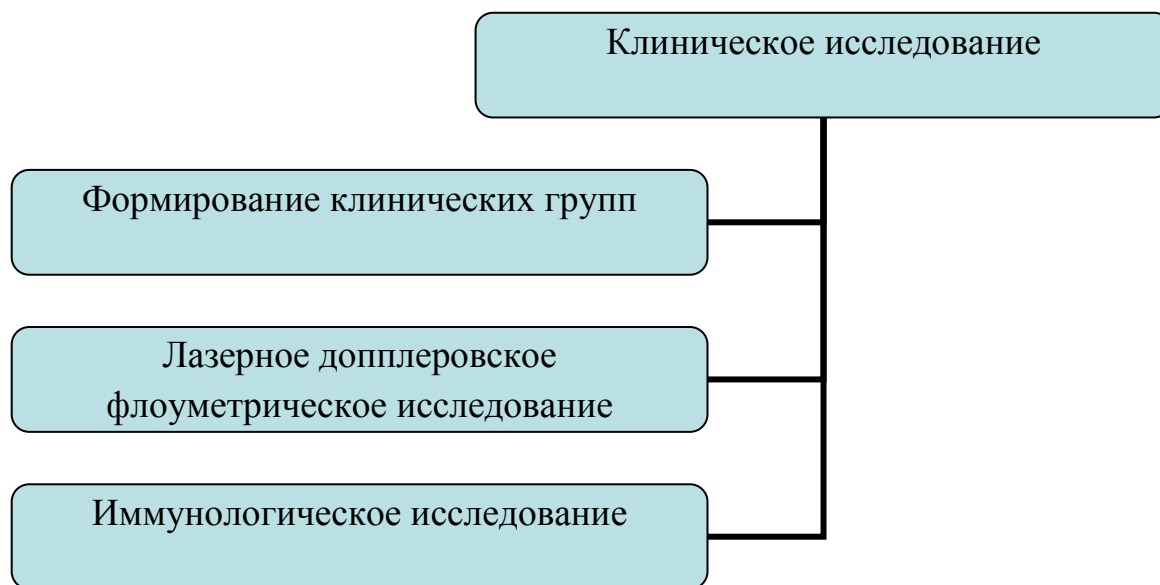


Рисунок 2.1. Схематичное отображение клинического исследования.

1. Клиническое исследование:

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

2. Экспериментальное исследование:

- морфометрическое исследование: в эксперименте оценить динамику заживления раневого дефекта в полости рта собак в условиях применения нового комбинированного способа и традиционных схем лечения;
- морфологическое исследование: оценить влияние нового способа и традиционных схем лечения на морфологическое состояние тканей и характер регенераторного ответа области раневых дефектов СОПР (рис.2.2).



Рисунок 2.2. Схематичное изображение экспериментального исследования.

2.1. Материалы и методы клинического исследования

2.1.1. Формирование клинических групп

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

инъекции тромбоцитарной аутоплазмы; в четвертой группе использовали комбинированный метод лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы (PRP – терапия). Кроме того, – с целью анализа параметров микроциркуляции полости рта у пациентов без проявления КПЛ была сформирована группа контроля в данной возрастной группе (20 человек) (табл.2.1.1.1).

Таблица 2.1.1.1.

Соответствие клинических групп по типу проводимой терапии

Группы исследования	n	Традиционное лечение (комплекс) (Дмитриева Л.А., 2009)	Местное лечение
Клинические группы	120		
I группа	30	+	аппликации Целестодерм и Солкосерил (1:1)
II группа	30	+	аппликации лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином
III группа	30	+	инъекции тромбоцитарной аутоплазмы
IV группа	30	+	комбинация лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином и инъекций тромбоцитарной аутоплазмы
Группа контроля	20		

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

Традиционное местное лечение включало в себя:

1. Мотивацию пациентов к предстоящему лечению; обоснование необходимости проводимого лечения, подбор средств и методов индивидуальной гигиены полости рта;

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

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

Клиническое исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии – клинической базе стоматологической поликлиники

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

Критериями включения пациентов в исследуемую клиническую группу явились:

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

Критериями исключения явились:

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

- Пациенты с проявлениями КПЛ на кожных покровах.

При сборе анамнеза у пациентов с КПЛ слизистой оболочки рта обращали внимание на наличие/отсутствие основного и сопутствующего заболеваний, причины обострения (сезонность, прием раздражающей пищи, нервно-психическое напряжение, протезирование, имплантация, смена зубных паст и других средств гигиены). Выясняли наличие сопутствующих системных заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, щитовидной железы. При выявлении какого-либо сопутствующего заболевания направляли пациента к специалисту – эндокринологу, неврологу, кардиологу, гастроэнтерологу. Также при сборе анамнеза уточняли о приеме пациентом медикаментозных препаратов, которые также могут провоцировать ухудшение симптомов КПЛ. Собирали аллергологический анамнез.

Диагностический комплекс включал в себя осмотр кожных покровов лица и туловища (насколько позволяют условия стоматологического приёма). При выявлении каких-либо элементов поражения на коже направляли пациента к дерматологу. Далее проводили пальпацию поднижнечелюстных и шейных лимфатических узлов, осмотр красной каймы губ, преддверия и собственно полости рта, выявление местных травматических факторов, таких как острые края зубов, пломб, некачественно изготовленные коронки, протезы, дефекты зубного ряда. При осмотре тканей пародонта обращали внимание на выраженность феномена стиплинга, кровоточивость десны, гипертрофию и отек, гноетечение, наличие – над и поддесневого зубного камня, мягкого зубного налета, подвижность зубов (I, II, III степень), наличие свищей пародонтального и периапикального генеза. Градуированным зондом определяли сохранность зубодесневого прикрепления, соотношение маргинальной и альвеолярной десны (1:5 и 1:4 – норма, 1:3 и 1:2 – недостаточная площадь прикрепления альвеолярной десны, 1:1 и 1:0 – альвеолярная десна отсутствует). При объективном осмотре

обращали внимание на тип прикуса: ортогнатия, нейтральный, прямой, бипрогнатия, прогнатия, прогения, глубокий, открытый, перекрестный, а также на наличие/отсутствие очагов гиперемии, дефектов эпителия слизистой оболочки рта, наличие сетки Уикхема – рисунок, который образуют папулы при типичной форме КПЛ. При наличии эрозий и язв оценивали их размер, наличие налета на поверхности очага поражения, цвет и степень спаянности налета с подлежащими тканями, ригидность краев эрозии/язвы. Пальпаторно определяли консистенцию, однородность, наличие уплотнения и болезненности очага поражения. В процессе лечения фиксировали изменения перечисленных клинических показателей.

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

Системное лечение состояло в назначении иммуномодуляторов («Имудон»), препаратов, улучшающих функциональное состояние периферического кровотока («Вазотон»), седативных средств («Тенотен»).

Всем пациентам выполнена полная санация ротовой полости, устранены при наличии факторы, наносящие местную постоянную, хроническую травму слизистой оболочке, проведено рациональное протезирование с заменой (если имелись) конструкций из разнородных металлов.

После местного устранения травмирующих факторов лечение эрозивно-язвенной формы КПЛ проводили по следующей схеме:

1. Аппликационное обезболивание (гель «Лидоксор»).
2. Аппликации протеолитических ферментов (0,1%-ный раствор трипсина).
3. Обработка антисептиками (0,05%-ный раствор хлоргексидина).

4. Аппликации кератопластиками (масляный раствор витамина А), мазевые повязки (Целестодерм и Солкосерил 1:1 по 30 минут).

5. Фиксация лекарственного вещества пленкой «КП-Пласт».

Входящие в лечение компоненты оказывают комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболеваний. Масляный раствор витамина А при местном применении стимулирует процессы эпителизации, при приеме внутрь способствует нормализации состояния эпителия. Раствор токоферола ацетата является антиоксидантом, способствует синтезу белка, пролиферации клеток и ускорению репаративных процессов, а также улучшает нервно-трофические процессы. Целестодерм оказывает противовоспалительное и противозудное действие. Солкосерил улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, особенно при нервно-трофических поражениях, а также оказывает ангиопротективное действие.

Пациентам II и IV групп эрозии обрабатывались по традиционной схеме, различие составляло в 4 пункте.

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

В группах, где проводилась PRP – терапия, тромбоцитарную аутоплазму готовили из собственной крови пациента с последующим центрифугированием и вводили готовую массу в зону пораженного участка (инъекционно).

Забор крови проводился из локтевой вены с использованием жгута, иглы бабочки или периферического венозного катетера (размера 19-23 G), переходника держателя для пробирок. Забор крови осуществлялся в объеме 9 - 18 мл в зависимости от клинической ситуации в полости рта, обширности поражений патологических элементов. После заполнения кровью пробирки устанавливались в центрифугу 80-2S (КНР). Параметры центрифугирования 3500 оборотов в минуту в течение 5 минут.

Лечение проводилось курсами. Один курс состоял из 3 процедур (по 1 - 2 пробирки за посещение) с интервалом 7 дней. Полученная тромбоцитарная аутоплазма ($3,5 \pm 0,5$ мл с одной пробирки) вводилась инъекционно со всех сторон очага поражения в объеме 0,5 - 1 мл с каждой стороны эрозивно-язвенной области (рис.2.1.1.1).



Рисунок 2.1.1.1 Проведение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в полости рта у больных КПЛ.

После выполнения процедуры пациенту были даны рекомендации воздержаться от приема пищи в течение 2 часов.

С помощью шкалы полуколичественной оценки изучали структурные изменения слизистой полости рта (таб.2.1.1.2, 2.1.1.3) .

Таблица 2.1.1.2

Полуколичественная оценка макроскопической картины областей поражения КПЛ

Признак	отсутствие признака	умеренные изменения	выраженные изменения
Отек	-	+	++
Гиперемия	-	+	++
Кровоточивость	-	при зондировании	спонтанная

Таблица 2.1.1.3.

Полуколичественная оценка макроскопической картины поверхности эрозивно-язвенных дефектов слизистой полости рта при КПЛ

Признак	отсутствие признака	умеренные изменения	выраженные изменения
Фибриновый налет	-	легко снимается	трудно снимается
Грануляционная ткань	-	при зондировании	спонтанная
Некротические изменения	-	+ присутствуют	
Десквамация	-	+ присутствуют	

Для оценки сроков исчезновения боли использовался показатель индекса боли (ПИБ) по шкале Хоссли — Бергмана. Оценка производилась в баллах от 0 до 4 до и после лечения: боли нет — 0 баллов, слабая боль — 1 балл, умеренная боль — 2 балла, сильная боль — 3 балла, нестерпимая — 4 балла.

Для объективной оценки эффективности различных способов лечения и применяемых лекарственных средств в динамике, определялась площадь эрозий и

изъязвлений слизистой оболочки рта (патент РФ на полезную модель №166417 от 28.04.2016).

Площадь эрозивно-язвенных поражений определялась по формуле, разработанной Белорусским государственным медицинским университетом, авторы Дедова Л. Н., Федорова И. Н., 2005, с помощью разработанного нами устройства для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта (патент РФ на полезную модель №166417 от 07.11.2016 авторы Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Поройский С. В., Федотова Ю. М.).

Особенностью устройства для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта является то, что вместо зеркала в оправе находится прозрачная пластинка с нанесенной на нее градуированной сеткой, позволяющей определять линейные размеры и площадь пораженного участка слизистой оболочки полости рта.

Устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта состоит из ручки 1, державки 2 с оправой 3 и прозрачной пластинки 4 с нанесенной на нее градуированной сеткой 5.

Устройство работает следующим образом:

Находящаяся в оправе 3 прозрачная пластинка 4 с нанесенной на нее градуированной сеткой 5 вносится в полость рта и прикладывается к очагу поражения на слизистой оболочке полости рта, после чего благодаря градуированной сетке 5 проводится замер линейных размеров площади либо диаметра очага поражения (рис.2.1.1.2).

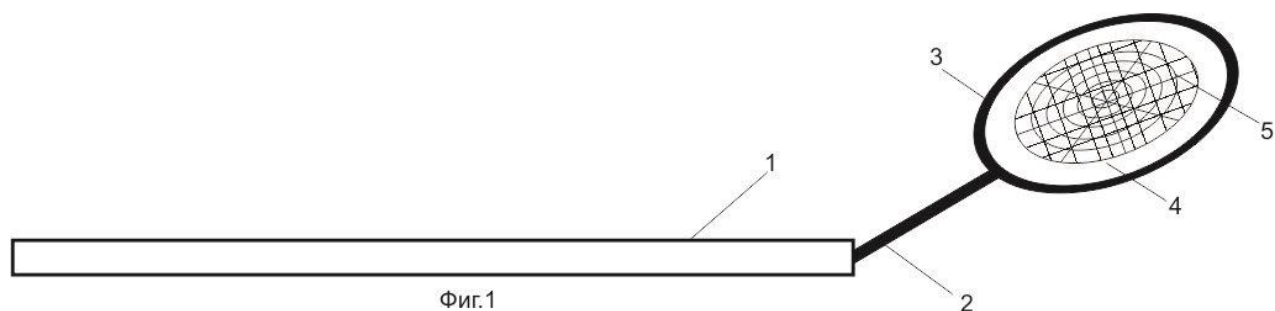


Рисунок 2.1.1.2. Устройство для определения размеров пораженной поверхности в полости рта.

В устройстве выделяют 4 основных линии, остальные – для точности подсчета. Определение размеров поражений выполнялось с применением методики автором Дедовой Л. Н., Федоровой И. Н., 2005.:

1. Поверхность эрозии или язвенного поражения слизистой оболочки рта окрашивали 1% водным раствором метиленового синего с использованием ватного шарика.

2. С помощью устройства проводят осмотр эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта.

3. По данным шкалы, представляющей собой 4 основные градуированные линии, пересекающиеся в центре, определяют величины 4 диаметров по 8 направлениям в единицах шкалы до границы окрашенного эрозивно-язвенного поражения.

4. Рассчитывают площадь эрозивно-язвенного поражения с помощью специально выведенной формулы:

$$S = 0,05 \times (\Sigma d)^2,$$

где 0,05 — постоянный коэффициент;

Σd — сумма величин 4 диаметров до краев окрашенной раневой поверхности.

5. Вычисление процентного соотношения измеренной площади к стандартной площади используемой лупы (314 мм²).

В зависимости от полученного размера площади эрозивно - язвенного поражения, выраженного в процентах по отношению к стандартной площади лупы, выделяются следующие категории:

- I — площадь до 10% (до 30 мм²);
- II — площадь 11–25% (31–80 мм²);
- III — площадь свыше 25% (свыше 80 мм²).

6. Определение индекса регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР), который базируется на данных о площади эрозивно- язвенного поражения до лечения и в последующей динамике и зависит от длительности лечения (выражается в процентах).

$$\text{ИРСОР} = \frac{S_o - S_t}{S_o \times t} \times 100\%$$

где S_o — площадь эрозивно-язвенного поражения до начала лечения;

S_t — площадь эрозивно-язвенного поражения в день определения;

t — длительность лечения (сутки).

На основе показателей индекса может быть проведена следующая оценка интенсивности регенерации слизистой оболочки рта (Дедова Л.Н., Федорова И.Н., 2005):

- ИРСОР = 0–10% — I степень регенерации слизистой оболочки рта;
- ИРСОР = 11–25% — II степень регенерации слизистой оболочки рта;
- ИРСОР = 26–50% — III степень регенерации слизистой оболочки рта;
- ИРСОР > 50% — IV степень регенерации слизистой оболочки рта.

Площадь очага поражения измеряли перед началом лечения и на 3, 7 и 14 сутки с начала лечения заболевания (с момента назначения фармакотерапевтических препаратов).

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

цилиндрический корпус с канюлей, в котором размещен поршень со штоком, а канюля выполнена в виде тела вращения конусообразной формы с переменным внутренним диаметром, расширяющимся от периферии к корпусу с внутренней винтовой нарезкой, отличающийся тем, что канюля с иглой выполнены как одно целое, причем, на внутренней поверхности иглы выполнены винтообразные канавки, кривизна которых имеет одинаковое направление вращения винтовой линии с кривизной внутренней винтовой нарезки канюли.

В отдаленные сроки лечения учитывалось количество рецидивов заболевания, их частота, длительность течения, сроки ремиссии и обострения, процесс трансформации клинических форм в менее тяжелые.

2.1.2. Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование

Для изучения нарушений микроциркуляции последнее время применялась лазерная доплеровская флоуметрия, которая позволяет оперативно оценить тканевой кровоток в полости рта и провести его мониторинг на этапах лечения. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока является одним из наиболее распространенных методов в медицине в связи с неинвазивностью и безвредностью проведения исследований у человека. Метод позволяет получить максимальную информацию о нарушениях регуляторных механизмов кровотока в микроциркуляторном русле, которые подлежат коррекции. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики, метод ЛДФ имеет неоспоримое преимущество перед другими методами исследования микроциркуляции, так как позволяет оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком при терапии различными медикаментозными средствами.

ЛДФ – метрию пациентов проводили в стоматологическом кресле, в положении сидя. Для регистрации кровотока в слизистой оболочке применялся отечественный прибор ЛАКК-ОП, лазерный анализатор капиллярного кровотока,

серийно изготавливаемый научно-производственным предприятием «ЛАЗМА» (рис.2.1.2.1).



Рисунок 2.1.2.1. Наглядный вид аппарата ЛАКК - ОП

Исследование проводилось при стандартной температуре в помещении – около 24°C , диагностика проводилась в одинаковое время суток. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии. Перед исследованиями пациент не принимал пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции, не курил. К факторам variability показателей микроциркуляции относятся: возраст, пол (менструальный цикл), раса (содержание меланина в коже), анатомическое положение датчика, положение тела, дневная и сезонная температура, физическая активность и психо-эмоциональное напряжение, прием воды и пищи, температура тела. Процедура регистрации кровотока слизистой оболочки исследуемой ткани заключалась в следующем. Пациент находился в положении сидя в стоматологическом кресле (угол наклона спины $90-100^{\circ}$), голова фиксирована на подголовнике при

горизонтальном расположении трагеорбитальной линии. Датчик прибора устанавливался на исследуемом участке СОПР. Исследовался кровоток не только в очаге непосредственного воспаления, но и в клинически неизменной слизистой оболочке симметричных областей.

Необходимые факторы обследования: отсутствие какого-либо воздействия на твердые ткани зубов, слизистую оболочку рта и десны (чистка зубов, прием жесткой пищи, использование жевательной резинки и т.д.) и психоэмоциональной нагрузки не менее чем за 1 час до обследования. Перед регистрацией записи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) необходимо измерить артериальное давление, которое может изменять достоверность полученных результатов.

После регистрации ЛДФ-грамм на монитор выводились показатели амплитуд сигнала на выходе прибора: величина среднего потока перфузии крови – M в интервале времени регистрации, (измеряется в перфузионных единицах (пф.ед)), параметр σ («флакс») - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови M , имеет размерность в перфузионных единицах и интегральный показатель вариаций – K_v данного процесса, расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции (вычисляется в процентах, %) (рис.2.1.2.2).

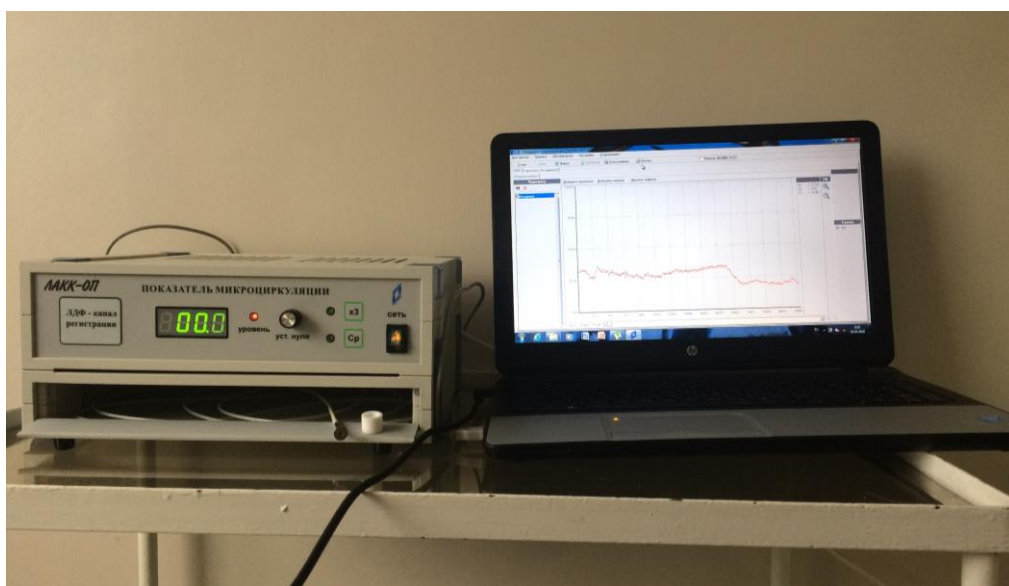


Рисунок 2.1.2.2 Отображение выходного сигнала на монитор персонального компьютера.

Увеличение величины K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции, так как увеличение этого коэффициента связано с повышением σ в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля при практически не изменяющейся величине M . Увеличение амплитуд сердечного и иногда дыхательного ритмов сопровождается повышением параметра средней перфузии M и при нормировке σ / M влияние изменений последних ритмов нивелируется.

Расчетные параметры M , σ и K_v дают общую оценку состояния микроциркуляции крови. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла был проведен на втором этапе обработки ЛДФ-грамм базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови. На втором этапе проводили амплитудно-частотный анализ (АЧС) колебаний перфузии. По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах возможно оценивать состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии (Крупаткина А. И., Сидорова В. В., 2005; Бархатов И. В., 2014).

Характерный вид ЛДФ-граммы, структура колебательных фрагментов изменения перфузии представляют собой сложную кривую для математической обработки с целью определения амплитудно-частотного спектра осцилляций кровотока (рис.2.1.2.3).

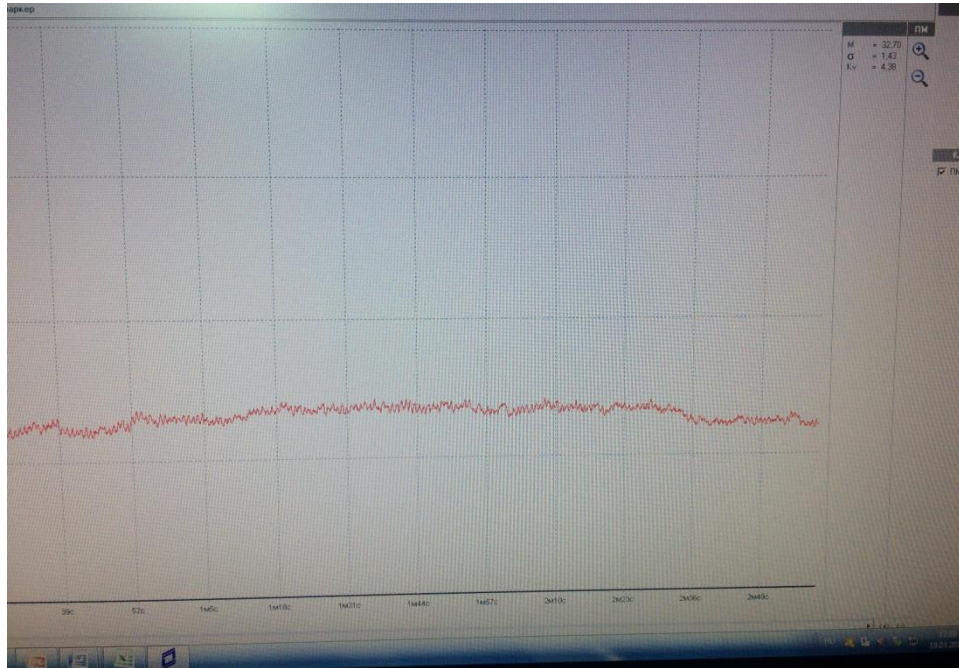


Рисунок 2.1.2.3. Характерный вид ЛДФ – граммы.

В настоящее время применяются три алгоритма вычисления АЧС: быстрое преобразование Фурье (БПФ), набор математических узкополосных фильтров Butterworth и Вейвлет-преобразование.

В данном исследовании методом Вейвлет – преобразования проводили амплитудно-частотный анализ у здоровых людей (контрольная группа) и соответственно в группах сравнений. Определяли значения ритмов колебаний кровотока в микроциркуляторном русле по следующим показателям - VLF, LF_H, LF_M, HF, CF. В основе Вейвлет-преобразования лежит почленное перемножение массива данных ЛДФ-граммы на массив, содержащий вейвлеты (волны) для разных частот. Наиболее значимым при Вейвлет-анализе ЛДФ-грамм является возможность оценить влияние миогенных и нейрогенных компонентов тонуса микрососудов. Показатель шунтирования (ПШ) определяется соотношением МТ к НТ. Чем выше амплитуда нейрогенных колебаний и меньше амплитуда миогенных колебаний, тем значения ПШ больше и наоборот. Данная формула применена в физиологических условиях, когда доминирующими колебаниями потока крови в артериолах являются волны колебаний нейрогенного диапазона. Если при анализе ЛДФ – граммы превалирует амплитуда эндотелиальных

колебаний, то показатель шунтирования определяется соотношением амплитуды эндотелиальных флаксмоций к миогенным (Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б., 2012).

Существует два фактора контроля микроциркуляции – активный и пассивный. Активные факторы, это те факторы, которые напрямую оказывают влияние на микроциркуляторную систему. К ним относятся эндотелиальные – VLF – колебания, миогенные – LFm и нейрогенные LFh – колебания. Факторы, вызывающие колебания капиллярного кровотока вне микроциркуляторной системы, относятся к пассивным (амплитуды дыхательной и пульсовой волны).

Амплитуда пульсовой волны (CF), приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, является параметром, который изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов. Очевидно, что при снижении указанного сосудистого тонуса, увеличивается объем притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, модулированной пульсовой волной.

Дыхательная волна (HF) обусловлена динамикой венозного давления при легочной механической активности. Увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение микроциркуляторного давления. Ухудшение оттока крови из микроциркуляторного русла может сопровождаться увеличением объема крови в веноулярном звене. Это обстоятельство приводит к росту амплитуды дыхательной волны в ЛДФ – грамме.

Пассивные факторы вызывают продольные колебания кровотока, отражающие периодические изменения объема крови. Поперечные колебания, обусловленные вазоконстрикцией и вазодилатацией мышц сосудов, обусловлены работой активных факторов системы микроциркуляции.

С помощью флаксмоций миогенных колебаний (LFm) предоставляется возможность оценить состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло.

С помощью нейрогенных колебаний (LF_n) возможно оценивать периферическое сопротивление артериол; увеличение амплитуд нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и возможности усиления кровотока по артериоло – венулярному шунту при повышении миогенного тонуса.

Колебания вблизи 0,01 Гц – более медленные по сравнению с частотой нейрогенных и миогенных колебаний, обусловлены функционированием эндотелия (выбросом вазодилататора NO, который ответственен за сокращение миоцитов с частотой около 0,01 Гц). В микроциркуляторном русле частотный диапазон секреторной активности эндотелия и синтеза NO совпадают, что свидетельствует о наличии функциональной связи между данной амплитудой и показателями синтеза оксида азота (Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Древетняк Н. А., 2013). Диагностическое значение эндотелиальных колебаний (VLF) заключается в оценке эндотелиальной дисфункции по относительному изменению амплитуд колебаний вблизи 0,01 Гц.

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

2.1.3. Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, включало определение в смешанной слюне пациентов, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов до лечения и при динамическом наблюдении на фоне терапии различными лекарственными препаратами.

Содержание цитокинов TNF α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, IFN α , IL – 4 и иммуноглобулинов sIgA, IgG, IgM в слюне больных определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск). Забор нестимулированной смешанной слюны был

проведен у больных по общепринятой стандартной методике. Образцы слюны больных собирали в первой половине дня. Перед забором слюны пациентам запрещался прием пищи, курени. Непосредственно перед процедурой осуществлялось прополоскание рта. Образцы слюны были собраны в 1,5 мл микропробирки «Эппендорф» и немедленно заморожены при температуре -20°C до использования.

С помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) в смешанной слюне больных КПЛ проводилось определение количественного содержания медиаторов иммунитета с провоспалительным - интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферон-альфа (IFN- α) и противовоспалительным действием — интерлейкин-4 (IL-4) с использованием стандартных наборов в соответствии с инструкциями производителя (рис. 2.1.3.1.).

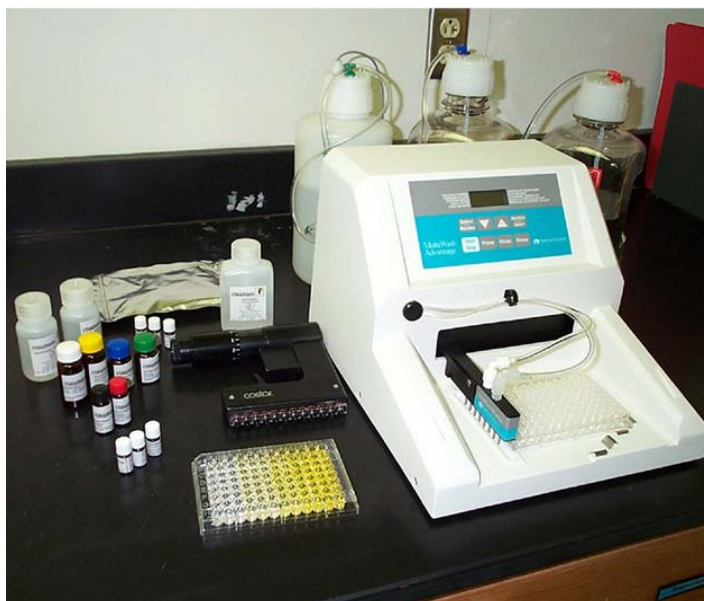


Рисунок 2.1.3.1. ИФА - анализатор

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

2.2. Экспериментальные исследования *in vivo*

2.2.1. Формирование экспериментальных групп

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

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

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

Фиксированным на операционном столе животным проводили ультразвуковую чистку зубов, удаление зубных отложений ручным способом, медикаментозную обработку слизистой полости рта антисептическим раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с целью устранения бактериального фактора, способного повлиять на ход эксперимента.

Экспериментальное моделирование патологического процесса проводили посредством создания дефектов слизистой оболочки полости рта на верхней и нижней челюстях справа и слева в области 1 премоляра в преддверии полости рта. Четыре раневых дефекта размером 1х1 см. выполнялись в пределах слизистой оболочки (рис.2.2.1.1.).



Рисунок 2.2.1.1. Моделирование патологического процесса.

Операцию проводили под внутривенным наркозом золетиллом. Дефект наносили с помощью скальпеля, пинцета (рис.2.2.1.2).



Рисунок 2.2.1.2. Дефект 1х1 см в полости рта справа

Для исключения влияния на конечный результат эксперимента дополнительных факторов, связанных с индивидуальными физиологическими особенностями, исследование опытных способов местного лечения осуществлялось в пределах одного организма.

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

лекарственная композиция Тизоля с L – аргинином с использованием ранее описанной сэндвич-техники.

Тромбоцитарная плазма изготавливалась путем забора у лабораторных животных венозной крови объемом 7 мл с помощью шприца-бабочки в вакуумную пробирку. Пробирка устанавливалась в центрифугу 80-2S (КНР), режим центрифугирования – 3500 об/мин. в течение 5 минут. Данная процедура позволяла получить тромбоцитарную аутоплазму в объеме 3,5 мл.

В последующем проводилась терапия раневого дефекта путем инъекционного введения тромбоцитарной аутоплазмы в поврежденную область (рис.2.2.1.3).



Рисунок 2.2.1.3. Инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в область раневого процесса.

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

2.2.2. Морфометрическое исследование раневого дефекта

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

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

2.2.3. Морфологическое исследование биоптатов раневых дефектов СОПР

Забор и гистологическое исследование биоптатов раневых дефектов СОПР проводили на 3, 7 и 14 сутки эксперимента. Об успешности проводимой терапии судили на основании количественных, полуколичественных данных и качественных критериев (набухание, полнокровие, кровоизлияние сосудов, наличие или отсутствие лимфоидно-клеточной инфильтрации, явлений акантоза). С помощью шкалы полуколичественной оценки («-» - отсутствие признака; «+» -

слабые; «++» - умеренные и «+++» - выраженные изменения) исследовали следующие показатели:

- выраженность воспаления;
- наличие отека;
- наличие некротических изменений;
- состояния сосудов.

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

В ходе проведения эксперимента были изготовлены биоптаты слизистой оболочки полости рта верхней и нижней челюстей справа и слева в зависимости от типа проводимой терапии с целью изучения динамики регенераторного потенциала. Животные были зафиксированы с помощью устройства для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости (патент №162527, от 10.06.2016. Авторы – Фирсова И. В., Поройский С. В., Македонова Ю. А., Кобелева Р. С., Кобелев Е. В.). Устройство для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из полости рта включает фиксирующую часть, вдоль осевой линии которой для животного выполнено углубление, которое позволяет ограничить его поле зрения. Для обеспечения плоскостной фиксации животного имеется многофункциональный фиксатор положения туловища. Он может быть выполнен в виде арки с отверстиями в зависимости от решаемых задач; в области конечностей по краям основания изготовлены фиксаторы с прижимами; неподвижно соединенные с основанием опорной части, состоящей из однородного материала. Устройство работает следующим образом.

Экспериментальное животное размещено в углубление 2 соответствующим образом в зависимости от запланированного эксперимента (укладывают на живот или спину), для обеспечения фиксации туловища животного используется арочный фиксатор положения туловища 11, верхняя и нижняя челюсти

закрепляются с помощью фиксатора для челюстей 10. Конечности животного с помощью мягкого шнура укладывают в углубления 7. Концы шнура наматывают на выступы 6, иммобилизуют боковыми фиксаторами конечностей 4, и фиксируют прижимами 5. Животное, вполне естественно, вначале пытается освободиться от крепления, но после нескольких попыток успокаивается и расслабляется, не испытывая дискомфорта. Перемещение животного ограничивается арочным фиксатором положения туловища 11. Оптимальный доступ к полости рта обеспечивается регулировочной системой, включающей винт для фиксации нижней и верхней челюстей 9; 10 – фиксатор для крепления челюстей. Фиксация верхней челюсти осуществляется за счет винта, расположенного на фиксаторе положения туловища, а нижней челюсти за счет регулировочного винта, расположенного на фиксирующей части 1. После того, как животное зафиксировали, мы имеем безопасный доступ к полости рта, где можно осуществлять все необходимые виды стоматологических вмешательств: терапевтические, хирургические, ортопедические (рис.2.2.3.1).

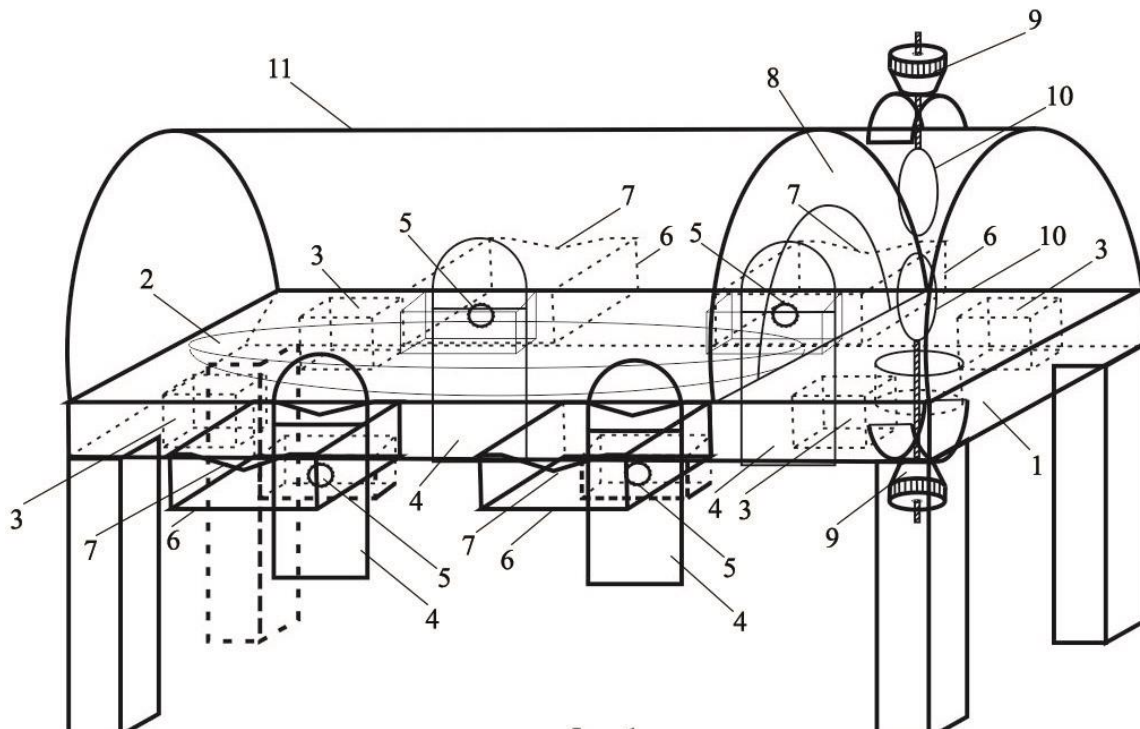


Рисунок 2.2.3.1. Устройство для фиксации животного.

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

2.3. Методы статистического анализа данных

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. 1. Ретроспективный анализ распространенности и эффективности лечения пациентов с красным плоским лишаем в стоматологических поликлиниках города Волгограда

Для реализации поставленной задачи был проведен анализ медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) в лечебно-профилактических учреждениях города Волгограда за период с 2011 по 2015 г.г. Проанализированы частота встречаемости красного плоского лишая в зависимости от пола и возраста больных, наличие сопутствующих патологий, длительности заболевания, эффективности проведения медикаментозной терапии, после какого проведенного лечения наступает улучшение или стабилизация.

Изучение медицинских карт стоматологического больного в стоматологических поликлиниках города Волгограда за период с 2011 по 2015 г.г. показало, что частота встречаемости КПЛ среди всех заболеваний слизистой оболочки полости рта составляет 29,4% (272 человека). Однако, ретроспективный анализ записей по журналу консультативного приема кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России выявил более высокую распространенность данной патологии – 44,5% (412 пациентов) из направленных 925 человек (рис.3.1.1.1).

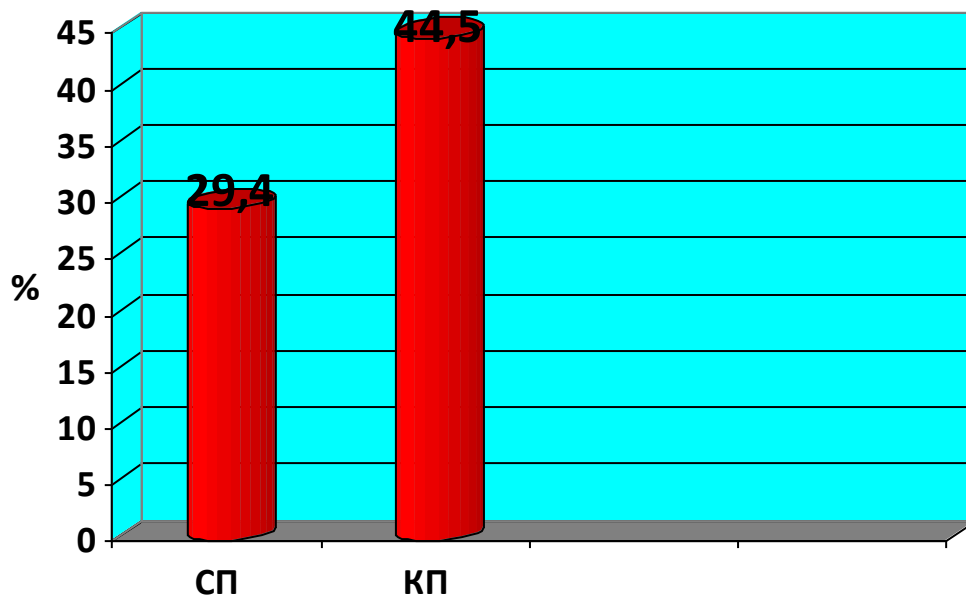


Рисунок 3.1.1.1 Принятые больные в стоматологических поликлиниках (СП) и на консультативном приеме (КП) кафедры терапевтической стоматологии

Из диаграммы видно, что на консультативном приеме диагностировано на 15,1% больше пациентов с красным плоским лишаем. По всей видимости, разница в данных свидетельствует о недостаточных знаниях врачей-стоматологов основных клинических проявлений КПЛ в полости рта и интерпретации дополнительных методов исследования.

Всего за пятилетний период за консультативной и лечебной помощью на кафедру терапевтической стоматологии ВолгГМУ обратилось 412 пациентов, из них женщины составили 324 (78,6%), мужчины – 88 (21,4%). Посещаемость пациентов также распределилась и по возрасту следующим образом: 40-45 лет – 18 (4,4%); 45-59 лет – 282 (68,4%) и 60 лет и старше – 112 (27,2%) (рис.3.1.1.2).

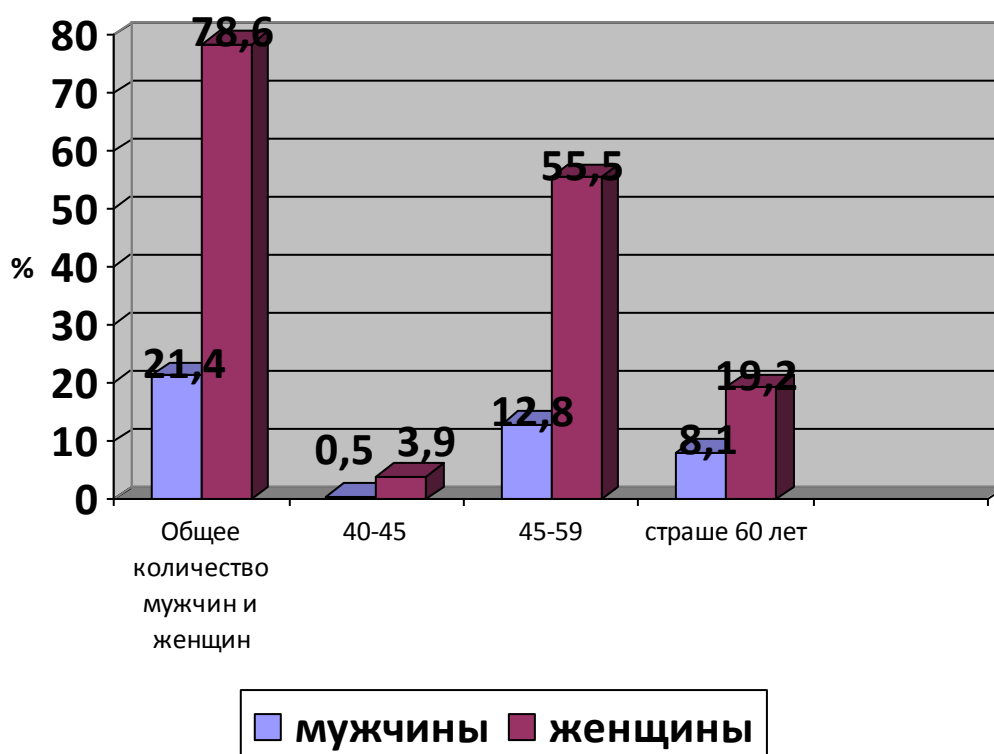


Рисунок 3.1.1.2. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Из данных диаграммы следует, что манифестация красного плоского лишая в полости рта главным образом отмечается в интервале от 45 до 59 лет.

Из всех обратившихся пациентов на консультативный прием в городе проживало 280 (68%) человек, приехали из области 132 (32%) человека.

У большинства пациентов (92,2%) на момент обследования имелись сопутствующие заболевания: сахарный диабет отмечен у 6,8% человек, заболевания сердечно-сосудистой системы в 33,9% случаев, аллергические реакции – 10,7%, заболевания дыхательной системы – 10,7%, желудочно-кишечного тракта – 32%, гинекологические заболевания – 3,88%, заболевания щитовидной железы – 9,7%, онкологические заболевания – 2,9%, заболевания кроветворной системы – 3,88% пациентов.

Профессиональные вредности при работе на производстве выявлены всего лишь у 24 (5,8%) человек.

Распределение пациентов по различным формам красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта за последние 5 лет представлено на диаграмме (рис.3.1.1.3).

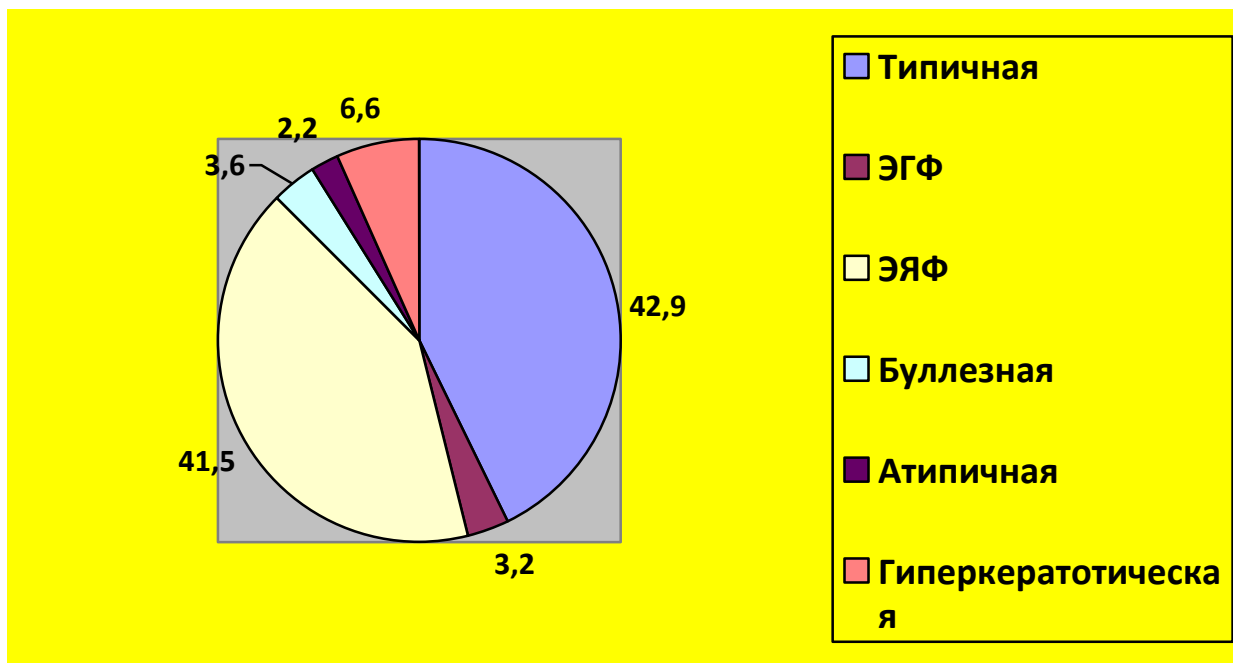


Рисунок 3.1.1.3. Распределение пациентов по клиническим формам КПЛ

Из диаграммы следует, что из всех форм КПЛ типичная составляет 42,9%, эрозивно-язвенная – 41,5%, гиперкератотическая – 6,6%, буллезная – 3,6%, экссудативно-гиперемическая – 3,2% и атипичная форма – 2,2%.

Распределение красного плоского лишая по формам заболевания соответственно возрасту представлено в таблице 3.1.1.1.

Таблица 3.1.1.1

Распределение пациентов с различными формами КПЛ по возрасту

Возраст, лет	Форма КПЛ					
	Типич- ная	ЭГФ	ЭЯФ	Бул- лезная	Гипер- кератотическая	Атипичная
40-45 лет	8	2	6	1	1	0
45-59 лет	121	7	131	12	9	2
Старше 60 лет	48	4	34	2	17	7

Из таблицы следует, что по распространенности преобладают типичная и эрозивно-язвенная формы КПЛ в возрастной категории 45-59 лет. Согласно данным анамнеза длительность заболевания до 1 месяца выявлена у 108 (26,2%) человек, от 1 месяца до полугода – у 76 (18,4%) пациентов, от полугода до 1года – у 56 (13,5%) человек, от года до 5 лет – у 140 (34,1%) пациентов, более 5 лет – у 32 (7,8%) больных.

Анализ эффективности традиционной схемы местного лечения больных красным плоским лишаем показал, что улучшение наступало в 47,5% (196 человек) случаях. В качестве базовых препаратов наиболее часто использовались иммуномодулятор «Имудон», аппликации солкосерила и целестодерма=1:1 в комплексе с физиотерапевтическим методом - транскраниальной электростимуляцией. В 8% случаев зафиксирована трансформация эрозивно-язвенной в типичную форму красного плоского лишая. В 44,5% случаев у пациентов отмечалась резистентность к проводимой терапии, которая проявлялась перманентным течением, частыми обострениями заболевания (от 2 до 5 раз в год) и нестабильной ремиссией.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что распространенность красного плоского лишая среди других заболеваний слизистой полости рта составляет 29,4%. При этом из всех форм КПЛ на долю эрозивно-язвенной формы приходится 41,5% в возрастной категории людей 45-59 лет. Низкая эффективность традиционной схемы местного лечения, высокая резистентность к проводимой терапии пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ обосновывает поиск новых методов и средств патогенетической направленности.

3.1.2. Клиническая характеристика пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта

Клиническое исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета в период с 2015 по 2017 гг., лабораторное и морфологическое исследование в этот же период выполнено в ГБУ Волгоградском медицинском научном центре (лаборатория моделирования патологии). Было обследовано 470 пациентов с заболеваниями слизистой полости рта в возрасте от 40 до 70 лет, обратившихся за консультацией и лечением патологии СОПР. Из общего числа пациентов с верифицированным диагнозом L43 «Красный плоский лишай» выявлено 356 человек, что свидетельствует о высокой распространенности вышеуказанной патологии – 75,7%; больных с эрозивно-язвенной формой было выявлено 120 человек, средний возраст которых составил $52 \pm 0,8$ лет. Также было проведено обследование 20 добровольцев того же возраста, практически здоровых людей, не страдающих заболеваниями СОПР, которые составили контрольную группу для изучения микроциркуляторных изменений в полости рта. Типичная форма красного плоского лишая выявлена у 118 человек, экссудативно-гиперемическая (ЭГФ) – 32 человека, эрозивно-язвенная (ЭЯФ) – 120 человек, буллезная – 66 человек, атипичная – 20 человек. Распределение пациентов по форме красного плоского лишая отражено в таблице 3.1.2.1.

Таблица 3.1.2.1

Распределение пациентов по клиническим формам

Клинические формы	Количество больных (N=356)	
	Абсолютное число, чел.	Относительное число, %
Типичная	118	33,1
ЭГФ	32	9,0
ЭЯФ	120	33,7
Буллезная	48	13,5
Гиперкератотическая	23	6,5
Атипичная	15	4,2

Каждая форма красного плоского лишая соответствовала клиническим признакам согласно классификации А.И. Рыбакова и Г.В. Банченко (1978).

Типичная форма характеризовалась чаще бессимптомным течением и выявлялась при случайном самостоятельном осмотре пациентом ротовой полости, достаточно редко больные отмечали ощущение дискомфорта, чувство жжения в ротовой полости. Патологические элементы на слизистой оболочке выглядели по типу серовато-белых папул, которые локализовались на невоспаленной, неповрежденной слизистой оболочке щек, переходных складок, губ, языке (рис.3.1.2.1).



Рисунок 3.1.2.1. Пациент М, 37 лет, типичная форма КПЛ на слизистой оболочке щеки.

В результате слияния папул образовалась сетка Уикхема, а также дуги или полосы (рис.3.1.2.2).



Рисунок 3.1.2.2. Пациент А., 43 года, слияние папул на слизистой оболочке щеки слева.

Патологические элементы, локализовавшиеся на красной кайме губ, в результате слияния элементов отмечались как полосовидные очаги или бляшки серовато-белого цвета с плотно сидящими мелкими чешуйками.

Экссудативно-гиперемическая форма сопровождалась болевыми ощущениями, невозможностью приема острой и горячей пищи, а также чувством «стянутости» или ощущением сухости полости рта, шероховатости слизистой оболочки. При ЭГФ КПЛ слизистая оболочка всегда была отечна, с признаками застойной гиперемии, на фоне которой имелись типичные папулы и бляшки с характерным рисунком, напоминающим «листья папоротника» (рис.3.1.2.3).

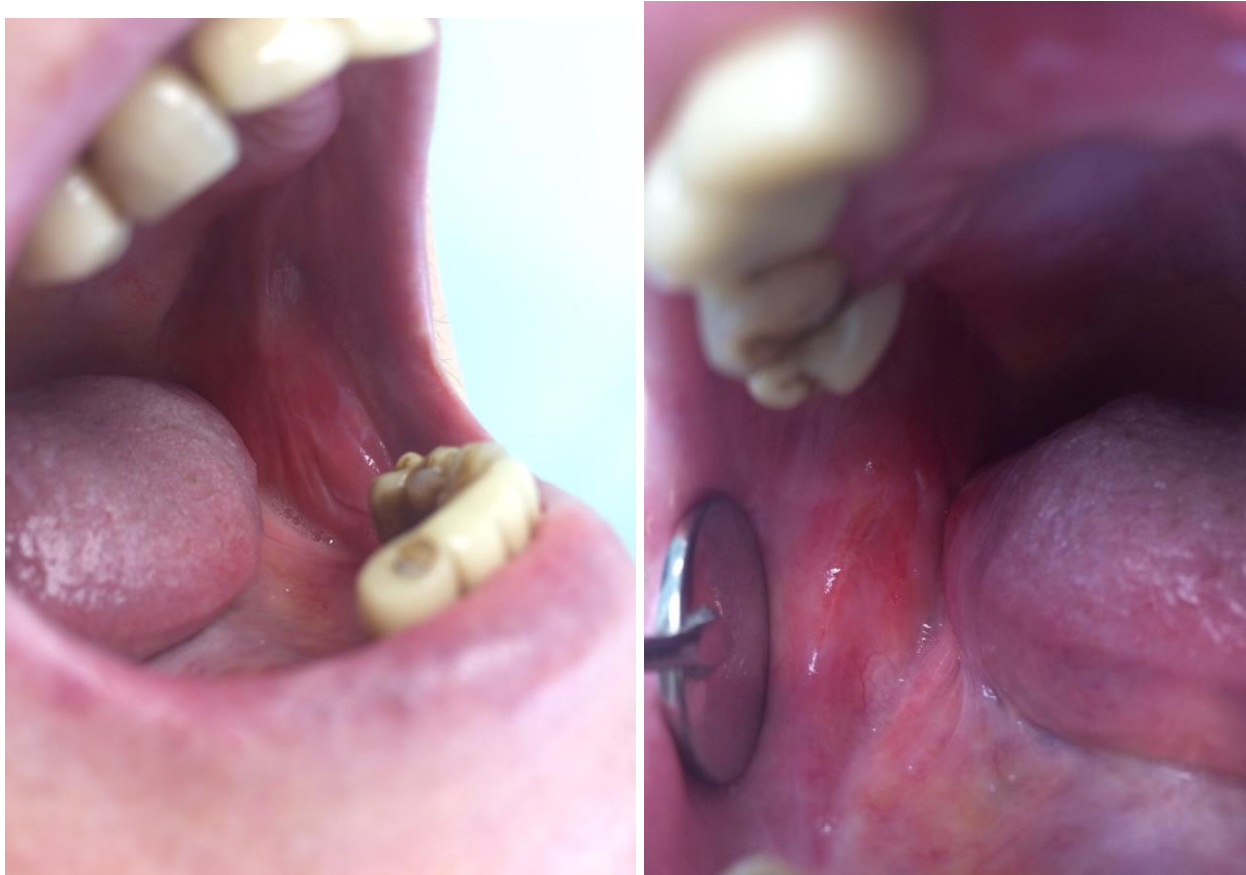


Рисунок 3.1.2.3. Пациент Р., 48 лет, экссудативно-гиперемическая форма КПЛ на слизистой оболочке щеки слева и справа.

ЭЯФ КПЛ характеризовалась островоспалительной реакцией с деструкцией ткани. Отек и гиперемия ткани были резко выражены. Пациенты отмечали жалобы преимущественно на значительную болезненность при приеме любой пищи, особенно раздражающей, острой и горячей пищи, на чувство жжения.

В полости рта пациентов на слизистой оболочке губ, щек, ретромолярном пространстве, языке отмечаются эрозивно-язвенные поражения, вокруг которых на гиперемированном и отечном основании располагаются в виде рисунка типичные для плоского лишая папулы. Эрозии имели неправильную форму и полигональные очертания, покрыты фибринозным налетом, после снятия которого располагались грануляции, кровоточащие при зондировании (рис.3.1.2.4).



Рисунок 3.1.2.4. Пациент Щ., 46 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ.

Эрозии были единичными, небольшими, малоболезненными или множественными и болезненными с вовлечением в процесс красной каймы губ.

Буллезная форма сопровождалась образованием плотных пузырей диаметром до 1,5 см с геморрагическим экссудатом. Наиболее частым местом локализации являлись дорзальная и боковая поверхности языка, слизистая мягкого нёба, нёбных дужек, иногда слизистая оболочка десны. Эрозии, которые возникали на месте вскрывшихся пузырей, имели полигональные очертания с фибринозным налетом (рис.3.1.2.5).



Рисунок 3.1.2.5 Пациентка У., 47 лет, буллезная форма КПЛ.

Максимум через двое суток пузыри вскрывались, оставляя после себя эрозии неправильной формы, покрытые фибринозной пленкой.

Гиперкератотическая форма характеризуется тем, что на фоне типичных для КПЛ высыпаний образуются сплошные очаги ороговения с четкими границами. Излюбленная локализация – дорсальная поверхность языка (рис.3.1.2.6).



Рисунок 3.1.2.6. Пациент А., 61 год, гиперкератотическая форма КПЛ на дорсальной поверхности языка.

Язык покрыт беловато-синей бляшкой, все сосочки покрыты гиперкератотическими массами. Жалобы пациентов – на наличие инородного тела.

При атипичной форме КПЛ элементы локализовались преимущественно на верхней губе и деснах в виде симметричных очагов застойной гиперемии. Ведущими жалобами у пациентов были чувство жжения, ссаждения, дискомфорта или болезненности при приеме раздражающей пищи.

Обследование пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, выявило высокую распространенность (33,7%) эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая в полости рта (табл. 3.1.2.2).

Таблица 3.1.2.2

Распределение пациентов по полу

Клиническая форма КПЛ	Количество больных (N=120)			
	Абсолютное число, чел.		Относительное число, %	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Эрозивно-язвенная форма	25	95	20,8	79,2

Пациенты, явившиеся на стоматологический прием, зачастую не сообщали врачу о наличии сопутствующих заболеваний, считая появление «болячек» в полости рта чисто стоматологической проблемой. Однако, достаточно часто люди имели сопутствующую патологию, такую как заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, системы дыхания. 43% больных в анамнезе отмечали заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и т.д. 38% составили пациенты с проявлениями красного плоского лишая на кожных покровах.

При опросе выясняли характер и давность заболевания, частоту обострений, характер проводимой ранее терапии, частоту обращений к стоматологу в год (табл. 3.1.2.3).

Таблица 3.1.2.3

Длительность заболевания и частота обострений ЭЯФ КПЛ

Показатель	Сроки
Длительность заболевания, (год)	1,5±0,83
Частота обострения, (кол- во/в год.)	4,9±0,8
Длительность ремиссии, (мес.)	2,46±0,7
Частота обращений к стоматологу, (раз/год)	1,7±0,8

У большинства опрошенных длительность заболевания составила в среднем от 1 до 3 лет, частота обострений заболевания составила в среднем от 4-х до 6 -ти раз в год. При этом ремиссия заболевания не превышала 3 месяцев. Следует отметить, что при достаточно частом обострении эрозивно-язвенных поражений, частота обращений за стоматологической помощью оставалась на низком уровне, в среднем это 1-3 раза в год.

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка эффективности лечения больных эрозивно-язвенной формой.

Было обследовано 356 пациентов с КПЛ в возрасте от 40 до 70 лет, обратившихся за консультацией и лечением патологии СОПР. В соответствии с критериями исключения/включения, в дальнейшем исследовании приняли участие 120 пациентов в возрастной категории 45-59 лет, средний возраст которых составил $52 \pm 0,8$ лет с верифицированным диагнозом L43.1 «Красный плоский лишай», эрозивно-язвенная форма. Больные методом простой рандомизации были распределены на 4 равные группы (по 30 человек), согласно проводимой терапии. В первой группе на фоне традиционного лечения пациентам в качестве местного лечения назначали аппликации адгезивных паст Целестодерма и Солкосерила в соотношении 1:1. Во второй группе в комплексном лечении применялись аппликации адгезивной композиции Тизоля с L-аргинином; в третьей группе - в схему включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы; в четвертой группе использовали комбинированный метод, заключающийся в комбинации лекарственной адгезивной композиции Тизоля с L – аргинином и инъекций тромбоцитарной аутоплазмы (PRP – терапия).

До лечения жалобы пациентов соответствовали основным клиническим проявлениям КПЛ (эрозивно-язвенная форма) в полости рта: значительная болезненность при приеме любой пищи, особенно раздражающей, чувство жжения, «стянутости» слизистой оболочки, что затрудняло прием пищи и поддерживало ощущение дискомфорта в полости рта. Индекс боли (ПИБ) по шкале Хоссли – Бергмана на момент первичного обследования составил, в среднем $3,1 \pm 0,1$ балла, что характеризовало сильную и нестерпимую боль.

Общее состояние больных характеризовалось слабостью, отсутствием аппетита, эмоциональной тревожностью. При осмотре кожных покровов поднижнечелюстные и шейные лимфатические узлы не пальпировались.

На слизистой оболочке щек, ретромолярном пространстве, языке отмечались экссудативно-гиперемические явления, на фоне которых наблюдалось

эрозирование слизистой полости рта. Эрозии сочетались с типичными папулезными высыпаниями, имели неправильную форму и полигональные очертания с фибринозным налетом, травмирование которых провоцировало кровотечение (рис. 3.2.1).



Рисунок 3.2.1. Пациент К., 49 лет, эрозивно-язвенные поражения при КПЛ

Диаметр эрозивно – язвенных поражений до лечения в среднем равнялся $1,4 \pm 0,06$ см. Площадь патологического участка на момент первичного осмотра составила $140,45 \text{ мм.}^2$ Процентное соотношение площади эрозивных поражений к стандартной площади используемой лупы составило 44,7%, что соответствует III категории.

У большинства обследуемых больных КПЛ 87 (72,5%) человек выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта ($\text{ИГ}=2,5$), наличие над- и поддесневого зубного камня, острые края зубов, некачественно изготовленные ортопедические конструкции, что приводило к дополнительной травме слизистой оболочки и усугубляло течение КПЛ. Практически все пациенты нуждались в санации и протезировании.

В процессе лечения во всех четырех группах были отмечены положительные изменения клинической картины. Однако, характер воспаления и сроки эпителизации эрозий в исследуемых группах пациентов достоверно различались.

3.2.1. Динамика клинической картины на фоне традиционного медикаментозного лечения

Спустя 3 дня от начала проведения терапии у больных I группы сохранялось чувство дискомфорта, ощущение «стянутости» слизистой оболочки, пациенты отмечали сильную боль, особенно при приеме пищи. В полости рта наблюдали отек, гиперемию слизистой оболочки, участки десквамации, эрозии, покрытые фибринозным налетом, после удаления которого обнажалась кровоточащая поверхность (рис.3.2.1.1.).



Рисунок 3.2.1.1. Пациент П., 53 года. Слизистая оболочка щеки на 3 день от начала лечения.

На 3 день показатель индекса боли составил $3,0 \pm 0,11$ баллов, что свидетельствовало о наличии сильной боли. Диаметр в среднем составил $1,25 \pm 0,07$ см. Площадь эрозивно-язвенного поражения – $115,2 \text{ мм.}^2$, что соответствует III категории – 36% от площади лупы.

На основании полученных данных проведена оценка интенсивности регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР).

$$\text{ИРСОР} = \frac{140,45 - 115,2}{140,45 \times 3} \times 100\% = 5,99\%$$

Интенсивность регенерации слизистой оболочки рта соответствовала I степени регенерации СОПР.

Через неделю на фоне медикаментозного лечения пациенты отмечали улучшение самочувствия, в полости рта умеренную болезненность (ПИБ составил $2,1 \pm 0,17$ баллов), в том числе и при приеме пищи, уменьшение ощущения «стянутости» и жжения.

В полости рта визуально отмечалось уменьшение признаков гиперемии, отека слизистой оболочки в зоне очага поражения.

Фибриновый налет сохранялся на поверхности эрозий и язв. Диаметр эрозивных поражений равнялся $0,82 \pm 0,06$ см. Площадь очага поражения $51,2 \text{ мм}^2$ – 16%, что соответствовало II категории от площади лупы и являлось достоверно ниже показателей до начала и на 3 день после лечения. ИРСОР составил 9,1% – I степень регенерации слизистой оболочки рта. На основании полученных результатов можно судить о положительной динамике эпителизации эрозивно-язвенных поражений, так как площадь очага поражения уменьшилась в два раза по сравнению с 3 днем лечения и, практически, в 3 раза аналогичного показателя до начала лечения.

На 10 день проводимой терапии у 12 (40%) человек исчезло чувство дискомфорта и «стянутости» слизистой полости рта, пациенты не отмечали болевые ощущения. У 18 (60%) человек сохранялась умеренная болезненность – $1,0 \pm 0,16$ балла. Наблюдалось очищение эрозивных поверхностей от некротического налета, визуально отмечалась небольшая отечность, гиперемия и кровоточивость, уменьшение площади и глубины очага поражения. Диаметр эрозий равнялся $0,67 \pm 0,04$ см. Площадь очага поражения – $28,8 \text{ мм}^2$. Процентное соотношение измеренной площади к площади лупы – 9%, что соответствовало I

категории (до 30 мм²). Индекс регенерации слизистой оболочки рта – 7,9% - I степень регенерации. Однако, полной эпителизации эрозий у данной группы пациентов выявлено не было.

Спустя 2 недели от начала лечения у 14 (46%) человек сохранялись незначительные болевые ощущения – $0,56 \pm 0,12$ балла. Пациенты практически не отмечали наличие чувства дискомфорта в полости рта, а также «стянутости», «шершаватости» слизистой оболочки. Диаметр эрозивных поражений – $0,62 \pm 0,03$ см, что свидетельствует о незначительном изменении по отношению к 10 дню. Была определена I степень регенерации СОПР.

Спустя 1 месяц 12 (40%) человек отмечали слабую болезненность – $0,4 \pm 0,09$ балла. Визуально определялось значительное уменьшение покраснения, отечности слизистой оболочки в патологической области. Диаметр эрозий равнялся $0,24 \pm 0,05$ см, что является достоверно ниже по сравнению с показателем до начала лечения и на всех сроках наблюдения. Площадь очага поражения составила – 3,2 мм². ИРСОР – 3,3%, что соответствует I степени регенерации очага поражения. В 60% случаев отсутствовали какие-либо жалобы, эрозии полностью эпителизировались, а на слизистой оболочке наблюдалась типичная картина КПЛ.

Спустя 3 месяца наблюдения сохранялась положительная динамика. У 9 (30%) человек были выявлены слабые болевые ощущения, ПИБ = $0,3 \pm 0,085$ балла. Слизистая оболочка слегка гиперемирована, отмечалась I степень регенерации патологического очага (рис.3.2.1.2).



Рисунок 3.2.1.2. Пациент П., 53 года. Слизистая оболочка щеки спустя 3 месяца от начала лечения.

В 21 случае (70%) отмечалась полная эпителизация эрозий.

Через 6 месяцев от начала лечения у 23 (76%) человек выявлено обострение данного заболевания, но площадь и диаметр эрозий СОПР были значительно меньше, чем на момент первичного осмотра и соответствовали показателям, полученным на 7 день лечения (рис.3.2.1.3).



Рисунок 3.2.1.3. Пациент П., слизистая оболочка щеки спустя 6 месяцев.

Значение ПИБ ($1,56 \pm 0,19$ баллов) также оставался достоверно ниже аналогичного показателя до начала лечения ($3,1 \pm 0,1$ балла) ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном, но кратковременном эффекте лечения. Им был назначен повторный курс местной терапии. У 7 (24%) человек эрозивно-язвенная форма перешла в типичную, клинически более легкую стадию.

Спустя 9 и 12 месяцев 8 (26,6%) и 6 (20%) человек, соответственно, отмечали слабую боль при приеме раздражающей пищи. ПИБ – $0,3 \pm 0,11$ балла. Диаметр патологического очага в среднем составил $0,25 \pm 0,08$ см. и $0,19 \pm 0,07$ см. Площадь эрозивно-язвенного поражения соответствовала I категории. ИРСОР – I степени регенерации слизистой оболочки. Во всех остальных случаях эрозии полностью эпителизировались, визуальное гиперемия и отечность не определялись, папулезный рисунок приобретал бледновато-серый цвет. У 3 (10%) человек спустя 12 месяцев наблюдался переход в типичную форму заболевания.

Эрозивно-язвенные поражения полностью эпителизировались, и на слизистой оболочке оставался лишь папулезный рисунок в виде сетки Уикхема.

Таким образом, в течение года зафиксированы случаи обострения, длительность ремиссии в I группе в среднем составила $4,0 \pm 0,1$ месяц.

3.2.2. Динамика клинической картины при лечении лекарственной композицией

Тизоля с L - аргинином

Для лечения эрозивно-язвенных поражений во II группе пациентов использовали лекарственную композицию Тизоля с L- аргинином (рац.предложение ВолгГМУ №10 от 07.04.2017). Введение лекарственного средства в полость рта проводилось с помощью специально разработанного шприца с соблюдением правил асептики и антисептики (патент № 166418 от 07.11.2016). На фоне традиционной терапии пациентов с КПЛ проводили аппликации адгезивной композиции Тизоля с L-аргинином на эрозии по разработанной нами методике, описанной в разделе «Материалы и методы» ("Сэндвич-техника"). Для пролонгированного лечебного эффекта и поддержания необходимой концентрации лекарственного вещества в очаге поражения лекарственная композиция фиксировалась пленкой «КП – Пласт».

На 3 день обследования и лечения во II группе пациенты предъявляли жалобы на умеренную боль, в большей степени при употреблении горячей пищи, у 17 (56%) человек отмечалась слабость, головная боль (преимущественно у женщин). 27 (90%) человек жаловались на чувство «стянутости» слизистой оболочки, ощущение дискомфорта в полости рта. ПИБ по шкале Хоссли – Бергмана равнялся $2,13 \pm 0,1$ балла. При визуальном осмотре выявили уменьшение отека, гиперемии, кровоточивости, некротических изменений. Диаметр эрозивно-язвенного поражения составил $0,99 \pm 0,04$ см. Этот показатель является достоверно ниже показателя до лечения ($1,4 \pm 0,06$ см) ($p < 0,05$). Площадь патологического участка – 80 мм.^2 – 25% от площади лупы. Площадь эрозивно-язвенного поражения по отношению к площади лупы соответствует верхней границе II категории и нижней границе III категории (II – площадь 11-25% ($31-80 \text{ мм}^2$); III –

площадь свыше 25% (свыше 80 мм²). При вычислении ИРСОР мы выявили четкое соответствие данного показателя II степени регенерации слизистой оболочки (14,5%), что свидетельствовало начальной стадии регенерации эпителия (рис. 3.2.2.1.).



Рисунок 3.2.2.1. Пациент Ш., слизистая оболочка щеки на 3 день лечения.

Спустя 7 дней от начала лечения субъективные ощущения пациентов практически не изменились. Различие состояло только в характере боли. Больные отмечали слабую болезненность при приеме пищи, ПИБ составил $0,8 \pm 0,1$ балла. Объективный осмотр также не выявил существенных отличий, сохранялись явления отека, гиперемии СОПР в местах поражения, фибринозный налет, после удаления которого обнажалась кровоточащая поверхность. Диаметр эрозивно-язвенных поражений в среднем составил $0,58 \pm 0,03$ см., в сравнении с

аналогичным показателем до лечения и на 3 день после лечения ($1,4 \pm 0,06$ см. и $0,99 \pm 0,04$ см, соответственно), что свидетельствует о статистически достоверной разнице значений ($p < 0,05$). Площадь поражений составила – $28,8 \text{ мм}^2$, что соответствовало I категории по отношению к стандартной площади лупы. ИРСОР – 11% - II степень регенерации. Таким образом, показатели свидетельствовали о положительной динамике эпителизации раневого процесса.

На 10 день лечения и наблюдения 9 (30%) больных предъявляли жалобы на слабую боль при разговоре и приеме пищи. У остальных 21 (70%) пациентов субъективные ощущения отсутствовали. При объективном осмотре у 30% человек сохранялись отек, гиперемия. Но наблюдается «очищение» эрозивно-язвенных поражений от фибринозного налета, образование и созревание грануляционной ткани, что свидетельствует о наступлении фазы регенерации (репарации). ИРСОР соответствовал I степени регенерации слизистой оболочки – 8,5%. ПИБ составил $0,3 \pm 0,08$ балла. Диаметр патологического участка существенно не изменился по отношению к 7 дню осмотра и оставался в границах $0,54 \pm 0,02$ см, но произошло достоверное снижение этого показателя по сравнению с исходным его значением в 2,8 раза. Площадь поражений составила 20 мм^2 . Таким образом, в данной группе пациентов значение площади эрозий СОПР по сравнению с исходным уменьшился в 7 раз (20 мм^2 и $140,45 \text{ мм}^2$ соответственно). У остальных 70% пациентов в полости рта эрозии эпителизовались, определялись только типичные папулезные образования, характерные для КПЛ слизистой оболочки.

Через 14 дней с начала лечения больные не предъявляли жалобы, отсутствовали субъективные ощущения, пациенты себя чувствовали практически здоровыми (рис.3.2.2.2).



Рисунок 3.2.2.2. Пациент Ш., спустя 14 дней от начала медикаментозного лечения.

При объективном осмотре отмечалась полная эпителизация эрозий, практически, у всех пациентов. У 4 (13%) человек имелись единичные очаги поражения в стадии эпителизации, диаметр поражений в среднем составил $0,47 \pm 0,02$ см. Площадь поражения – $12,8 \text{ мм}^2$, ИРСОР соответствует регенерации I степени.

В период наблюдения 1 и 3 месяца результаты обследования были практически идентичны. Так, 7 (23%) и 5 (16%) человек соответственно отмечали слабые болевые ощущения. В полости рта визуально определялась незначительная гиперемия и отечность слизистой оболочки. Диаметр эрозивных поражений в среднем составил $0,07 \pm 0,03$ см и $0,1 \pm 0,04$ см, соответственно.

Площадь поражения соответствовала I категории, отмечалась I степень регенерации слизистой полости рта (рис.3.2.2.2).

Спустя 6 месяцев от начала лечения у 18 (60%) человек отмечалось обострение заболевания. Пациенты предъявляли жалобы на чувство «стянутости», ощущение жжения, боль при разговоре и приеме пищи, кровоточивость при приеме пищи, болезненность при чистке зубов, особенно в ретромолярной области. Индекс боли составил $1,33 \pm 0,2$ балла, что является достоверно выше по отношению к аналогичному показателю, полученному на ранних сроках (табл.3.2.2.1).

Таблица 3.2.2.1

Динамика изменения ПИБ согласно срокам наблюдений, баллы

Сроки лечения	ПИБ, баллы
До лечения	$3,07 \pm 0,1^*$
3 день	$2,13 \pm 0,1^*$
7 день	$0,8 \pm 0,1^*$
10 день	$0,3 \pm 0,08^*$
14 день	0^*
1 месяц	$0,23 \pm 0,07^*$
3 месяца	$0,16 \pm 0,07^*$
6 месяцев	$1,33 \pm 0,2^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$.

Объективно в полости рта определяются эрозии неправильной формы и различной протяженности, покрытые фибринозным налетом, после очищения которого зияет дно язвы, заполненное некротическим налетом, остатками слущенного эпителия. Границы патологического участка неровные, болезненны при пальпации, вокруг язвы умеренный инфильтрат. Диаметр эрозивно-язвенных поражений составил $0,51 \pm 0,07$ см. Площадь участков поражения – $22,05 \text{ мм}^2$, что соответствует II категории, ИРСОР – I степень регенерации слизистой оболочки (рис.3.2.2.3).

У остальных 12 (40%) человек эрозивно-язвенные поражения отсутствовали.

Отдаленные результаты лечения и наблюдения 9 и 12 месяцев были практически идентичны. Обострения выявлено не было. 8 (26,6%) и 7 (23,3%) человек предъявляли жалобы на слабую болезненность при чистке зубов, особенно в ретромолярной области. У больных обеих групп отмечается достоверное уменьшение площади очага поражения и составило $3,2 \text{ мм}^2$, т.е. произошло снижение этого показателя по сравнению с исходным его значением и с ближайшими сроками наблюдения. Индекс регенерации слизистой оболочки рта соответствует I степени. Динамика эпителизации эрозивно – язвенных поражений отражена в таблице 3.2.2.2.

Таблица 3.2.2.2

Динамика изменения диаметра эрозивно – язвенных поражений по срокам наблюдения, см

Сроки лечения	Диаметр эрозий
До лечения	$1,4 \pm 0,06^*$
3 день	$0,99 \pm 0,04^*$
7 день	$0,58 \pm 0,03^*$
10 день	$0,54 \pm 0,02^*$
14 день	$0,47 \pm 0,02^*$
1 месяц	$0,07 \pm 0,03^*$
3 месяца	$0,1 \pm 0,04^*$
6 месяцев	$0,51 \pm 0,07^*$
9 месяцев	$0,18 \pm 0,05^*$
12 месяцев	$0,10 \pm 0,03^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$
Эффективность лечения больных оценивали и по срокам ремиссии. В данной группе длительность срока ремиссии составляла $4,5 \pm 0,09$ месяцев в 80% случаев (24 человека). Также следует отметить, что у 5 (16,7%) человек после 9

месяцев и у 8 (26,7%) человек к 12 месяцу эрозивно-язвенная форма КПЛ перешла в типичную форму, что свидетельствует о положительной динамике лечения пациентов лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином.

Нужно отметить, что наши результаты оценки эффективности местного использования традиционных лекарственных форм и препарата Тизоль в комплексном лечении КПЛ согласуются с данными Федотовой Ю.М. (2017), изучавшей влияние различных биоадгезивных препаратов на сроки эпителизации эрозивных поражений в аналогичном исследовании. Однако, разработанная нами лекарственная композиция Тизоля с L-аргинином позволяет оптимизировать процесс репаративной терапии.

3.2.3. Динамика клинической картины при лечении инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы

В данной III группе помимо традиционной терапии дополнительно использовали инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в подслизистую область на границе с эрозивно-язвенными поражениями. Тромбоцитарную аутоплазму готовили из собственной крови пациента с последующим центрифугированием (рац.предложение ВолгГМУ №12 от 07.04.2017). Лечение проводилось курсами. Один курс состоял из 3 процедур (по 3,5 мл на посещение) с интервалом 7 дней (рис.3.2.3.1).



Рисунок 3.2.3.1. Пациентка Л., проведение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы при ЭЯФ КПЛ.

Спустя 3 дня после начала лечения пациенты не отмечали улучшение в полости рта. Все 30 (100%) человек отмечали умеренную болезненность в полости рта при приеме пищи, разговоре. Показатель индекса боли составил в среднем $2,2 \pm 0,07$ балла. Эрозии с фиброзным налетом, слизистая полости рта особенно на щеках и ретромолярной области отека, гиперемирована. Диаметр эрозивно-язвенных поражений равнялся $0,88 \pm 0,1$ см. Площадь поражений – $57,8 \text{ мм}^2$. Это значение соответствовало II категории по отношению к стандартной площади лупы.

$$\text{ИРСОР} = \frac{140,45 - 57,8}{140,45 \times 3} \times 100\% = 19,6\%$$

Следует отметить, что по значению ИРСОР была выявлена II степень регенерации слизистой оболочки.

Через 7 дней от начала лечения, после проведения второй процедуры PRP – терапии пациенты отмечали уменьшение болевого симптома при разговоре и приеме пищи. ПИБ составил $1,2 \pm 0,07$ баллов, что достоверно ниже аналогичного показателя до лечения и на 3 день после лечения ($3,1 \pm 0,1$ и $2,2 \pm 0,07$ баллов,

соответственно), ($p < 0,05$). При осмотре полости рта признаки отека, гиперемии, кровоточивости сохранялись. Не выявлено и достоверных различий показателя диаметра эрозивных поражений $0,73 \pm 0,1$ см ($p > 0,05$) по сравнению с 3 днем наблюдения. Однако, данный показатель является в 1,9 раза меньше относительно показателя до лечения, данная разница является статистически достоверной ($p < 0,05$). Площадь равнялась – $39,2 \text{ мм}^2$, что в 3,5 раза меньше по сравнению с данными до лечения, это свидетельствует о положительной динамике репаративной регенерации ткани. ИРСОР составил 10,2% (рис. 3.2.3.2.).



Рисунок 3.2.3.2. Пациентка Л., слизистая оболочка щеки на 7 день лечения.

На 10 день отмечался активный противовоспалительный эффект от терапии, который проявлялся в уменьшении болевого симптома у 24 (80%) человек, индекс боли составил – $0,8 \pm 0,07$ баллов. Пациенты отмечали улучшение самочувствия. При визуальном осмотре слизистой оболочки существенно уменьшилась гиперемия по сравнению с 3 и 7 сутками, отмечался слабо выраженный отек. Также активно проходил и процесс эпителизации. Диаметр очага поражения составил $0,24 \pm 0,03$ см. Площадь поражения снизилась до $3,2 \text{ мм}^2$. Процентное соотношение измеренной площади к площади лупы – 1%, что соответствует I

категории (до 30 мм²). Показатели размера эрозивно-язвенных поражений в III группе на 10 день лечения достоверно отличались от аналогичного показателя до лечения и были достоверно ниже ($p < 0,05$) (рис.3.2.3.2)

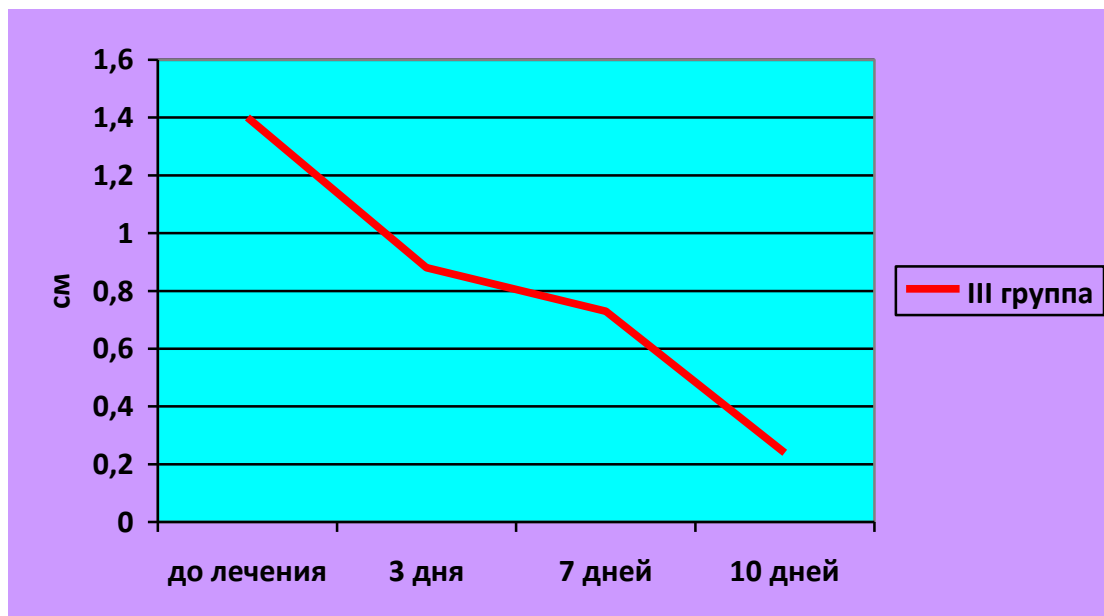


Рисунок 3.2.3.3. Динамика эпителизации эрозивно-язвенных поражений.

У 6 (20%) человек полностью отсутствовали жалобы, признаки воспалительных явлений в полости рта, регистрировалась картина типичной формы КПЛ.

Спустя 2 недели после проведения второй инъекции тромбоцитарной аутоплазмы у всех 30 (100%) человек отсутствовали жалобы на ощущение дискомфорта, боли и т.д. В полости рта наблюдалась активная фаза регенерации и репарации СОПР. Следует отметить, что при наличии положительных объективных и субъективных показателей, третья процедура PRP – терапии была выполнена в соответствии с разработанной схемой лечения.

Динамическое наблюдение за пациентами в сроки 3, 6 и 9 месяцев выявило положительное клиническое течение. На слизистой оболочке полости рта отмечали ровный рельеф, сосудистая архитектура была представлена в виде крапа и полос. Отечность и некротические изменения отсутствовали, застойно-гиперемизированный фон нивелировался. В данной группе трансформация

эрозивно-язвенной в типичную форму на сроке 3 месяца произошла у 3(10%) человек; в 6 месяцев – 7 (23,3%) человек, в 9 месяцев – у 12 (40%) человек.

Следует отметить, что в 9-месячный срок наблюдения у 7(23,3%) человек произошел рецидив заболевания. Пациенты отмечали жалобы на слабую и умеренную боль, в основном, при жевании и употреблении острой пищи. ПИБ составил $0,36 \pm 0,13$ баллов. Диаметр эрозивно-язвенных поражений в среднем составил $0,15 \pm 0,05$ см. Эрозии и язвы были минимальных размеров, ИРСОР – соответствует I степени регенерации, что свидетельствует о высокой репаративной способности соединительной ткани.

Через год от начала наблюдения и лечения можно говорить о клинической стабилизации процесса. У 17 (56,7%) человек эрозивно-язвенная форма трансформировалась в типичную форму красного плоского лишая. Сроки ремиссии составили $8,5 \pm 0,09$ месяцев, что свидетельствует о наличии высокого клинического эффекта предложенной методики.

3.2.4. Динамика клинической картины при применении комбинированного метода лечения

В данной IV группе при лечении эрозивно-язвенных поражения КПЛ слизистой полости рта мы применяли комбинированный метод лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином аппликационно в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы (рац.предложение ВолгГМУ №11 от 07.04.2017).

На 3 день после лечения у пациентов сохранялись жалобы на боль, но показатель индекса боли существенно снизился с аналогичным до лечения и составил $1,8 \pm 0,07$ балла. Данная разница является статистически достоверной ($p < 0,05$). То есть, уже на 3 сутки характер боли от сильной и нестерпимой боли перешел к слабому и умеренному болевому симптому. Пациенты не предъявляли жалобы, когда находились в спокойствии. Только при проведении определенных манипуляций возникал болевой синдром. При объективном осмотре слизистая оболочка была с признаками отека, гиперемии. При удалении фибринозного налета появлялась кровоточивость из раны, также отмечался частичный некроз по

краям язвы. При измерении диаметра эрозивно-язвенного поражения были получены следующие данные – $0,85 \pm 0,009$ см, что в 0,6 раза меньше диаметра до лечения. Площадь поражений составила – $57,8 \text{ мм}^2$. Процентное соотношение измеренной площади к стандартной площади используемой лупы составило 18,4 % , что соответствует II категории. ИРСОР – 19% - II степень регенерации слизистой оболочки рта (рис.3.2.4.1).



Рисунок 3.2.4.1. Пациентка А., эрозивно-язвенные поражения на 3 день лечения.

На 7 день от начала лечения болевые ощущения практически отсутствовали, пациенты отмечали слабую болезненность при дотрагивании и зондировании. ПИБ – $0,4 \pm 0,09$ балла. В полости рта отмечалась слабая и в отдельных случаях выраженная гиперемия, выраженный отек, небольшая кровоточивость при зондировании. Диаметр раневой поверхности в среднем составил $0,55 \pm 0,009$ см,

что является статистически достоверно ниже данного показателя до лечения ($1,4 \pm 0,06$ см), ($p < 0,05$). Площадь эрозивно-язвенного поражения равнялась $24,2 \text{ мм}^2$, что в 2,3 раза ниже аналогичного показателя на 3 день лечения. ИРСОР – 11,8%, что характеризует II степень регенерации.

Через 10 дней только 3 (10%) человека отмечали слабую боль (ПИБ – $0,1 \pm 0,05$ балла), наличие эрозий и язв диаметром $0,03 \pm 0,02$ см. Площадь поражения – $0,07 \text{ мм}^2$. Данные эрозии очень трудно было визуализировать и диагностировать, так как размеры были минимальными. У 27 (90%) человек отмечены гиперкератотические явления, фаза регенерации и репарации.

Таким образом, при оценке клинических показателей в IV группе было отмечено возникновение интенсивного болевого симптома в патологической области, который присутствовал с первого дня обращения и до 10 дня. Однако, у пациентов сильной и интенсивной боли выявлено не было, болезненность имела максимальные показатели в день обращения и на 3 день лечения, далее болезненные ощущения снижались на каждом этапе наблюдения и практически уже отсутствовали на 7-е сутки (табл. 3.2.4.1.)

Таблица 3.2.4.1.

Балльные показатели болевого симптома

Сроки лечения	IV группа, баллы
До лечения	$3,1 \pm 0,1^*$
3 день	$1,8 \pm 0,07^*$
7 день	$0,4 \pm 0,09^*$
10 день	$0,1 \pm 0,05^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$

При изучении полуколичественных критериев данные показатели также различались на всех сроках наблюдения. С каждым днем происходило уменьшение гиперемии, отека и к 10 дню визуально видим выраженное

уменьшение размеров эрозивной поверхности, возможность формирования стабильной грануляционной ткани без признаков воспаления (рис.3.2.4.2).



Рисунок 3.2.4.2. Пациентка А., слизистая оболочка щеки на 10 день лечения. Фибринозный налет присутствует в небольшом количестве, но он легко снимается при поскабливании.

В периоды наблюдения 14 дней, 1, 3 и 6 месяцев рецидивов эрозий зафиксировано не было.

Наоборот, следует отметить положительную динамику, в 3-месячный срок – у 8 (26,7%) человек, в 6 месяцев у 25 (83,3%) произошла трансформация эрозивно-язвенной в типичную форму заболевания. Объективно в полости рта на фоне почти неизменной слизистой оболочки наблюдались полигональные папулы беловатого цвета плотной консистенции.

Папулы сливались линейным соединением, формируя сетку. Субъективных ощущений у больных нет.

Спустя 9 месяцев у 5 (16,7%) человек появились признаки обострения заболевания. Но характер болевых ощущений существенно отличался от первоначальных признаков. ПИБ составил $0,2 \pm 0,08$ баллов. Пациенты данной группы отмечались незначительные эрозии в полости рта. Диаметр поражения в среднем равнялся $0,08 \pm 0,03$ см. Площадь поражения была минимальна и составила $0,008 \text{ мм}^2$. Характерна I степень регенерации – 0,3%. У 25 (83,7%) человек отмечались признаки стойкой ремиссии, то есть отсутствие выраженных симптомов заболевания.

12 месяцев наблюдения показали, что у 27 (90%) человек на слизистой оболочке щеки отмечались типичные папулы, а эрозии и язвы полностью эпителизировались. Отсутствовали кровоточивость при зондировании, гиперемия слизистой полости рта. Сроки ремиссии составили, в среднем, $9,8 \pm 0,12$ месяцев. Полученные результаты доказывают высокую эффективность и биологическую целесообразность применения комбинированного метода в лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта.

3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ФЛОУМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения нарушений микроциркуляции в полости рта у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая и в динамике лечения применялась лазерная доплеровская флоуметрия.

Протокол исследования микроциркуляции с помощью ЛДФ включал:

1. Определение средней величины потока крови в интервалах времени регистрации – М
2. Определение среднего колебания перфузии относительно среднего потока крови М – σ или СКО
3. Определение коэффициента вариации – К_v

При расширенном обследовании, которое показано во всех случаях углубленного изучения расстройств микроциркуляции:

4. Проведение спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот: CF, HF, LF_M, LF_H, VLF методом Вейвлет-преобразования, а также определение вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов.
5. Определение показателя шунтирования – ПШ.
6. В заключении отражены форма и степень расстройства микроциркуляции и нарушения в регуляторных механизмах.

Все пациенты были разделены на 4 равных группы:

- 1-я группа (основная) - которым проводилось общепринятое медикаментозное лечение (масляный раствор витамина А, аппликации Целестодерм и Солкосерил 1:1);
- 2-я группа (сравнения) - в комплексном лечении которых применялись аппликации композиции Тизоля с L-аргинином;
- 3-я группа (сравнения) – в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы;

- 4 группа (сравнения) – комбинированный метод лекарственной композиции в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы (PRP – терапия).

Кроме того, была сформирована группа сравнения – без проявления КПЛ с целью анализа микроциркуляторных изменений полости рта в данной возрастной группе (20 человек).

3.3.1. Показатели состояния микроциркуляции полости рта у здоровых людей

Расчет параметров базального кровотока проводился в два этапа. На первом этапе получены следующие средние значения изменения перфузии: показатель микроциркуляции (М) составил $22,81 \pm 0,51$ пф. ед.; среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови – СКО (σ) – $5,24 \pm 0,34$ пф.ед.; коэффициент вариации (Kv) равнялся $23,0 \pm 0,12\%$.

На втором этапе при анализе осцилляций кровотока в группе здоровых лиц методом Вейвлет – преобразования ЛДФ – грамма позволила выявить нормативные параметры микроциркуляции в слизистой полости рта (табл. 3.3.1.1.).

Таблица 3.3.1.1.

Амплитудно – частотный спектр колебаний у здоровых людей

Диапазон частот	VLF	LF _H	LF _M	HF	CF
A	$1,730 \pm 0,15$	$1,390 \pm 0,13$	$2,660 \pm 0,20$	$0,79 \pm 0,09$	$0,17 \pm 0,05$
F	$0,021 \pm 0,0002$	$0,042 \pm 0,0004$	$0,132 \pm 0,01$	$0,419 \pm 0,03$	$1,324 \pm 0,06$
A/3 σ	$10,995 \pm 1,88$	$8,834 \pm 1,6$	$16,905 \pm 0,80$	$5,021 \pm 0,73$	$1,08 \pm 0,99$
A/M	$7,585 \pm 0,9$	$6,095 \pm 0,6$	$11,663 \pm 0,98$	$3,464 \pm 0,4$	$0,745 \pm 0,1$

Анализ нормированных характеристик ритмов колебаний у здоровых лиц в данной возрастной группе проводили с помощью определения вклада амплитуды колебаний относительно средней модуляции кровотока (A/3 σ), с целью исключения нестандартных условий проведения исследования (рис. 3.3.1.1.).

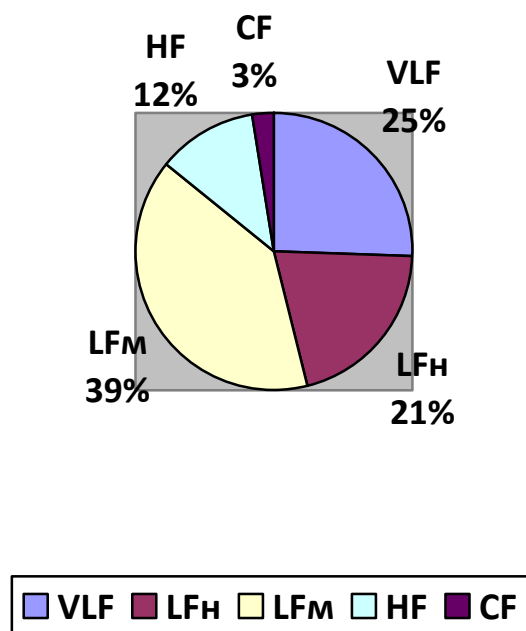


Рисунок. 3.3.1.1. Усредненное распределение амплитуд ритмов кровотока у здоровых людей.

Амплитудно – частотный спектр, выполненный с помощью Вейвлет-преобразования, в контрольной группе показал, что доминирующим являлся вазомоторный ритм (VLF – колебания – 25%; LF_H– колебания – 21%; LF_M– 39%; HF – 12%; CF – 3%).

Как показал метод Вейвлет – преобразования в контрольной группе преобладают миогенные флуксуции, обусловленные поперечными колебаниями кровотока в результате чередования сокращения и расслабления мышц сосудов.

Таким образом, колебания активных факторов, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции – эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы – преобладают над пассивными в группе здоровых людей.

Наиболее значимым при Вейвлет-анализе ЛДФ-грамм является возможность оценить влияние миогенных и нейрогенных компонентов тонуса микрососудов. Для оценки соотношения шунтового и нутритивного кровотока был определен показатель шунтирования (ПШ). В данной возрастной группе

доминирующими осцилляциями в артериолах являются осцилляции эндотелиального и миогенного ритма, хотя процент соотношения эндотелиального и нейрогенного диапазона практически одинаков. Показатель шунтирования составил 0,7 Гц. Преобладающим типом микроциркуляции у здоровых людей является мезоемический тип, характеризующийся средними параметрами тканевого кровотока и хорошо выраженной аperiodичностью колебаний в ЛДФ – грамме.

Таким образом, в данной главе приведены нормативные показатели капиллярного кровотока в полости рта у здоровых людей в средней возрастной группе по ВОЗ.

3.3.2. Показатели состояния микроциркуляции полости рта у больных КПЛ

Проведено функциональное обследование состояния микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у 120 человек в возрасте от 45 до 59 лет, 25 (20,8%) мужчин и 95 (79,2%) женщин. Изучение микроциркуляторных нарушений проводили не только в очаге поражения, но и на симметричной стороне без видимых патологических изменений. При обследовании пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая до начала лечения были выявлены существенные различия по отношению к группе здоровых лиц, а расстройства микроциркуляции в области эрозивно-язвенных поражений имели общую направленность. Анализ микроциркуляции в симметричных точках слизистой полости рта и в очаге поражения показал невысокую степень ассиметрии, статистический анализ данных ЛДФ – метрии не выявил достоверных отличий ($p > 0,05$).

При исследовании капиллярного кровотока у пациентов до лечения в области эрозивно – язвенных поражений отмечались выраженные микроциркуляторные расстройства. Показатель микроциркуляции составил $31,68 \pm 0,55$ пф.ед. Среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови (СКО) - $1,87 \pm 0,03$ пф.ед.; коэффициент вариации равнялся $5,5 \pm 0,17\%$. Вазомоторная активность сосудов у больных КПЛ в 4,2 раза снижена

относительно контрольной группе, что свидетельствует о наличии микроциркуляторных нарушений в полости рта, снижении локального кровотока.

Исследование кровотока во всех группах у пациентов с красным плоским лишаем на симметричной стороне также выявило снижение вазомоторной активности сосудов, уменьшение скорости локального кровотока относительно группы здоровых людей (табл. 3.3.2.1).

Таблица 3.3.2.1

Показатели ЛДФ – метрии в очаге поражения и на симметричной стороне

Показатели	M, пф.ед	σ , пф.ед	Kv, %
Контроль	22,81 $\pm$ 0,51*	5,24 $\pm$ 0,34*	23,0 $\pm$ 0,12*
Очаг поражения	31,68 $\pm$ 0,55*	1,87 $\pm$ 0,03*	5,5 $\pm$ 0,17*
Симметрия	31,37 $\pm$ 0,1*	2,06 $\pm$ 0,04*	6,57 $\pm$ 0,14*

Примечание: достоверность различий относительно контрольной группы: * - $p < 0,05$

Следует отметить, что уровень «флакса» в эрозивно-язвенной области был в 2,5 раза меньше, чем в группе здоровых лиц (5,24 $\pm$ 0,34 пф.ед.), а коэффициент вариации в 4,2 раза меньше по сравнению с группой контроля (23,0 $\pm$ 0,1%), данная разница является статистически достоверной ($p < 0,05$). При изучении параметров базального кровотока в симметричной области также была получена достоверная разница, так коэффициент вариации был в 3,5 раза меньше и СКО в 2,4 раза ниже относительно здоровой категории людей, что свидетельствует о снижении вазомоторной активности сосудов в полости рта больных КПЛ независимо от локализации патологических элементов.

При ЛДФ – метрии у больных плоским лишаем в очаге поражения отмечалось резкое снижение вариативности тканевого кровотока (более чем в 2 раза по сравнению с нормой), что связано с ухудшением перфузии тканей кровью. Изменялась и ритмическая структура колебаний кровотока – снижалась амплитуда низкочастотных колебаний, что связано с ослаблением вазомоторного ритма и, как следствие, усиление в большей степени сердечного ритма. Так,

амплитуда LF – колебаний составила – 35%; VLF – 26,5%; HF – и CF – колебаний – 17,5% и 21% соответственно.

Применение спектрального анализа ритмических составляющих кровотока позволило установить, что при патологии и на симметричной стороне нарушается соотношение активных (LF, VLF) и пассивных (HF, CF) компонентов осцилляции тканевого кровотока. Мощность спектра LF-колебаний кровотока, оцениваемая по его вкладу в общий спектр флуксуций, прогрессивно снижается в очаге поражения, что характеризует состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло. Это означает, что уменьшение вазомоторных амплитуд вызывает повышение мышечного тонуса и, следовательно, снижение нутритивного кровотока. Наиболее существенен вклад CF-колебаний. Увеличение амплитуды пульсовой волны по сравнению с группой контроля свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки, увеличение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Значение пульсовой волны составило $1,80 \pm 0,01$ Гц, HF-колебания возрастали в 1,5 раза, что свидетельствует о снижении микроциркуляторного давления, ухудшении оттока крови (рис. 3.3.2.1).

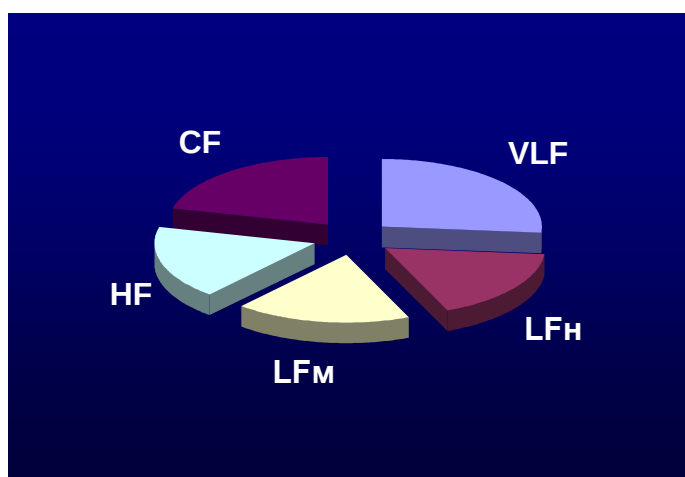


Рисунок 3.3.2.1. АЧС в области эрозивно-язвенных поражений.

Поскольку имеются отличия в регуляции тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров, это позволяет неинвазивно оценивать соотношения шунтирующего и нутритивного кровотока в микрососудистой сети. Так,

показатель шунтирования в очаге поражения и на симметричной стороне составил – 1,05. По сравнению с группой контроля, амплитуды эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний существенно снижены (рис.3.3.2.2.).

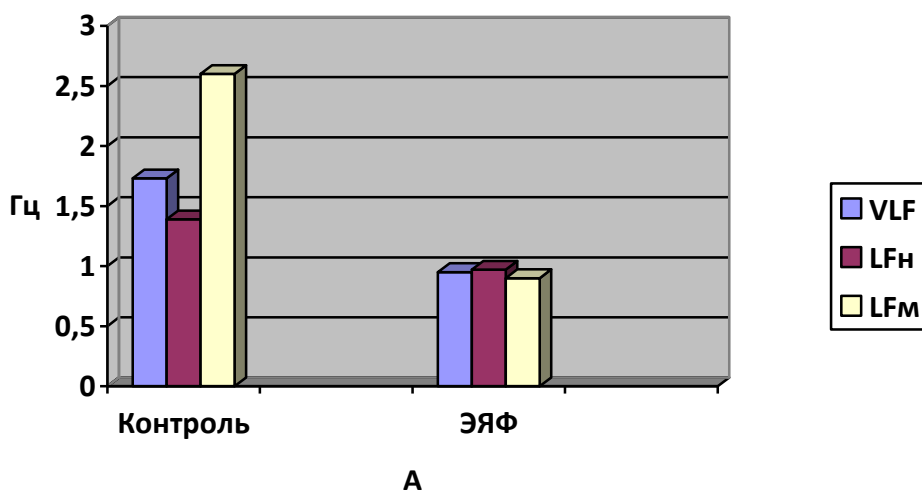


Рисунок 3.3.2.2. Соотношение активных факторов контроля регуляции у больных ЭЯФ КПЛ по сравнению с группой контроля.

Таким образом, у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая по данным лазерной доплеровской флоуметрии отмечается снижение вазомоторной активности сосудов, снижение скорости кровотока, вазоконстрикция сосудов, достоверное уменьшение амплитуд низкочастотных колебаний, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции в полости рта.

Расстройства микроциркуляции в полости рта достаточно однообразны как в очаге поражения, так и на симметричной патологически неизменной стороне. В полости рта отмечается локальный спазм артериолярных сосудов, явления гипоксии в звене микроциркуляторного русла, а также снижение интенсивности и скорости кровотока в капиллярах. Следует заметить, что расстройства микроциркуляции в полости рта однозначно невозможно сопоставить с какой-то одной конкретной формой. Основные тенденции изменений показателей ЛДФ соответствуют гиперемической форме. Показатель микроциркуляции выше

нормы, флакс снижен, амплитуда вазомоторных волн снижена, а амплитуда дыхательной и особенно пульсовой волны значительно повышена, коэффициент вариации ниже нормы. Монотонный тип ЛДФ – грамм с высокой перфузией (гиперемический) отличается высоким показателем перфузии и монотонными колебаниями тканевого кровотока, обусловленными низкими показателями флакса и Kv. При этом значительный вклад дыхательных и пульсовых компонентов, наряду со сниженным тонусом вазомоторных колебаний, свидетельствует об относительном ослаблении симпатических влияний.

Степень микроциркуляторных изменений зависит от интенсивности процесса. Большая степень выраженности расстройств микроциркуляции наблюдается в области очага поражения слизистых оболочек щек и губ. Эти изменения в ритмической структуре флаксмоций выражены тем больше, чем глубже расстройства кровотока и микроциркуляции. Значит, по мере снижения вклада вазомоций в активную модуляцию микроциркуляторной гемодинамики возрастает компенсаторная роль других регуляторных механизмов. Лазерная доплеровская флоуметрия отражает ухудшение микроциркуляции не только в очаге непосредственного воспаления, но и в клинически не измененной слизистой оболочке симметричных областей. Это свидетельствует о вовлечении в процесс воспаления всего микроциркуляторного русла слизистой оболочки рта при красном плоском лишае слизистой полости рта. При воспалительно-дистрофическом процессе слизистой полости рта достаточно рано наступают сосудистые нарушения микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении венозного застоя, снижении обменных процессов, уменьшении вазомоторной активности сосудов, снижении скорости локального кровотока.

3.3.3. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта на фоне традиционной схемы лечения

Изучение и анализ капиллярного кровотока у пациентов I группы, которым проводилось традиционная схема лечения, позволил получить следующие результаты.

Через 14 дней на фоне проводимого лечения показатели микроциркуляции в базовой части практически оставались идентичны первоначальным показателям до лечения ($p > 0,05$). Так, показатель микроциркуляции составил $34,44 \pm 0,3$ пф.ед., СКО – $1,69 \pm 0,03$ пф.ед., коэффициент вариации – $5,1 \pm 0,14\%$.

Однако, результаты спектрального разложения ЛДФ – граммы на гармонические составляющие свидетельствуют о развитии положительных изменений в гемодинамике (табл. 3.3.3.1).

Таблица 3.3.3.1

Амплитудно-частотный спектр I группы спустя 14 дней.

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	$1,76 \pm 0,14$	$1,09 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02$
F	$0,02 \pm 0,0004$	$0,04 \pm 0,001$	$0,15 \pm 0,005$	$0,42 \pm 0,008$	$1,53 \pm 0,01$
A/3q	$22,2 \pm 0,9$	$16 \pm 0,85$	$14,4 \pm 0,99$	$7,07 \pm 0,4$	$7,44 \pm 0,5$
A/M	$4,9 \pm 0,7$	$3,58 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$	$1,31 \pm 0,03$	$1,20 \pm 0,06$

Так, существенно изменилась амплитуда эндотелиальных колебаний, которая увеличилась в 1,85 раза относительно первоначальных значений. Показатель шунтирования составил $1,69 \pm 0,06$ Гц, что свидетельствует о существенно вкладе эндотелиальных колебаний в микроциркуляторный кровоток. Амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний не поменяли своих показателей, аналогичная ситуация и с высокочастотными колебаниями. Вклад пульсовой волны и дыхательной в 1,6 и 1,3 раза соответственно больше контрольных значений. Возрастание амплитуды дыхательной волны одновременно с увеличением показателя микроциркуляции указывает на то, что в полости рта сохраняются микроциркуляторные нарушения.

Спустя 3 месяца после лечения больных эрозивно – язвенной формой красного плоского лишая на фоне местного медикаментозного лечения была отмечена положительная тенденция в системе микроциркуляции. У пациентов I группы показатели микроциркуляции изменились в лучшую сторону, что характеризует увеличение скорости локального кровотока в полости рта (табл. 3.3.3.2).

Таблица 3.3.3.2

Параметры базального кровотока через 3 месяца после лечения

Группы	М, пф.ед	σ , пф.ед.	Kv, %
Патология	30,175±0,58	1,82±0,03*	6,2±0,1*
Симметрия	29,39±0,2	2,7±0,1*	9,17±0,1*

Примечание: достоверность различий: * - $p < 0,05$

Показатель микроциркуляции снизился, но незначительно. Следует отметить увеличение величины Kv, так как увеличение данного коэффициента связано с повышением σ в результате активации эндотелиальной секреции, миогенного и нейрогенного механизмов контроля при практически неизменяющейся величине М. При сравнении показателей в очаге поражения и на симметричной стороне была получена достоверная разница между значениями ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении капиллярного кровотока ротовой полости в целом.

Амплитудно – частотный спектр у пациентов, при лечении которых использовали традиционную схему лечения, отражен в таблице 3.3.3.3.

Таблица 3.3.3.3

Амплитудно – частотный спектр спустя 3 месяца у пациентов I группы.

Диапа- зон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	0,59±0,06	0,54±0,01	0,58±0,01	0,36±0,01	0,99±0,01
F	0,02±0,0002	0,04±0,0006	0,11±0,01	0,343±0,07	0,999±0,05
A/3q	11,1485±0,2	10,463±0,2	10,34±0,2	9,05±0,3	11,38±0,2
A/M	1,951±0,1	1,775±0,04	1,94±0,02	1,18±0,04	3,2±0,02

Следует отметить, что значения пульсовой волны значительно снизились ($0,9995 \pm 0,05$ Гц) с таковыми до лечения, приблизились к показателям здоровой группы людей ($0,95 \pm 0,06$ Гц). То же самое можно сказать о значении дыхательной волны ($0,343 \pm 0,07$ Гц). Изменялась и ритмическая структура колебаний кровотока – снизилась амплитуда низкочастотных колебаний, что связано с ослаблением вазомоторного ритма и, как следствие, усиление в большей степени сердечного ритма. Вклад CF колебаний составил 21,7%, что свидетельствует об увеличении пассивного влияния на кровоток. Данный показатель свидетельствует о том, что еще не запущены компенсаторные возможности организма, при этом значительный вклад дыхательных и пульсовых компонентов, наряду со сниженным тонусом вазомоторных колебаний, свидетельствует об относительном ослаблении симпатических влияний и некоторой дилатации микрососудов.

Через полгода после начала лечения у 23 (76,6%) человек зафиксированы случаи обострения в полости рта, но, несмотря на это, средние значения изменения перфузии были достоверно выше первоначальных: М – $30,71 \pm 0,1$ пф.ед, СКО – $2,14 \pm 0,03$ пф.ед., Kv – $7,14 \pm 0,1\%$; ПШ – $1,81 \pm 0,1$. Достоверной разницы в данной группе между показателями микроциркуляции в очаге поражения и на симметричной стороне отмечено не было.

Качественный анализ ЛДФ – грамм свидетельствует том, что спектральное сужение соответствует прогрессированию. На рисунке показано усредненное

распределение амплитуд ритмов кровотока до лечения, спустя 3 и 6 месяцев от начала терапии (рис. 3.3.3.1).

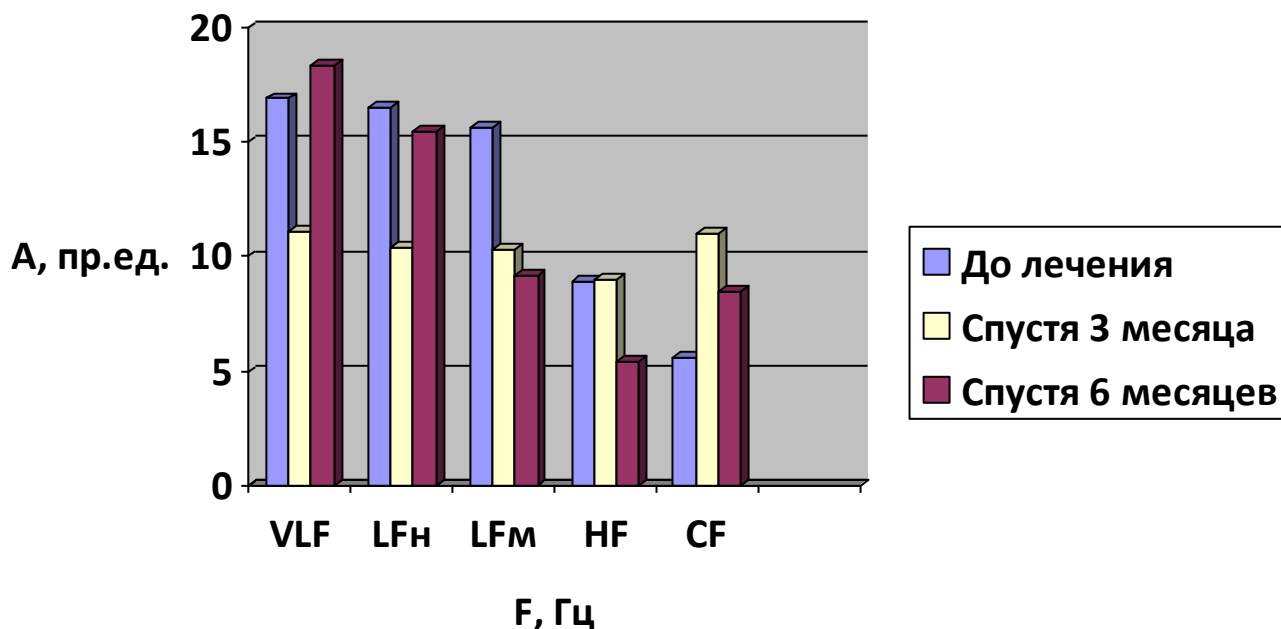


Рисунок 3.3.3.1. Усредненное распределение амплитуд ритмов кровотока

Из диаграммы следует, что спустя полгода вклад активных факторов регуляции кровотока существенно изменился. Так, заметно выросла амплитуда эндотелиальных колебаний, что обусловлено функционированием эндотелия (выбросом вазодилататора NO), которые воздействуют на транспортную функцию крови и улучшают скорость кровотока. Вклад пульсовой волны остается на достаточно высоком уровне, что свидетельствует о наличии застойных явлений в полости рта. В процентном соотношении вклад VLF – 32,2%; LFH – 27,1%; LFm – 16,1%; HF – 9,5% и CF – 14,9%. Отмечена положительная динамика микроциркуляторных изменений.

Спустя 1 год 6 (20%) человек отмечали появление малоблезненных эрозий в полости рта. При этом клинические проявления и жалобы были выражены в меньшей степени по отношению к начальным признакам заболевания. Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции М достоверно улучшилось – $21,79 \pm 0,5$ пф.ед., среднее квадратичное отклонение (СКО) σ

составило $3,485 \pm 0,13$ пф.ед., K_v - $15,82 \pm 0,2\%$. В таблице 3.3.3.4 представлены показатели измерения базального кровотока соответственно срокам лечения.

Таблица 3.3.3.4

Параметры микроциркуляции в динамике

Показатели	М, пф.ед	σ , пф.ед.	$K_v, \%$
Патология	$31,68 \pm 0,55^*$	$1,87 \pm 0,03^*$	$5,5 \pm 0,17^*$
Симметрия	$31,37 \pm 0,1$	$2,06 \pm 0,04^*$	$6,57 \pm 0,14^*$
14 дней после лечения	$34,44 \pm 0,3$	$1,69 \pm 0,03^*$	$5,1 \pm 0,14$
3 месяца патология	$30,175 \pm 0,58$	$1,82 \pm 0,03$	$6,2 \pm 0,1$
3 месяца симметрия	$29,39 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1^*$	$9,17 \pm 0,1^*$
6 месяца патология	$30,71 \pm 0,1$	$2,14 \pm 0,03^*$	$7,14 \pm 0,1^*$
12 месяцев патология	$21,79 \pm 0,5^*$	$3,48 \pm 0,13^*$	$15,82 \pm 0,25^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$. Из таблицы следует, что основные параметры базального кровотока существенно и достоверно отличались от первоначальных значений ($p < 0,05$).

Параметр М практически приблизился к показателям здоровых лиц. Величина СКО выше первоначальных значений в 1,8 раза, что свидетельствует об улучшении функционирования механизмов модуляции тканевого кровотока. Показатель шунтирования равнялся $1,95 \pm 0,04$. Увеличение величины коэффициента вариации в 2,8 раза свидетельствует об улучшении состояния микроциркуляции в полости рта (рис.3.3.3.2).

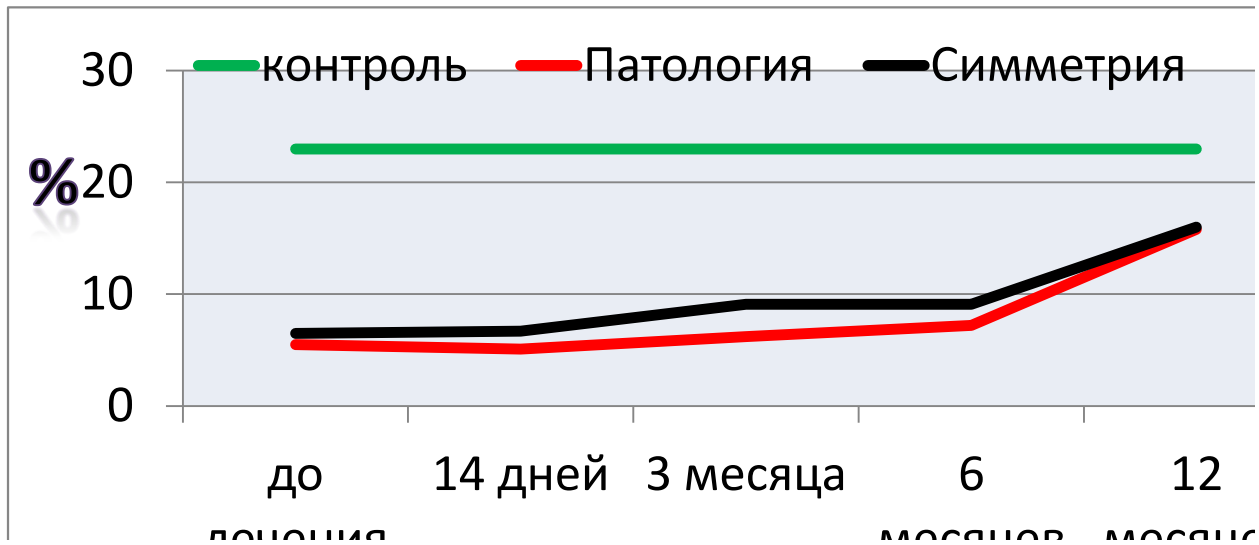


Рисунок 3.3.3.2.. Динамика изменения вазомоторного ритма согласно срокам наблюдений.

Второй этап обработки ЛДФ – грамм базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови показал стойкие структурные изменения. Следует заметить, что достоверной разницы в расчетах показателей амплитудно-частотного спектра на стороне поражения (в области гиперкератоза) и на симметричной стороне получено не было. Соотношение ритмических составляющих колебаний тканевого кровотока у больных красным плоским лишаем представлено на рисунке 3.3.3.3.

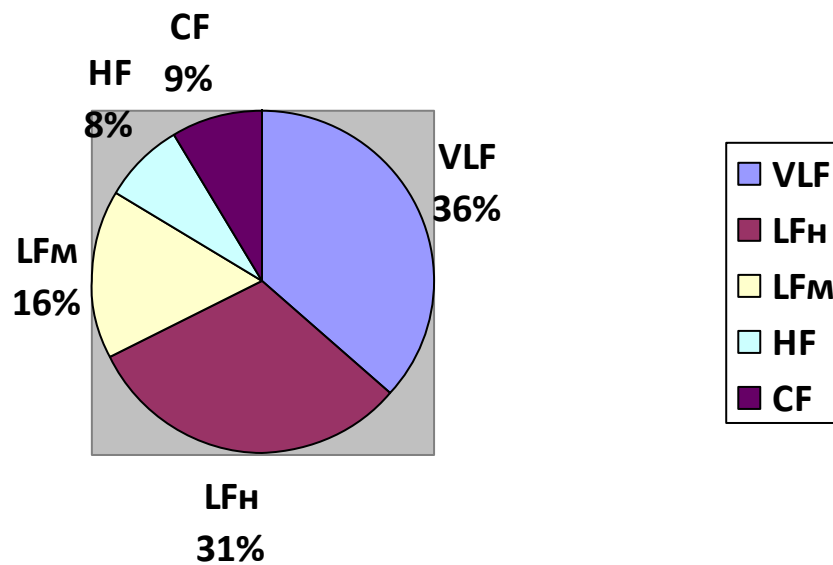


Рисунок 3.3.3.3 Соотношение ритмических составляющих спустя 12 месяцев от начала лечения.

В процентном соотношении вклад эндотелиальных колебаний VLF – составляет -36,3%; нейрогенных LFH и миогенных LFm колебаний – 31,1% и 16,3% соответственно, дыхательных HF – 7,8% и пульсовых CF - колебаний – 8,2%. При этом по показателю функционального вклада эндотелия в модуляцию кровотока больше были показатели нейрогенной активности сосудов, чем миогенной.

Графическое представление разреза по времени представлено на рисунке 3.3.3.4.

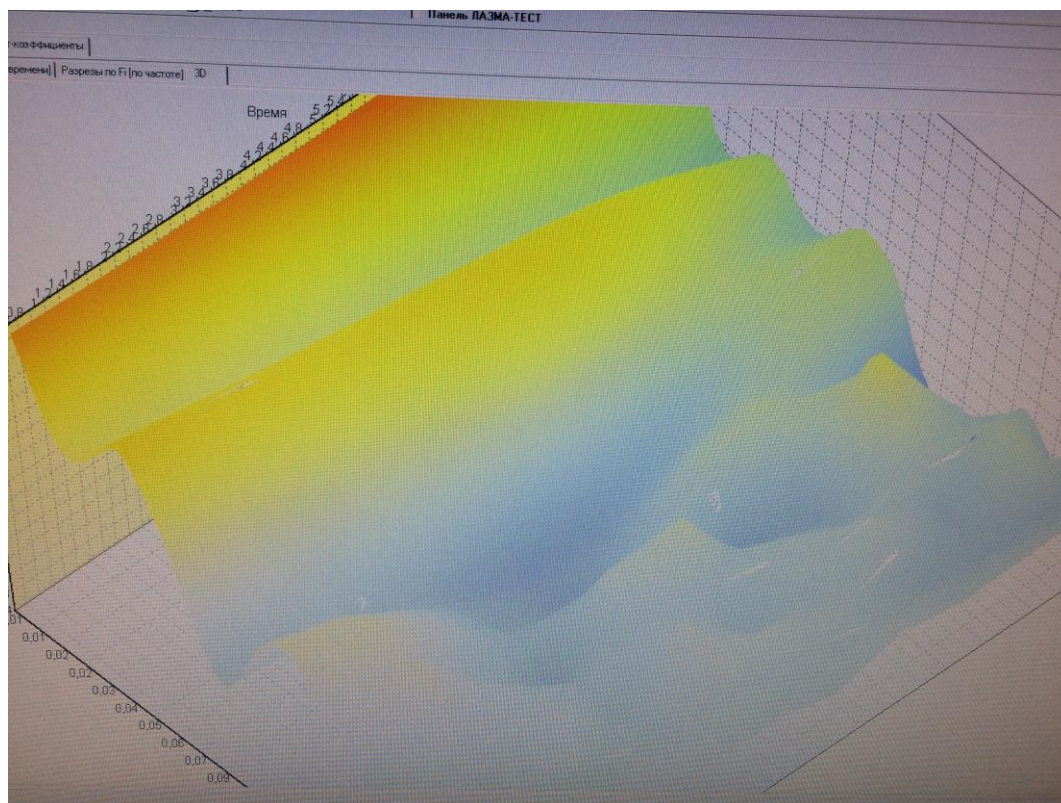


Рисунок 3.3.3.4. 3D изображение в интервале времени.

Анализ ритмических составляющих колебаний тканевого кровотока показал, что в группе людей, больных красным плоским лишаем, включением в схему которых традиционного лечения, очевидно преобладание амплитуды колебаний в нейрогенном, эндотелиальном и миогенном диапазонах. Роль пассивного фактора значительно снизилась (HF – на 9,2% %; CF – на 9,8%) по отношению к показателям до лечения.

Вышеперечисленные показатели существенно изменились по отношению к первоначальным цифрам, что свидетельствует об уменьшении воспалительных явлений полости рта, увеличении скорости кровотока, вазомоторной активности, вазодилатации сосудов.

3.3.4. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при лечении лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином

Состояние микроциркуляторного русла у пациентов с КПЛ отличалось от здоровых лиц, а расстройства микроциркуляции при воспалительно-

деструктивном поражении имели общую направленность. Так, на первом этапе оценки базального кровотока спустя 2 недели от начала лечения были получены следующие результаты: показатель микроциркуляции M равнялся $29,96 \pm 1,0$ пф.ед., уровень «флакса» - $2,49 \pm 0,2$ пф.ед. Следует отметить, что спустя 2 недели коэффициент вариации был достоверно выше начальных значений и составил $9,41 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Увеличение показателя K_v на 71% по сравнению с первоначальными значениями отражает существенное улучшение состояния микроциркуляции, указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока: чем он выше, тем больше вазомоторная активность сосудов.

При анализе амплитудно-частотных характеристик ЛДФ-грамм выявлено существенное доминирование низкочастотных компонентов флуктуации тканевого кровотока. Так, среднее значение амплитуд эндотелиального ритма составило $1,75 \pm 0,2$ пф.ед., нейрогенного – $1,1 \pm 0,07$ пф.ед., миогенного – $0,9 \pm 0,1$ пф.ед. Среднее значение высокочастотных амплитуд составило: пульсовая волна – $0,4 \pm 0,02$ пф.ед и дыхательная волна – $0,45 \pm 0,1$ пф.ед. Показатель шунтирования равнялся $1,94 \pm 0,18$, что свидетельствует об увеличении амплитуды эндотелиальных, на фоне практически не изменяющихся нейрогенных и миогенных колебаний (рис. 3.3.4.1).

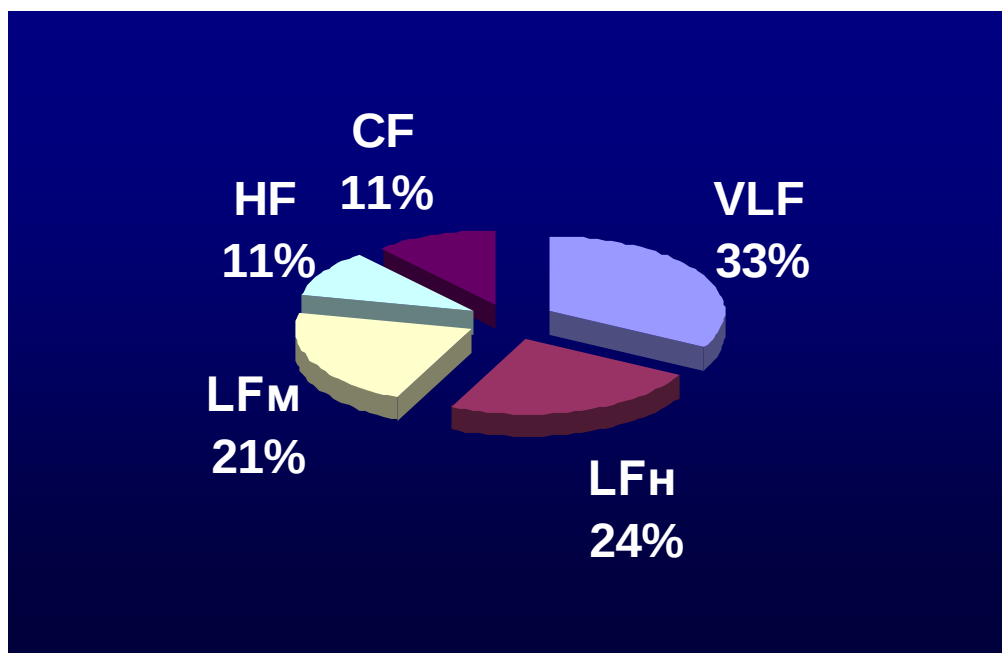


Рисунок 3.3.4.1. Амплитудно-частотный спектр во II группе спустя 14 дней.

Так, существенно уменьшился вклад пассивных факторов, вызывающих колебания кровотока вне системы микроциркуляции. Вклад пульсовой волны уменьшился с 18% до 11%, дыхательной волны с 17% до 11%. Соответственно вклад активных факторов контроля микроциркуляции поднялся. Вышеперечисленные показатели свидетельствуют о запуске компенсаторно – приспособительных механизмов во II группе, в комплексное лечение которых добавлена лекарственная композиция Тизоля с L-аргинином. Возможно, это происходит за счет способности аргинина приводить к усилению синтеза NO в организме. Этот феномен, известный как «аргининовый парадокс», осуществляется при наличии в клетках определенных концентраций свободного асимметричного диметиларгинина (ADMA), который в условиях *in vivo* конкурирует с аргинином на уровне транспортера Y⁺ и/или NO-синтаз. При высоком уровне ADMA происходит угнетение эндотелиальной NO-синтазы, а введение L-аргинина восстанавливает ее активность, нормализует функцию эндотелия и сосудистый тонус. NO, будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощным вазодилататором. Исходя из данных авторов Раваевой М. Ю., Чуяна Е.

Н. и др (2013) о том, что частотный диапазон секреторной активности эндотелия и синтеза оксида азота совпадают, можно предположить, что повышение синтеза оксида азота происходит на фоне повышения амплитуд эндотелиальных колебаний.

Через 3 месяца после проведенного лечения у пациентов показатели микроциркуляции изменились в лучшую сторону по сравнению с показателями до лечения, что свидетельствует об улучшении скорости локального кровотока. Но при анализе ЛДФ – грамм между симметричной стороной и области эрозивно-язвенных поражений достоверной разницы в параметрах базального кровотока получено не было (табл. 3.3.4.1).

Таблица 3.3.4.1

Параметры базального кровотока через 3 месяца после лечения

Группы	М, пф.ед.	σ , пф.ед.	Kv
Патология	30,175±0,1	1,82±0,04	6,06±0,18
Симметрия	31,16±0,2	2,09±0,1	7,09±0,2

Также следует заметить, что показатели уровня флакса и коэффициента вариации отличались от аналогичных на 14-дневном сроке наблюдения. Среднее квадратичное отклонение через 3 месяца снизилось на 36% по сравнению с последними показателями, Kv на 55% также достоверно уменьшился ($p < 0,05$).

Спустя 3 месяца амплитудно-частотный спектр в очаге поражения достоверно не отличался от показателей на симметричной стороне полости рта (табл. 3.3.4.2).

Таблица 3.3.4.2

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	1,32±0,2	1,4±0,1	1,195±0,1	0,58±0,01	0,4±0,06
F	0,021±0,0002	0,036±0,006	0,1±0,006	0,33±0,01	1,122±0,06
A/3q	13,652±0,2	14,446±0,1	12,34±0,1	6,01±0,2	4,13±0,1
A/M	4,85±0,02	4,98±0,1	4,18±0,02	1,95±0,2	1,39±0,009

Из таблицы следует, что амплитуда дыхательной волны практически не изменила свое значение и составила $0,58 \pm 0,01$ перф.ед. По вкладу высоко- и низкочастотных колебаний диаграмма выглядит следующим образом (рис. 3.3.4.2).

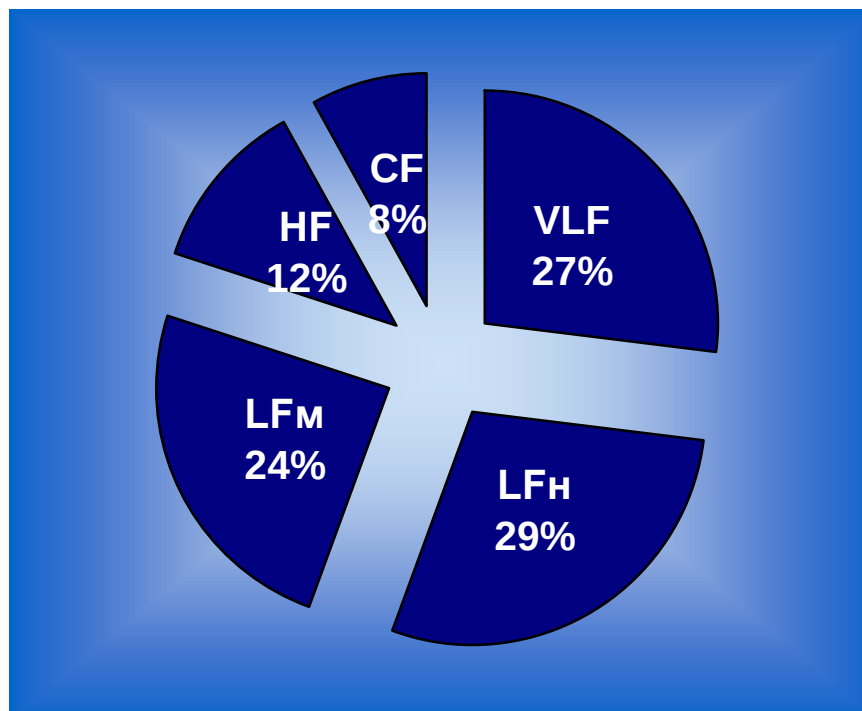


Рисунок 3.3.4.2. АЧС спустя 3 месяца от начала лечения.

Из рисунка следует, что уменьшен вклад пульсовой волны за счет увеличения вклада дыхательной волны, что свидетельствует о незначительном уменьшении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, хотя данная разница не является статистически достоверной ($p > 0,05$).

Характер изменений в микроциркуляторном русле можно объяснить следующим образом. В 14-дневный срок наблюдения и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки аппликации лекарственной композиции Тизоля L-аргинином проводили ежедневно 2 раза в день. По мере стихания воспалительных явлений в полости рта и эпителизации патологических участков применение аппликаций лекарственной композиции было бы нецелесообразно.

Спустя 6 месяцев ЛДФ – грамма выглядела в виде монотонной кривой с высокой перфузией. Основные параметры базального кровотока представлены в таблице (табл. 3.3.4.3).

Таблица 3.3.4.3

Параметры базального кровотока спустя 6 месяцев

Показатели	М, пф.ед.	σ , пф.ед.	Kv, %
Патология	31,63 $\pm$ 0,1	2,25 $\pm$ 0,03	7,65 $\pm$ 0,1
Симметрия	31,22 $\pm$ 0,3	2,53 $\pm$ 0,2	8,81 $\pm$ 0,2

При практически неизменяющейся величине М вырос уровень флакса и коэффициент вариации, что свидетельствует о восстановлении трофической функции, улучшении обменных процессов в полости рта. Следует заметить, что обострения в этот период выявлены у 18 (60%) человек. Kv в области эрозивно-язвенных поражений вырос в 1,4 раза по сравнению с Kv до лечения, на симметричной стороне поражения коэффициент вариации также был достоверно выше своих первоначальных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что характер микроциркуляторных нарушений в полости рта имеет одинаковую направленность.

Анализ ритмической структуры флаксмоций у больных КПЛ не показал достоверных и значительных изменений по вкладу колебаний между стороной поражения и симметричной стороной (табл. 3.3.4.4).

Таблица 3.3.4.4

Амплитудно-частотный спектр спустя 6 месяцев

Диапазон частот	VLF	LF _H	LF _M	HF	CF
A	1,058 $\pm$ 0,08	1,042 $\pm$ 0,1	0,54 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,01	0,58 $\pm$ 0,06
F	0,02 $\pm$ 0,0003	0,04 $\pm$ 0,001	0,14 $\pm$ 0,005	0,39 $\pm$ 0,009	1,09 $\pm$ 0,02
A/3q	18,34 $\pm$ 0,1	15,43 $\pm$ 0,1	9,15 $\pm$ 0,3	5,45 $\pm$ 0,2	8,47 $\pm$ 0,2
A/M	3,5 $\pm$ 0,3	3,53 $\pm$ 0,3	1,79 $\pm$ 0,1	0,88 $\pm$ 0,02	1,987 $\pm$ 0,2

Из таблицы следует, что вклад пассивных факторов, в особенности, уровень пульсовых колебаний вырос по сравнению со сроками наблюдений и составил 14,9%, что свидетельствует о снижении сосудистого тонуса.

Вклад пассивных дыхательных колебаний составляет 9,6%. Вклад активных факторов компенсаторно уменьшился: VLF – 32,2%; LF_H – 27,1%; LF_M – 16,1%. Показатель шунтирования равнялся $1,81 \pm 0,1$. В целом, в полости рта наступают достаточно рано нарушения капиллярного кровотока, выражающиеся снижением вазомоторной активности сосудов, снижением амплитуды низкочастотных колебаний, уменьшением скорости локального кровотока. Особенностью поражения на микроциркуляторном уровне в полости рта является повышение вклада факторов, вызывающих колебания кровотока вне системы микроциркуляции, в основном, за счет пульсовой волны.

Через 1 год среднее арифметическое значение M , среднее квадратическое значение σ и коэффициент вариации достоверно улучшились как в очаге поражения, так и на симметричной стороне полости рта. Так, достоверно уменьшилось значение M в 1,6 раза ($p < 0,05$), уровень флакса увеличился в 1,8 раза и K_v в 2,8 раза больше первоначальных значений до лечения. В таблице 3.3.4.5 отражены изменения параметров базального кровотока в динамике наблюдений.

Таблица 3.3.4.5

Динамика изменения параметров базального кровотока соответственно
срокам наблюдения

Показатели	М, пф.ед.	σ, пф.ед.	Kv, %
Патология	31,68±0,55*	1,87±0,03*	5,5±0,17*
Симметрия	31,37±0,1*	2,06±0,04*	6,57±0,14*
14 дней	29,96±1,0	2,49±0,2	9,41±1,2*
3 месяца патология	30,175±0,1	1,82±0,04	6,06±0,18
3 месяца симметрия	31,16±0,2	2,09±0,1	7,09±0,2*
6 месяцев патология	31,63±0,1	2,25±0,03*	7,65±0,1*
6 месяцев симметрия	31,22±0,3	2,53±0,2*	8,81±0,2*
12 месяцев патология	19,33±1,44*	3,22±0,32*	15,49±0,5*
12 месяцев симметрия	21,78±1,093*	4,23±0,04*	21,26±1,26*

Примечание: достоверность различий по срокам по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$

В данной группе отмечено эффективное улучшение показателей микроциркуляции в полости рта. В частности, увеличение коэффициента вариации отмечено по всем срокам наблюдения, его динамика была наиболее значительной в 14 – дневный срок (в 1,7 раза) и в отдаленные результаты спустя 1 год. Данный показатель практически приблизился к аналогичному показателю в группе здоровых лиц (рис.3.3.4.3).

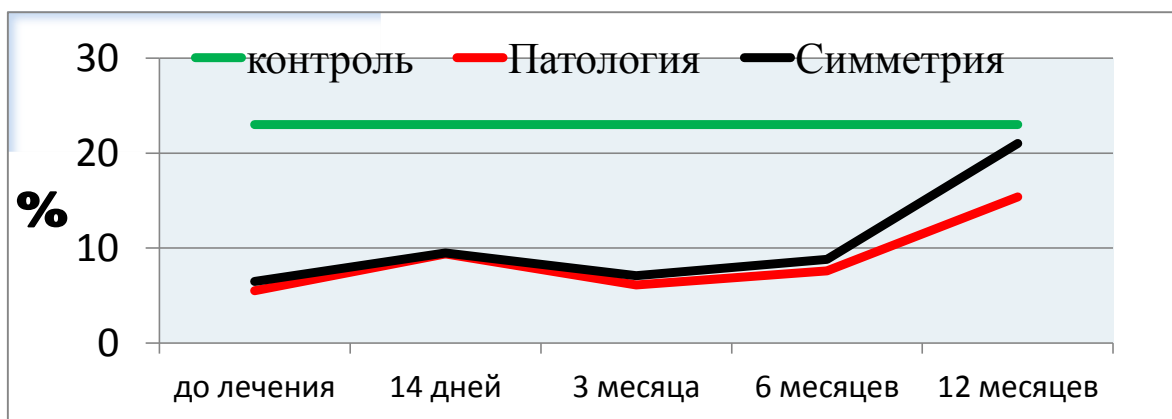


Рисунок 3.3.4.3. Динамика изменения вазомоторного ритма на протяжении года.

Также применение лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином положительно воздействовало на среднее квадратичное отклонение (флакс), который увеличился на 58,1% спустя 12 месяцев наблюдения.

Спустя 12 месяцев амплитуды колебаний преобладают в эндотелиальном диапазоне (табл. 3.3.4.6).

Таблица 3.3.4.6

Соотношение частот к амплитуде колебаний

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	1,175±0,02	1,735±0,04	0,76±0,01	0,685±0,069	0,59±0,04
F	0,019±0,0001	0,028±0,001	0,139±0,007	0,335±0,02	1,005±0,02
A/3q	17,124±0,02	13,6±0,2	6,033±0,16	5,57±0,6	4,59±0,3
A/M	10,95±0,66	8,9±0,64	3,67±0,12	2,89±0,17	3,275±0,37

Перераспределение регуляций тонуса микрососудов слизистой полости рта, в частности, усиление эндотелиальной активности происходило на фоне уменьшения вклада пассивных волн, что характеризует улучшение кровообращения в полости рта (рис. 3.3.4.4).

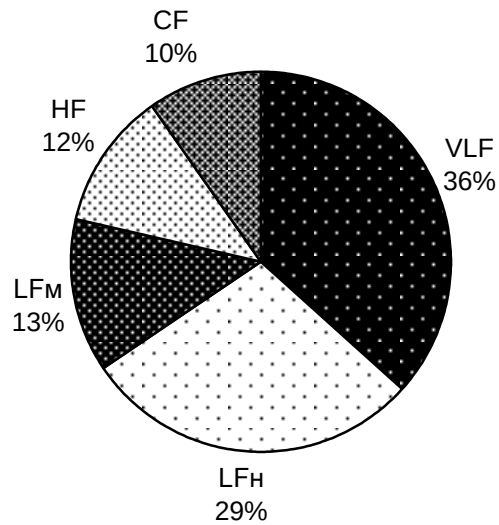


Рисунок 3.3.4.4. Распределение АЧС спустя 12 месяцев.

На всех этапах наблюдения достоверно доказано повышение уровня локального кровотока, увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний и вазомоторной активности сосудов, что благоприятно сказывается на трофике тканей и обменных процессах полости рта (рис. 3.3.4.5).

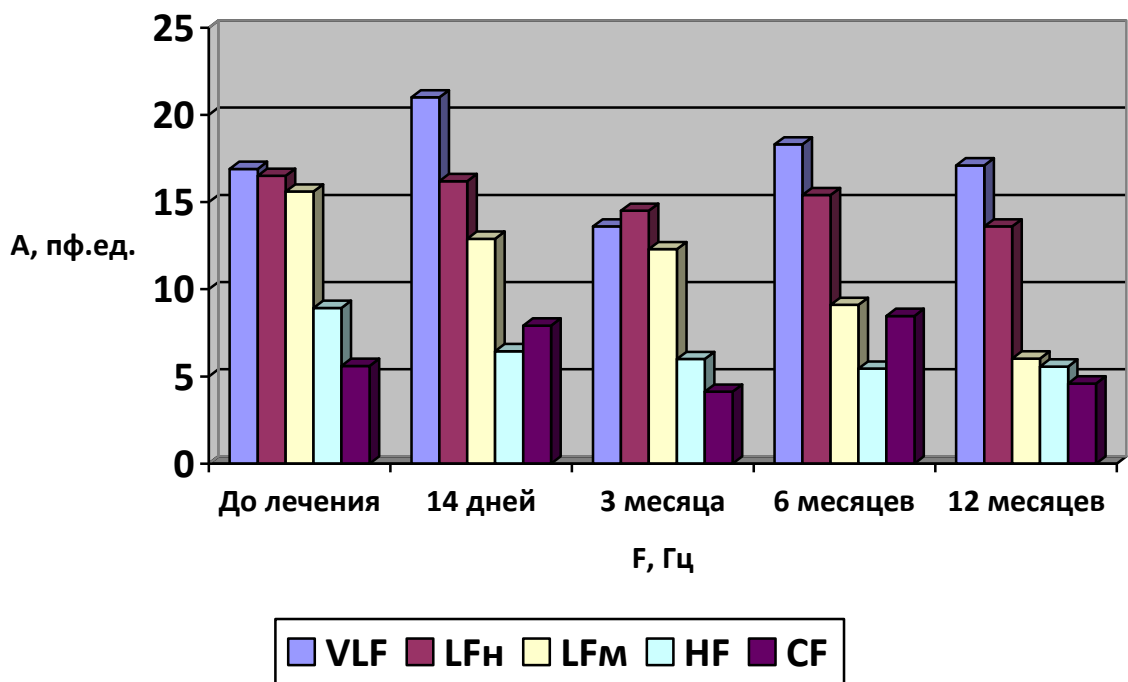


Рисунок 3.3.4.5. Динамика амплитуд колебаний по срокам наблюдения.

Данные капиллярного кровотока достоверно отражают степень выраженности клинических проявлений в полости рта. Чем интенсивнее и сильнее патологический процесс, тем выше сдвиги функциональных расстройств микроциркуляторных нарушений и наоборот.

3.3.5. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при лечении инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы

Через 14 дней после проведенного лечения у пациентов данной группы показатель микроциркуляции составил $31,2 \pm 0,4$ пф.ед., уровень флакса – $1,9 \pm 0,11$ пф.ед., коэффициент вариации составил $6,2 \pm 0,46\%$. ЛДФ-грамма регистрируется с относительно высоким уровнем ПМ и относительно монотонным характером флаксмоций с небольшой амплитудой (рис. 3.3.5.1).

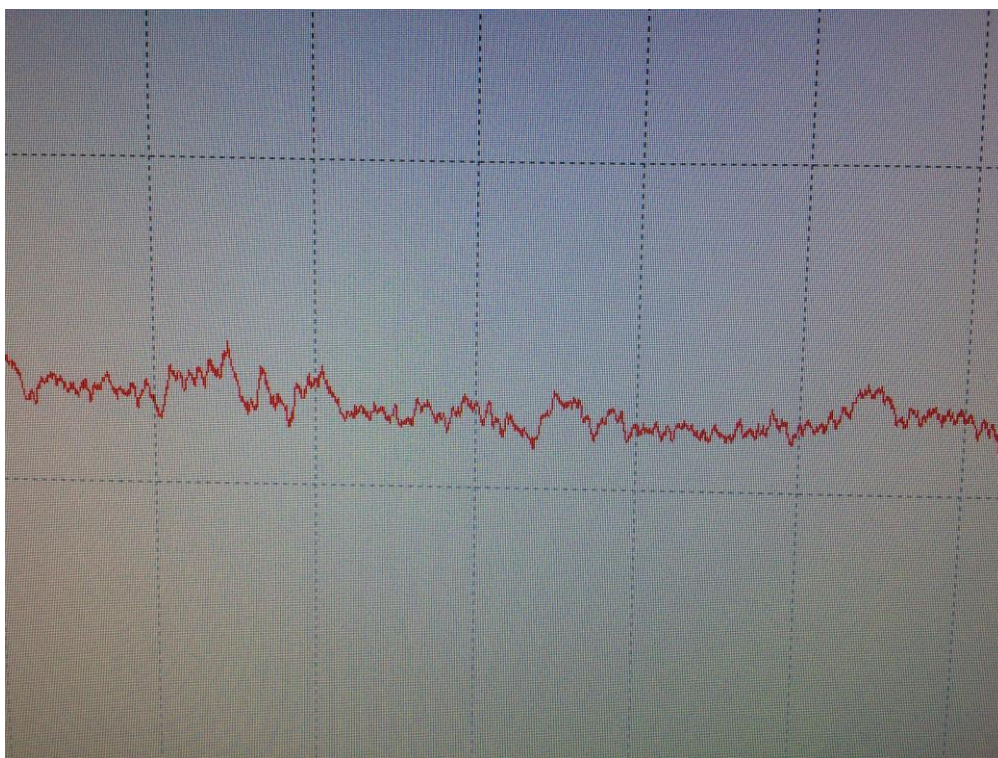


Рисунок 3.3.5.1. ЛДФ – грамма в третьей группе наблюдения спустя 14 дней от начала лечения

Локальный кровоток на данном сроке лечения практически не изменился, он характеризуется усилением притока крови в микроциркуляторное русло. Но

следует отметить, что полученные данные свидетельствуют об отсутствии усиления микроциркуляторных нарушений в микрососудах.

Проведение спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот, а также определение вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов позволило получить следующие данные (табл. 3.3.5.1).

Таблица 3.3.5.1

Спектральный анализ биоритмов колебаний капиллярного кровотока.

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	2,08±0,2	1,2±0,07	1,05±0,07	0,44±0,01	0,35±0,02
F	0,02±0,0005	0,04±0,001	0,13±0,008	0,34±0,01	1,22±0,02
A/3q	21,9±0,8	15,2±0,8	13,4±0,99	6,09±0,4	5,49±0,7
A/M	8,5±1,3	4,6±0,4	3,9±0,3	1,59±0,09	1,22±0,06

Из таблицы следует, что вклад пульсовой волны снизился на 7% и составил 10,3%. HF – колебания также уменьшились на 8% по отношению к данным до лечения, по частотному спектру составили 0,34 Гц. Уменьшение вклада пассивного фактора произошло за счет увеличения эндотелиального колебания, которое обусловлено функционированием эндотелия (выбросом вазодилататора NO).

Через 3 месяца после начала лечения в области раневого дефекта средние арифметические значения показателя М в зоне поражения составили: 29,3±0,3 пр.ед. Уровень «флакса» значительно увеличился в 1,8 раза по сравнению с его значениями до лечения и составил 3,4±0,05 пф.ед ($p<0,05$).

Статистически значимое различие между значениями K_v в III группе по отношению к показателю до лечения (11,8±0,1% и 5,5±0,17%) говорит об улучшении состояния микроциркуляции, об уменьшении застойных явлений в полости рта. Параметры базального кровотока на симметричной стороне достоверно не отличались от таковых в области очагов поражений и составили: М

– $33,46 \pm 0,2$ пф.ед., СКО – $3,35 \pm 0,02$ пф.ед., Kv – $10,21 \pm 0,1\%$, что свидетельствует о восстановлении микроциркуляторных нарушений во всей полости рта. Показатель шунтирования составил $1,47 \pm 0,3$.

Амплитудно-частотный анализ также не выявил достоверных различий при изучении ЛДФ – грамм на стороне патологии и симметрии. Распределение амплитуд кровотока между изучаемыми сторонами и данными до лечения отражены на рисунке 3.3.5.2.

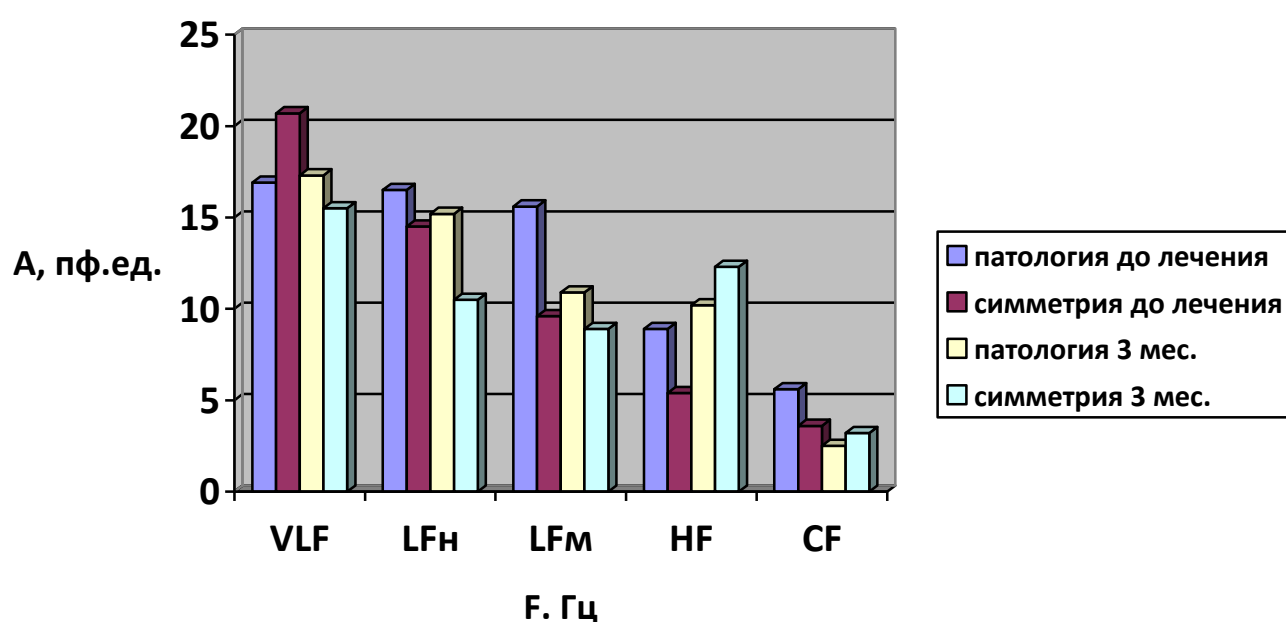


Рисунок 3.3.5.2. Соотношение АЧС до лечения и спустя 3 месяца наблюдений в III группе.

Уменьшение амплитуды пульсовой волны означает уменьшение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Но возрастание амплитуды дыхательной волны свидетельствует об ухудшении оттока в микроциркуляторное русло, снижении артерио-венозного давления. Компенсаторные механизмы организма запущены, но кровоток не может восстановиться за достаточно короткий период времени.

Спустя полгода от начала лечения на первом этапе изучения базального кровотока показатели микроциркуляции также изменились достоверно по сравнению с данными до лечения (табл. 3.3.5.2).

Таблица 3.3.5.2

Динамика базального кровотока спустя 6 месяцев наблюдений.

Показатели	М, пф.ед.	σ , пф.ед.	Kv, %
Патология до лечения	31,68 $\pm$ 0,55	1,87 $\pm$ 0,03*	5,5 $\pm$ 0,17*
Симметрия до лечения	31,37 $\pm$ 0,1	2,06 $\pm$ 0,04**	6,57 $\pm$ 0,14**
Спустя 6 месяцев патология	30,09 $\pm$ 0,1	2,85 $\pm$ 0,1*	9,49 $\pm$ 0,1*
Спустя 6 месяцев симметрия	29,77 $\pm$ 0,1	3,92 $\pm$ 0,1**	13,18 $\pm$ 0,1**

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения на стороне патологии: * - $p < 0,05$; достоверность различий по отношению к показателю до лечения на стороне симметрии: ** - $p < 0,01$.

Увеличение вазомоторной активности сосудов K_v характеризует положительную динамику в изменении микроциркуляторного русла, так как увеличение данного показателя происходит на фоне повышения «флакса» в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля при практически не изменяющейся величине М, что свидетельствует об улучшении скорости кровотока на фоне вазодилатации сосудов.

При эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая спустя 6 месяцев на стороне патологии и симметрии активная модуляция тканевого кровотока в системе микроциркуляции сосудов слизистой полости рта увеличивается за счет увеличения амплитуды низкочастотных колебаний, связанных с работой вазомоторов, усиливается эндотелиальная активность. Ритмические метаболические процессы, которые воздействуют на транспортную функцию крови и медленно и динамически повышают обменные процессы. Усиление механизмов активной модуляции сопровождается снижением роли пассивных модуляций, в основном, за счет пульсовых ритмических составляющих, что, в

конечном итоге, приводит к улучшению трофических процессов в капиллярном кровотоке (рис. 3.3.5.3).

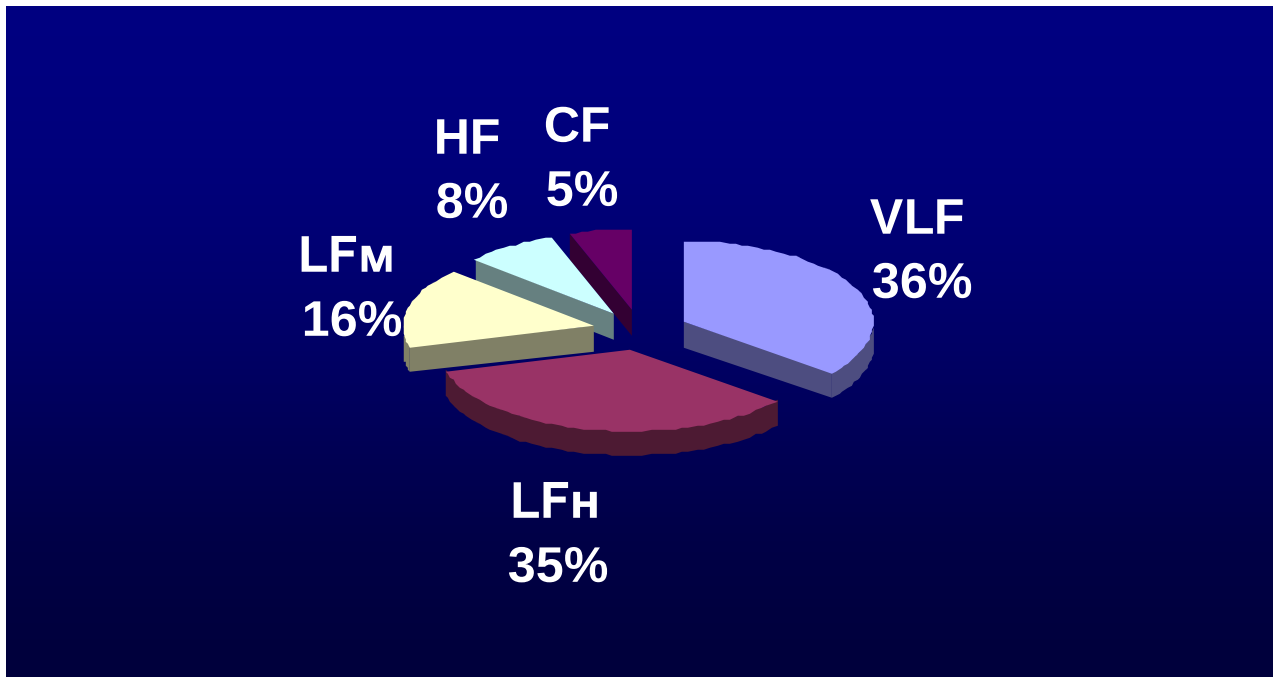


Рисунок 3.3.5.3. Амплитудно-частотный спектр через полгода наблюдения.

При дальнейшем динамическом наблюдении через 12 месяцев у пациентов данной группы отмечена положительная динамика в показателях M , σ и K_v . Коэффициент вариации увеличился как на стороне патологии, так и в симметричной области, что свидетельствует об улучшении скорости локального кровотока. Причем, положительная динамика имела однонаправленный характер (рис.3.3.5.4).

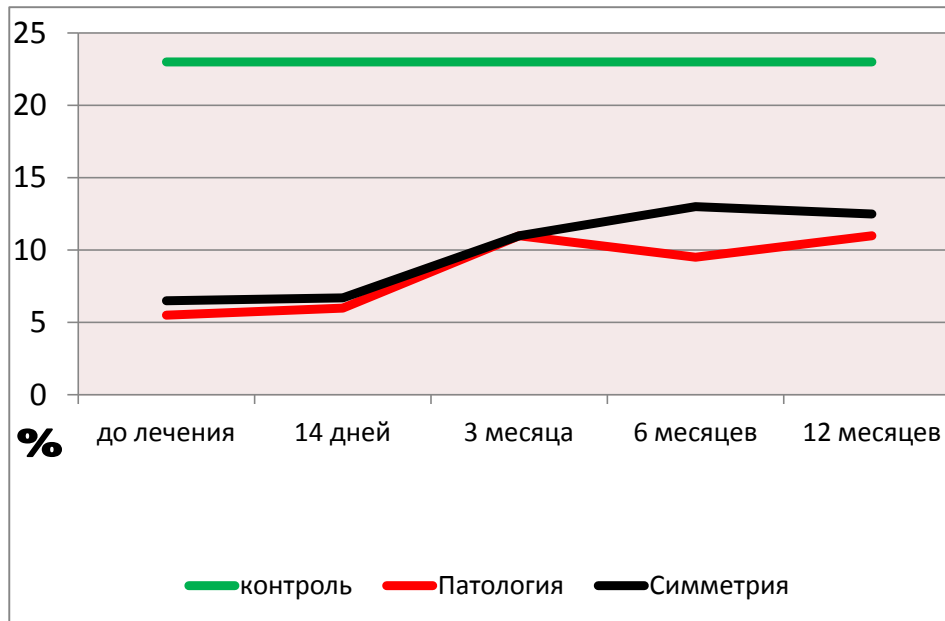


Рисунок 3.3.5.4. Динамика вазомоторной активности сосудов на протяжении года.

Параметр микроциркуляции в области эрозивно-язвенных поражений составил $30,58 \pm 0,1$ пф.ед., СКО – $3,32 \pm 0,1$ пф.ед, Kv – $10,85 \pm 0,1\%$, на симметричной стороне: M – $25,08 \pm 0,1$ пф.ед., СКО – $3,12 \pm 0,1$ пф.ед., Kv – $12,42 \pm 0,1\%$. Показатель шунтирования на стороне патологии составил $1,9 \pm 0,2$, что свидетельствует о значительном объеме крови в нутритивное звено при отсутствии спазмирования шунтов. Данные базального кровотока свидетельствуют об увеличении вазомоторной активности микрососудов слизистой полости рта, о положительной динамике изменений микроциркуляции, о существенном улучшении кровоснабжения тканей на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

При сравнении вклада высоко – и низкочастотных колебаний в данной группе максимальное значение отмечалось для эндотелиальной активности (табл. 3.3.5.3).

Таблица 3.3.5.3

Соотношение амплитуд колебаний к частотам спустя 6 месяцев

Диапазон частот	VLF	LF _H	LF _M	HF	CF
A	1,72±0,1	1,64±0,1	0,86±0,1	0,47±0,1	0,28±0,1
F	0,020±0,1	0,032±0,1	0,089±0,1	0,282±0,1	1,261±0,1
A/3q	17,284±0,1	16,480±0,1	8,642±0,1	4,723±0,1	2,814±0,1
A/M	5,625±0,1	5,364±0,1	2,813±0,1	1,537±0,1	0,916±0,1

Нейрогенная активность была в 1,9 раза больше миогенной активности. Веноулярная и кардиальная активности были в 1,9 и в 2 раза меньше по сравнению с исходными значениями. Показатели частоты пульсовой волны составили 1,2 Гц, что на 40% меньше первоначального показателя и составляет норму (0,8-1,6 Гц). Полученные данные показывают эффективность применения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы для коррекции эндотелиальной дисфункции.

3.3.6. Динамика функционального состояния микроциркуляции при эрозивно-язвенной форме КПЛ полости рта при применении комбинированного метода лечения

При исследовании капиллярного кровотока пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ слизистой полости рта на 14 день на фоне комбинированного метода лечения (инъекции тромбоцитарной аутоплазмы совместно с аппликациями лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином) показатель микроциркуляции М равнялся 30,06±0,9 пф.ед., уровень флакса – 2,3±0,25 пф.ед., Kv – 8,9±1,33%. Вазомоторная активность сосудов существенно возросла в 1,6 раза от исходного значения, данная разница была статистически достоверной (8,9±1,33% и 5,5±0,17%, при p<0,05). Изменение базовых параметров базального кровотока отразилось на динамике амплитудно-частотного спектра. На рисунке 3.3.6.1 представлено усредненное распределение амплитуд ритмов кровотока (показатели до лечения и спустя 14 дней).

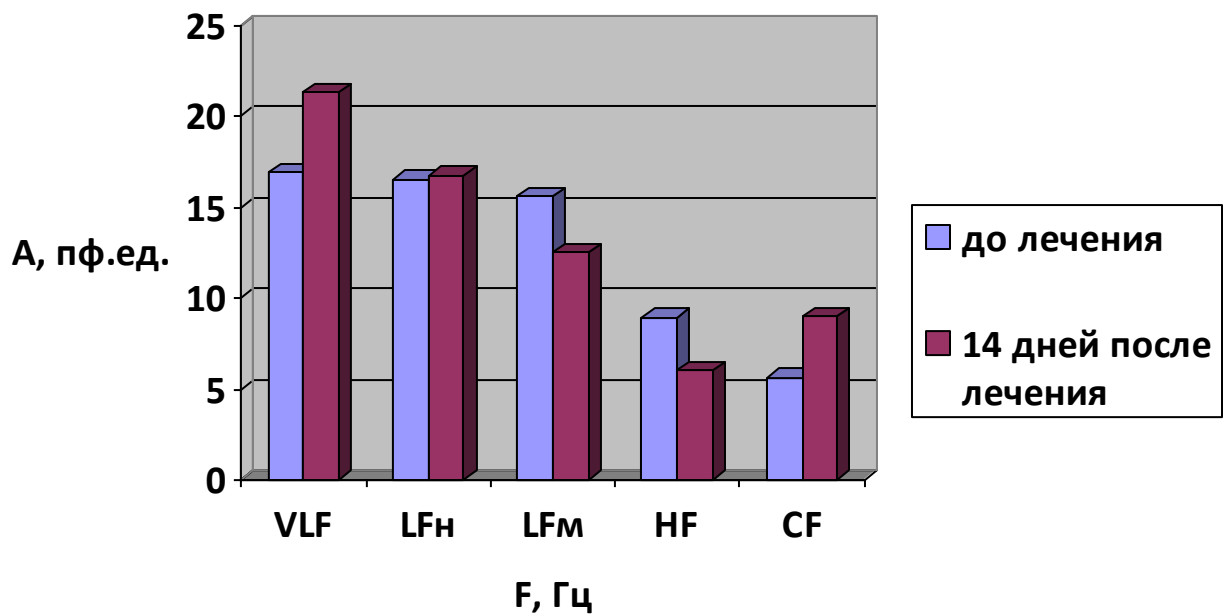


Рисунок 3.3.6.1. АЧС спустя 14 дней от начала лечения.

Из рисунка 3.3.6.1 следует, что вклад дыхательной волны заметно снизился по сравнению с исходным, что свидетельствует об уменьшении проявления застойных явлений в микроциркуляторном русле, существенным остается вклад пульсовой волны, но диапазон составляет $1,13 \pm 0,02$ Гц, что является нормой. Мышечный тонус прекапилляров, регулирующий приток крови в нутритивное русло, и нейрогенный тонус существенно и достоверно не изменили своих значений, что свидетельствует об отсутствии возможного усиления кровотока по артериоло-венулярному шунту. Эндотелиальные колебания увеличились, что отождествляется с периодическими изменениями концентрации NO (вероятно, за счет действия L – аргинина).

При изучении динамики изменения уровня базального кровотока в микроциркуляторном русле слизистой полости рта пациентов спустя 3 месяца получены следующие результаты (табл. 3.3.6.1).

Таблица 3.3.6.1

Параметры базального кровотока спустя 3 месяца

Показатели	М, пф.ед	σ , пф.ед	Kv, %
Патология	28,5 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,03	16,7 $\pm$ 0,17
Симметрия	28,9 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,03	14,7 $\pm$ 0,2

Из таблицы 3.3.16 следует увеличение среднего колебания перфузии относительно среднего потока крови в 2,5 раза на стороне патологической области, в 2 раза ($p < 0,05$) на симметричной стороне, что патогенетически характеризует более глубокую модуляцию микрокровоотока, на фоне отсутствия повышения сердечных и дыхательных ритмов. Увеличение вазомоторной активности сосудов в 3,1 раза в области эрозий и в 2,2 раза ($p < 0,05$) на противоположной стороне отражает уменьшение воспалительно-деструктивных явлений в полости рта в результате активации амплитуд высокочастотных колебаний. Второй этап обработки ЛДФ – грамм базального кровотока при исследовании ритмов колебаний перфузии крови показал снижение амплитуды пульсовой волны, вызывающей колебания кровотока вне системы микроциркуляции (рис. 3.3.6.2).

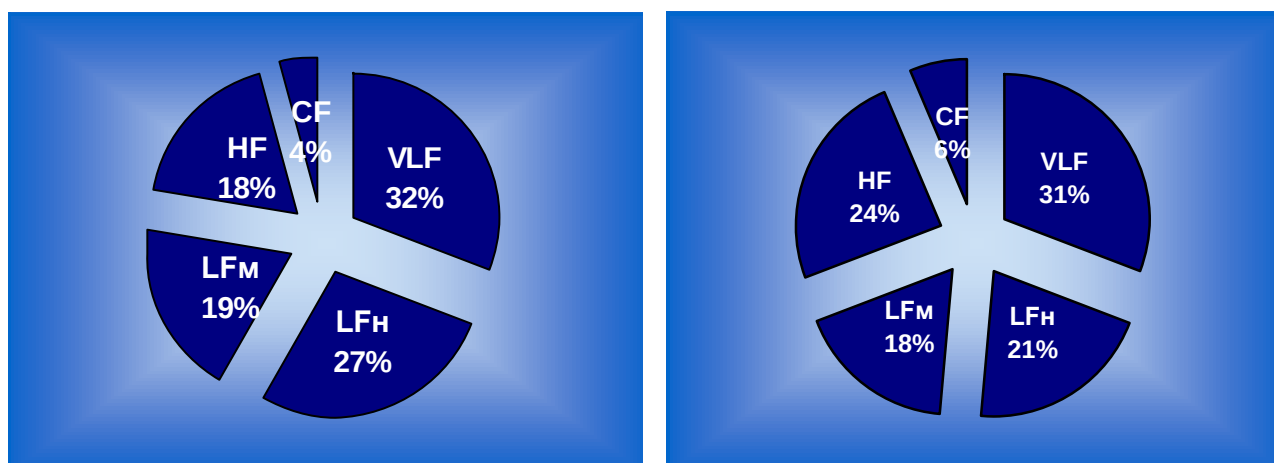


Рисунок 3.3.6.2. АЧС на стороне патологии АЧС на симметричной стороне

Пульсовые колебания изменялись незначительно относительно противоположных сторон слизистой полости рта, но были значительно ниже по

сравнению с первоначальными данными. В данной группе относительно рано наступает улучшение сосудистого тонуса, выражающееся в ослаблении венозного застоя, повышении трофики тканей, улучшении вазомоторной активности сосудов, увеличении скорости кровотока.

Спустя 6 месяцев отмечено эффективное улучшение показателей микроциркуляции слизистой полости рта. В частности, увеличение уровня капиллярного кровотока М $30,09 \pm 0,1$ пф.ед. на стороне патологии и $29,77 \pm 0,1$ пф.ед. на симметричной стороне. Также применение комбинированного метода оказывало положительное влияние на показатель колеблемости потока эритроцитов в сосудах (СКО), который вырос в 1,5 раза в области эрозивных поражений и составил $2,85 \pm 0,1$ пф.ед и в 1,9 раза на противоположной стороне и составил $3,92 \pm 0,1$ пф.ед. Коэффициент вариации также достоверно изменился по отношению к показателям до лечения и составил $9,49 \pm 0,1$ в раневой области ($p < 0,05$), на симметричной стороне $13,18 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$ по отношению к показателям до начала лечения).

Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока методом Вейвлет - преобразования показал преобладание высокочастотных колебаний, в частности, эндотелиальных (табл. 3.3.6.2).

Таблица 3.3.6.2

АЧС на стороне патологии

Диапазон частот	VLF	LF _H	LF _M	HF	CF
A	$4,11 \pm 0,11$	$3,41 \pm 0,1$	$1,81 \pm 0,1$	$1,39 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,01$
F	$0,021 \pm 0,01$	$0,042 \pm 0,01$	$0,168 \pm 0,01$	$0,298 \pm 0,01$	$1,331 \pm 0,01$
A/3q	$47,987 \pm 0,01$	$39,814 \pm 0,01$	$21,133 \pm 0,01$	$16,229 \pm 0,01$	$5,838 \pm 0,01$
A/M	$13,661 \pm 0,01$	$11,335 \pm 0,01$	$6,016 \pm 0,01$	$4,62 \pm 0,01$	$1,662 \pm 0,01$

Вклад эндотелиальных VLF – колебаний составил 36,8%; нейрогенных LF_H – колебаний – 30,6%; миогенных LF_M – колебаний – 6,9%; дыхательных HF – колебаний – 12,3% и пульсовых CF – колебаний – 4,4%.

Распределение амплитуд ритмов кровотока на симметричной стороне представлен в таблице 3.3.6.3.

Таблица 3.3.6.3

АЧС на симметричной стороне

Диапазон частот	VLF	LF _H	LF _M	HF	CF
A	2,43±0,01	2,38±0,01	1,080±0,01	0,55±0,01	0,36±0,01
F	0,021±0,01	0,038±0,01	0,084±0,01	0,298±0,01	1,187±0,01
A/3q	20,652±0,01	20,227±0,01	9,179±0,01	4,674±0,01	3,060±0,01
A/M	8,163±0,01	7,995±0,01	3,628±0,01	1,848±0,01	1,209±0,01

Вклад эндотелиальных VLF – колебаний составил 36,2%; нейрогенных LF_H – колебаний – 35,5%; миогенных LF_M – колебаний – 15,8%; дыхательных HF – колебаний – 7% и пульсовых CF – колебаний – 5,8%.

На основании полученных данных можно сказать о существенном функциональном вкладе эндотелиальных активных факторов как в модуляцию капиллярного кровотока в полости рта, так и в изменения микроциркуляции на системном уровне. На данном этапе следует отметить, что колебания нейрогенной природы были выше, чем миогенной, вероятно, на фоне отсутствия повышения величины среднего потока крови. Снижение амплитуды аperiодических низкочастотных флуксуций свидетельствует об угнетении миогенного вазомоторного механизма. Так как амплитуда нейрогенных колебаний выше миогенных, а это означает уменьшение амплитуды миогенных колебаний, в данном случае доминируют осцилляции эндотелиального ритма. Соответственно показатель шунтирования также повышен и составляет 1,88±0,2.

Спустя год от начала проведения терапии средние арифметические значения показателя М составили на стороне поражения: 28,5±0,1 пф.ед., индекс «флукса» составил 6,17±0,34 пф.ед.; коэффициент вариации существенно вырос по отношению к аналогичному показателю, полученному на начало лечения и составил 21,6±0,1% (рис.3.3.6.3).

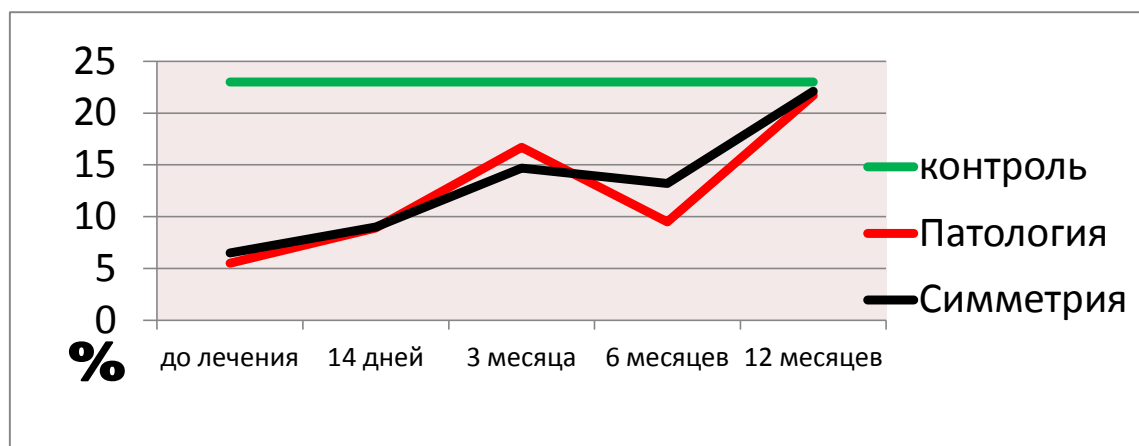


Рисунок 3.3.6.3. Динамика изменения вазомоторного ритма на протяжении года.

В симметричной области на противоположной стороне параметры базального кровотока также достоверно изменились в лучшую сторону: $M - 28,7 \pm 0,1$ пф.ед., $\sigma - 6,33 \pm 0,1$ пф.ед., $Kv - 22,1 \pm 0,1\%$. Показатели микроциркуляции полости рта были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными и практически приблизились к показателям у здоровых лиц в данной возрастной категории ($p > 0,05$). (табл. 3.3.6.4).

Таблица 3.3.6.4

Соотношение параметров базального кровотока IV группы по отношению к группе контроля

Показатели	M, пф.ед	σ , пф.ед	Kv, %
Здоровая группа	$22,81 \pm 0,51^*$	$5,24 \pm 0,34^{*,**}$	$23,0 \pm 0,24^{*,**}$
Патология до лечения	$31,68 \pm 0,55^*$	$1,87 \pm 0,03^*$	$5,5 \pm 0,17^*$
Симметрия до лечения	$31,37 \pm 0,1$	$2,06 \pm 0,04$	$6,57 \pm 0,14$
12 месяцев патология	$28,5 \pm 0,1^{*,**}$	$6,17 \pm 0,34^*$	$21,7 \pm 0,3^{*,**}$
12 месяцев симметрия	$28,7 \pm 0,1^{*,**}$	$6,33 \pm 0,1^{*,**}$	$22,1 \pm 0,2^*$

Примечание: достоверность различий по отношению к показателю до лечения: * - $p < 0,05$; достоверность различий в группе по срокам по отношению к здоровой группе: ** - $p < 0,01$.

Показатели локального кровотока характеризуются средними параметрами тканевого кровотока и хорошо выраженной аperiodичностью колебаний в ЛДФ – грамме, отражающей высокий уровень подвижности эритроцитов в тканях, сопровождающиеся высокими значениями средней колеблемости перфузии относительно среднего потока крови и повышением вазомоторной активности микрососудов слизистой полости рта. Показатель шунтирования достоверно снизился по отношению к предыдущему значению и составил $1,95 \pm 0,04$.

Анализ ритмической структуры флаксмоций больных КПЛ показал достоверное и значительное по сравнению с первоначальными данными повышение уровня вазомоций, что говорит о значительной активной модуляции тканевого кровотока (табл. 3.3.6.5).

Таблица 3.3.6.5

Ритмическая структура флаксмоций спустя 12 месяцев

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	$1,580 \pm 0,1$	$1,25 \pm 0,13$	$2,850 \pm 0,20$	$0,69 \pm 0,09$	$0,23 \pm 0,05$
F	$0,021 \pm 0,0002$	$0,042 \pm 0,0004$	$0,132 \pm 0,01$	$0,419 \pm 0,03$	$1,324 \pm 0,06$
A/3q	$11,8 \pm 0,88$	$8,643 \pm 0,1$	$16,905 \pm 0,80$	$7,021 \pm 0,52$	$1,13 \pm 0,87$
A/M	$6,3 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,6$	$11,8 \pm 0,98$	$3,85 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,1$

Возрастание миогенных LFм – колебаний свидетельствует о вазодилатации, об уменьшении периферического сопротивления. Диапазон миогенных колебаний составляет $0,132 \pm 0,01$ Гц, что характеризует повышение мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло. Перераспределение регуляций тонуса микрососудов слизистой полости рта в части усиления миогенного механизма отразилось на снижении амплитуды аperiodических низкочастотных флаксмоций (рис. 3.3.6.4).

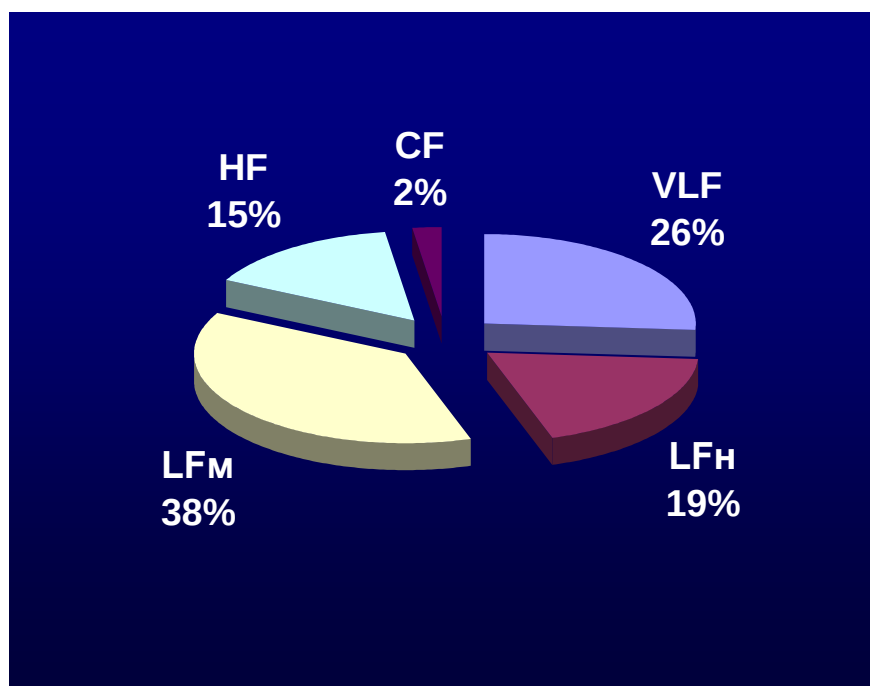


Рисунок 3.3.6.4. Усредненное распределение амплитуд колебаний тканевого кровотока.

Таким образом, вклад эндотелиальных VLF – колебаний составил 26%; нейрогенных LFh – колебаний – 19%; миогенных LFm – колебаний – 38%; дыхательных HF – колебаний – 15% и пульсовых CF – колебаний – 2%.

Результаты исследования обосновывают необходимость проведения комбинированного метода лечения у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая с позиции патогенетического подхода к лечению вышеуказанной патологии. Так как на фоне данного метода лечения происходит увеличение скорости локального кровотока, увеличение вазомоторной активности сосудов, увеличение амплитуд и вклада активных факторов регуляции кровотока. Эти изменения служат диагностическим критерием нарушений механизмов регуляции капиллярного кровотока. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении кровотока в слизистой оболочке полости рта у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ.

3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунологическое исследование ротовой жидкости пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая заключалось в оценке концентраций про- и противовоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, IFN γ , IL – 4) и иммуноглобулинов sIgA, IgG, IgM.

На момент первичного обследования 120 пациентов отмечались следующие значения показателей: уровень провоспалительных цитокинов составил - интерлейкин -1 β (IL – 1 β) – 41,24 $\pm$ 1,87 пг/мл, интерлейкин – 8 (IL-8) - 51,3 $\pm$ 1,21 пг/мл, фактор некроза опухоли альфа (Tumor necrosis factor - TNF α) - 3,95 $\pm$ 0,37 пг/мл, интерферон гамма (IFN γ) – 6,33 $\pm$ 0,54 пг/мл. Концентрация противовоспалительного цитокина интерлейкина - 4 (IL – 4) составила 10,1 $\pm$ 1,3 пг/мл. Уровень иммуноглобулина А (sIgA) - 0,43 $\pm$ 0,01 МЕ/мл, иммуноглобулина G (IgG) – 0,022 $\pm$ 0,001 МЕ/мл, иммуноглобулина М (IgM) – 0,15 $\pm$ 0,01 МЕ/мл. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов свидетельствует о выраженном воспалительном процессе в полости рта.

Для всех определенных провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов наблюдалось статистически значимое снижение в результате терапии. Однако, характер снижения в зависимости от выбранной терапии был разным.

3.4.1. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне традиционной схемы лечения.

Иммунологический анализ полученных данных показал отсутствие изменений на 3 день на фоне традиционной схемы лечения. Динамика показателей концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов соответствовала картине воспаления. Так, концентрация IL – 1 β составила 39,1 $\pm$ 1,02 пг/мл, IL – 8 – 48,8 $\pm$ 1,29 пг/мл, TNF α – 3,83 $\pm$ 0,43 пг/мл, IFN γ – 5,91 $\pm$ 0,32 пг/мл, IL-4 – 11,88 $\pm$ 2,1 пг/мл. Несмотря на то, что пациенты уже 3 день получали общую и местную медикаментозную терапию, содержание

иммуноглобулинов в ротовой жидкости нарастало, хотя данная разница была статистически недостоверной ($p>0,05$). В частности, концентрация sIgA составила $0,45\pm0,08$ МЕ/мл, иммуноглобулина G – $0,023\pm0,001$ МЕ/мл, IgM – $0,21\pm0,01$ МЕ/мл.

Через 7 дней на фоне проведенной медикаментозной терапии наблюдалась положительная динамика показателей концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, характеризующаяся уменьшением средних значений в данной группе. В частности, концентрация IL – 1 β достоверно уменьшилась на 15,7% по сравнению с показателями, полученными до лечения и на 3 день медикаментозной терапии, и составила $33,8\pm1,23$ пг/мл ($p<0,05$). На 14,8% достоверно снизилась концентрация интерлейкина – 8 по отношению к данным, полученным на ранних сроках, и равнялась $42,5\pm1,23$ пг/мл ($p<0,05$). Значения фактора некроза опухоли альфа ($3,48\pm0,23$ пг/мл) и интерферона гамма ($5,27\pm0,33$ пг/мл) уменьшились по сравнению с первоначальными данными, но разница была статистически недостоверной ($p>0,05$). Повышение концентрации в 1,3 раза противовоспалительного цитокина IL – 4 и составило $13,3\pm2,2$ пг/мл. Повышение концентрации противовоспалительного цитокина происходило на фоне снижения показателей провоспалительных цитокинов. На данном этапе наблюдения концентрация секреторного иммуноглобулина A снизилась на 10% и составила $0,39\pm0,06$ МЕ/мл, данная разница не была статистически достоверной по отношению к показателям, полученным до лечения и на 3 день наблюдения ($p>0,05$). Концентрация IgG и IgM достоверно не изменили свое значение и составили $0,027\pm0,001$ МЕ/мл и $0,24\pm0,01$ МЕ/мл соответственно.

На 14 и 21 дни наблюдения и лечения отмечено достоверное уменьшение показателей провоспалительных цитокинов как по отношению к значениям, полученным до начала лечения, так и на сроках наблюдения (рис.3.4.1.1).

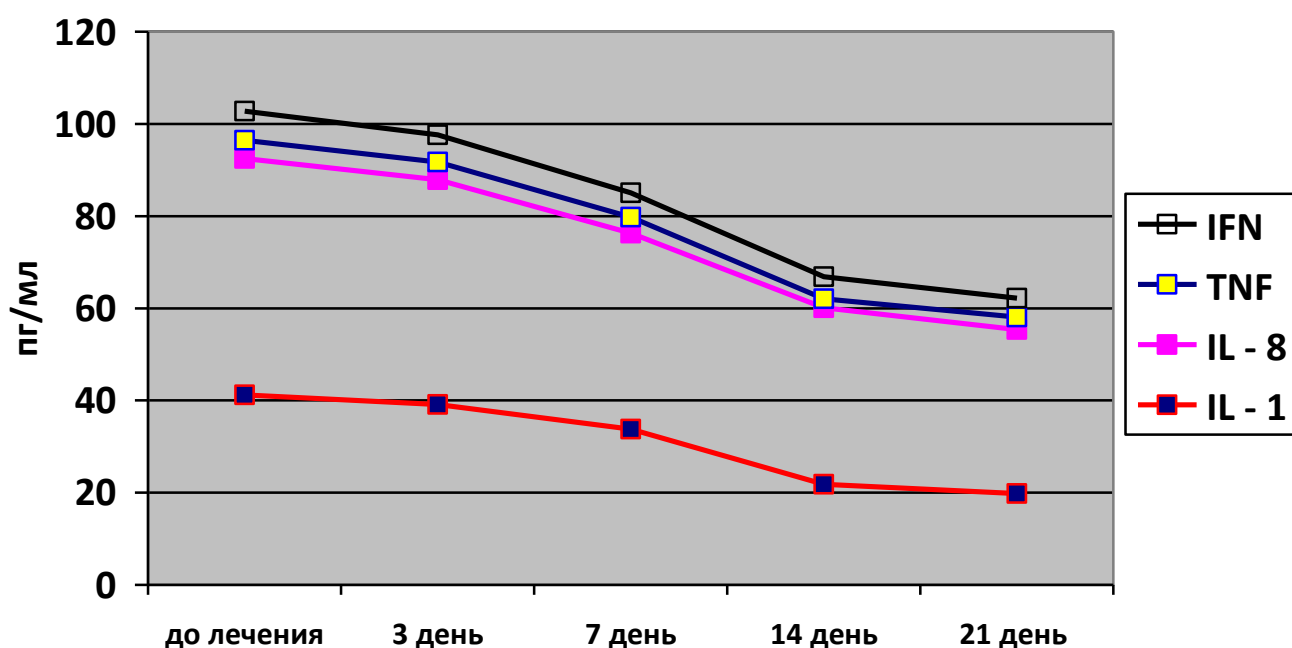


Рисунок 3.4.1.1 Динамика уровня провоспалительных цитокинов в ближайшие сроки лечения.

Так, уровень интерлейкина – 1β снизился на 79% и составил $21,8 \pm 0,36$ пг/мл на 14 день, на 21 день уменьшился в 1,8 раза по отношению к первому посещению и равнялся $19,8 \pm 0,37$ пг/мл ($p < 0,05$). Значение показателя IL – 8 также достоверно снизился и составил $38,3 \pm 1,25$ пг/мл на 14 день, а на 21 день $35,6 \pm 1,2$ пг/мл. Фактор некроза опухоли уменьшился в 2 раза по сравнению с первым днем наблюдения и составил $1,93 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,05$). Следует отметить, что к 3 недели наблюдения TNF α незначительно увеличился и составил $2,52 \pm 0,12$ пг/мл. Данное значение является статистически достоверно различным по отношению к началу лечения ($p < 0,05$), но по отношению к предыдущему сроку наблюдения достоверной разницы отмечено не было ($p > 0,05$). Незначительное увеличение данного показателя, вероятно, связано с прекращением местной медикаментозной терапии, так как отсутствуют клинические признаки данного заболевания в полости рта. Показатели концентрации IFN γ достоверно снижались на момент начала терапии и составили на 14 день – $4,78 \pm 0,28$ пг/мл, на 21 день – $4,1 \pm 0,22$ пг/мл, что в 1,5 раза меньше первоначального показателя ($p < 0,05$). Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о том, что у

больных отмечается стихание воспалительных процессов, о чем свидетельствует сниженная концентрация провоспалительных цитокинов IL – 1 β , IL – 8, TNF α , IFN γ . Уровень IL – 4 спустя 2 недели незначительно повысился и составил $12,4 \pm 2,3$ ($p > 0,05$). Спустя 21 день наблюдалось относительное снижение данного показателя на 16% и составил $10,2 \pm 0,8$ пг/мл ($p > 0,05$).

К 14 дню терапии наблюдалось снижение показателей иммуноглобулинов относительно 7 дня терапии. Так, IgG уменьшился на 30,4% относительно недельного значения и составил $0,23 \pm 0,001$ МЕ/мл. IgM также достоверно уменьшился на 33,3% ($0,18 \pm 0,01$ МЕ/мл) относительно 7 дней. sIgA увеличился в 1,1 раза по сравнению с началом лечения и составил $0,48 \pm 0,07$ МЕ/мл, и в 1,2 раза относительно семи дней.

Спустя 21 день показатели иммуноглобулинов G и M продолжали снижать свои значения и составили $0,021 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,15 \pm 0,01$ МЕ/мл соответственно. Содержание иммуноглобулина A составило $0,52 \pm 0,08$ МЕ/мл, что является достоверно выше показателей относительно 7 дней наблюдения и лечения. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у больных КПЛ в процессе лечения в ближайшие сроки наблюдения восстанавливалась иммунологическая защита слизистой оболочки полости рта.

Спустя 1 месяц наблюдалось достоверное снижение показателей провоспалительных цитокинов. Проявилась четкая тенденция статистически достоверного превосходства над предыдущими сроками наблюдения. Средние значения показателей провоспалительных цитокинов были статистически достоверно меньшими, чем на момент первичного осмотра ($p < 0,05$). Уровень IL – 1 β был статистически достоверно меньшим относительно 3 и 7 дня и составил $18,7 \pm 0,22$ пг/мл. Концентрация IL – 8 в ротовой жидкости пациентов снизилась на 39% относительно 3 дня и составила $35,1 \pm 0,33$ пг/мл. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении TNF α . Значение фактора некроза опухоли уменьшилось в 1,4 раза и равнялось $2,85 \pm 0,22$ пг/мл, данная разница была статистически достоверной относительно начала лечения. Следует отметить, что значение

данного показателя повысилось на 13% по сравнению с предыдущим 21 днем наблюдения, хотя данная разница не является статистически достоверной ($p>0,05$). Показатель IFN γ в ротовой жидкости составил $3,9\pm 0,24$ пг/мл, что в 1,6 раза выше аналогичного значения до начала лечения и в 1,5 раза больше относительно 3 дней лечения.

Для противовоспалительного цитокина IL-4 характерным явилось повышение значений концентраций после начала терапии и до 14 дня, далее наблюдалось относительное снижение показателей. Отмечается незначительное снижение IL – 4 спустя 1 месяц на 6% относительно начала лечения, IL – 4 равнялся $9,5\pm 0,9$ пг/мл. По отношению ко всем срокам наблюдений данная разница не является статистически достоверной ($p>0,05$).

Концентрация IgG практически не изменила своего значения относительно предыдущего наблюдения и составила $0,021\pm 0,001$ МЕ/мл. То же самое можно отметить в отношении IgM, данное значение спустя 30 дней составило $0,14\pm 0,01$ МЕ/мл. sIgA также достоверно не изменил своего показателя относительно предыдущего срока и составил $0,52\pm 0,08$ МЕ/мл, но следует заметить, что это является достоверно выше первоначального значения ($p>0,05$).

Спустя 3 месяца после начала медикаментозной терапии в I группе продолжилось отмечаемое на предыдущих этапах наблюдения снижение средних значений всех лабораторных показателей про – и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов. Исключением является показатель иммуноглобулина А, концентрация которого выросла в 1,4 раза и составила $0,57\pm 0,07$ МЕ/мл.

Спустя 6 месяцев отмечался существенный рост практически всех лабораторных показателей, до значений, сопоставимых с предыдущими трехмесячными данными. В частности, показатель IL- 1 β составил $23,4\pm 1,02$ пг/мл, что выше на 40% предыдущего показателя ($p<0,05$), но в 1,8 раза меньше данных до начала лечения. Концентрация IL – 8 также выросла на 17% и составила $40,5\pm 1,22$ пг/мл, данная разница является достоверно выше

предыдущего значения ($p < 0,05$). По сравнению с первоначальными значениями концентрация IL – 8 ниже в 1,3 раза. Незначительное увеличение концентрации TNFa – $2,78 \pm 0,15$ пг/мл по сравнению с предыдущим сроком, но является на 42% выше первоначального значения. Аналогичная ситуация сохраняется в отношении значения интерферона – $4,4 \pm 0,15$ пг/мл, что в 1,2 раза выше предыдущего показателя, но в 1,4 раза меньше первоначального показателя. Концентрация IL- 4 также повысилась в 1,1 раза относительно 90 дней и составила $9,7 \pm 0,32$ пг/мл. Относительно начала лечения концентрация данного показателя существенно не отличается ($p > 0,05$). Концентрация иммуноглобулина А уменьшилась в 1, 3 раза относительно 3 месяцев наблюдения и равнялась $0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл. Значительно возросла концентрация IgG относительно всех сроков наблюдения и составила $0,030 \pm 0,001$ МЕ/мл. Концентрация IgM равнялась $0,16 \pm 0,01$ МЕ/мл, достоверно не изменилась относительно всех сроков наблюдения ($p > 0,05$). Увеличение вышеперечисленных показателей можно объяснить тем, что в полости рта наблюдалось ухудшение клинических показателей больных эрозивно-язвенной формой КПЛ.

Спустя 12 месяцев от начала лечения и 6 месяцев от даты последнего наблюдения были выявлены следующие показатели цитокинового профиля. Значения провоспалительных цитокинов IL – 1 β , IL – 8, TNFa и IFNy практически не изменили свое значение относительно последнего срока наблюдения (6 месяцев) (табл. 3.4.1.1).

Таблица 3.4.1.1

Динамика показателей иммунологического профиля пациентов на фоне традиционной терапии

Признаки/ сроки	IL-1β, пг/мл	IL-8, пг/мл	TNFα, пг/мл	IFNγ, пг/мл	IL-4, пг/мл	sIgA, МЕ/мл	IgG, МЕ/мл	IgM, МЕ/мл
До лечения	41,24±1,87*	51,3±1,21*	3,95±0,37*	6,33±0,54*	10,1±1,3	0,43±0,01	0,022±0,001*	0,15±0,01*
3 дня	39,1±1,02	48,8±1,29	3,83±0,43	5,91±0,32	11,88±2,1	0,45±0,08	0,023±0,001	0,21±0,01*
7 дней	33,8±1,23 ^{*,**}	42,5±1,23 ^{*,**}	3,48±0,23 ^{**}	5,27±0,33 ^{**}	13,3±2,2 ^{**}	0,39±0,06	0,027±0,001 ^{*,**}	0,24±0,01*
14 дней	21,8±0,36 ^{*,**}	38,3±1,25*	1,93±0,22 ^{*,**}	4,78±0,28	12,4±2,3	0,48±0,07	0,023 [*] ±0,001	0,18±0,01
21 день	19,8±0,37 ^{*,**}	35,6±1,2 ^{*,**}	2,52±0,12 ^{*,**}	4,1±0,22 ^{*,**}	10,2±1,8	0,52±0,08	0,021 [*] ±0,001	0,15±0,01
1 месяц	18,7±0,22 ^{*,**}	35,1±0,33 ^{*,**}	2,85±0,22*	3,9±0,24 ^{*,**}	9,5±0,9	0,52±0,08	0,021±0,001	0,14±0,01
3 месяца	16,7±0,11 ^{*,**}	34,7±0,46 ^{*,**}	2,75±0,21*	3,75±0,27 ^{*,**}	9,1±0,2	0,57±0,07	0,020±0,001*	0,15±0,01
6 мес.	23,4±1,02 ^{*,**}	40,5±1,22*	2,78±0,21*	4,4±0,15*	9,7±0,32	0,43±0,08	0,030±0,001*	0,16±0,01
12 мес.	24,5±1,01 ^{*,**}	33,3±0,47 ^{*,**}	2,65±0,24 ^{*,**}	3,9±0,41*	8,2±0,8	0,47±0,07	0,014±0,001 ^{*,**}	0,12 [*] ±0,01

* - достоверность различий со значениями до лечения (p<0,05);

** - достоверность различий относительно 7 дней наблюдения (p<0,01)

Спустя год от начала лечения выявлено достоверное уменьшение показателей иммунологического профиля. Отмечено снижение концентрации всех провоспалительных цитокинов, особое внимание следует уделить интенсивному

уменьшению провоспалительных цитокинов, являющихся факторами-предикторами развития эндотелиальной дисфункции (рис.3.4.1.2.).

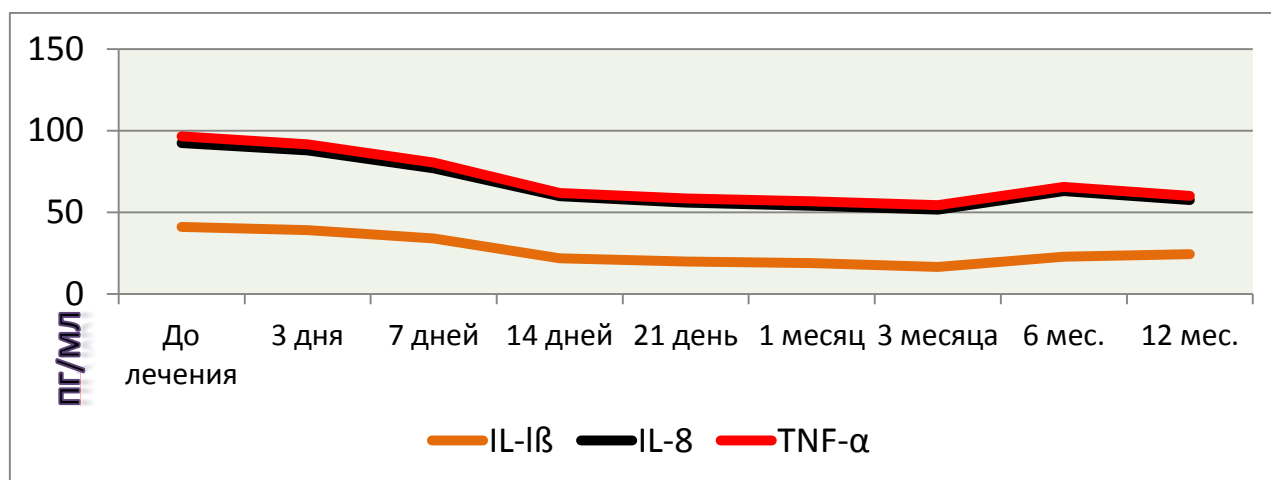


Рисунок 3.4.1.2. Динамика изменений провоспалительных цитокинов в ближайшие и отдаленные сроки наблюдений.

Следует отметить, что в 6-месячный интервал отмечается незначительное повышение показателей иммунологического профиля, что объясняется рецидивированием эрозивно-язвенных поражений в полости рта больных КПЛ.

Результаты исследования показали, что в процессе лечения у больных КПЛ восстанавливалась иммунологическая защита слизистой оболочки полости рта при традиционной терапии. После лечения было отмечено достоверное снижение IgM, IgG и повышение sIgA в слюне больных эрозивно-язвенной формой КПЛ. Сравнение I группы с данными до начала лечения выявило положительные изменения концентраций про – и противовоспалительных цитокинов в процессе лечения.

3.4.2. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне применения лекарственной композиции Тизоля с L - аргинином

При местной медикаментозной терапии 30 больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая во II группе применяли аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином с использованием «сэндвич – техники». Анализ результатов иммунологических показателей на всех сроках наблюдения отличался от аналогичных до начала лечения. Так, уже на 3 день

медикаментозной терапии концентрация провоспалительных цитокинов снизилась по отношению к первоначальным данным, но данная разница была статистически недостоверной ($p>0,05$). Так, концентрация интерлейкина – 1 β составила $36,7\pm1,23$ пг/мл, что на 12 % меньше до начала терапии. Уровень интерлейкина – 8 уменьшился на 9,8% и равнялся $46,7\pm1,02$ пг/мл. Содержание TNF α и IFN γ составило $3,24\pm0,35$ пг/мл и $5,65\pm0,23$ пг/мл соответственно. На 11% повысился уровень противовоспалительного цитокина IL – 4 – $11,2\pm2,3$ пг/мл, данная разница является статистически недостоверной ($p>0,05$). Уровень sIgA составил $0,43\pm0,07$ МЕ/мл, IgM – $0,22\pm0,01$ МЕ/мл и IgG – $0,025\pm0,001$ МЕ/мл. Можно отметить, что уже на 3 день на фоне медикаментозного лечения аппликаций Тизоля с L – аргинином отмечалась определенная динамика показателей местного иммунитета в полости рта, проявляющаяся в снижении провоспалительных цитокинов.

На седьмой день наблюдений описанные выше тенденции к снижению уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости продолжались. Так, концентрация IL – 1 β составила $32,1\pm0,83$ пг/мл, IL – 8 – $38,9\pm1,01$ пг/мл, TNF α – $2,61\pm0,16$ пг/мл и IFN γ – $4,83\pm0,21$ пг/мл. Вышеперечисленные показатели статистически достоверно отличались от первоначальных значений ($p<0,05$). Концентрация интерлейкина 4 незначительно повысилась и составила $12,8\pm2,1$ пг/мл. Повышение данного показателя на фоне лечения было статистически недостоверным относительно 3 дня и начала лечения ($p>0,05$). Концентрация IgG и IgM продолжала нарастать даже после начала лечения и равнялась $0,026\pm0,001$ МЕ/мл и $0,24\pm0,01$ МЕ/мл. Концентрация sIgA также незначительно изменила свое значение – $0,37\pm0,08$ МЕ/мл.

Полученные данные спустя 14 дней от начала лечения свидетельствуют о нормализации иммунологической реактивности организма. Концентрация IL – 1 β достоверно снизилась по отношению к первоначальным данным и ко всем срокам наблюдения: $11,2\pm0,21$ пг/мл ($p<0,05$). Уровень IL – 8 достоверно уменьшился относительно ранее полученных данных и составил $34,5\pm1,07$ пг/мл. На 58%

уменьшился уровень TNFa относительно 1 дня наблюдения и составил $1,53 \pm 0,25$ пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация провоспалительного цитокина IFNy также уменьшилась на 47% относительно первоначального показателя – $4,3 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень IL – 4 уменьшился на 9,4% относительно 7 дней ($p > 0,05$) и все-таки значение IL – 4 повышено на 15,8% по отношению к первому дню лечения ($p > 0,05$) и составил $11,7 \pm 1,1$ пг/мл. Концентрация иммуноглобулина А составила $0,44 \pm 0,09$ МЕ/мл, что на 21,6% выше предыдущего значения ($p > 0,05$). Уровень IgG и IgM уменьшился и достиг практически первоначального значения – $0,023 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,15 \pm 0,01$ МЕ/мл.

Спустя 3 недели отмеченная ранее тенденция к снижению лабораторных показателей во всех группах – продолжилась, что подтверждалось статистически. Исключением является sIgA, который на 18% повысился относительно 14 дней и на 21% по отношению к первоначальным данным – $0,52 \pm 0,07$ МЕ/мл. Концентрация иммуноглобулинов G и M достоверно не изменилась и составила $0,21 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,13 \pm 0,01$ МЕ/мл. Концентрация провоспалительных цитокинов практически оставалась на том же уровне относительно 14 дней: IL-1 β – $11,06 \pm 0,35$ МЕ/мл, IL – 8 – $36,2 \pm 1,02$ пг/мл, TNFa – $2,25 \pm 0,21$ пг/мл и IFNy – $3,8 \pm 0,31$ пг/мл. Полученные данные свидетельствуют о развитии в полости рта компенсаторных реакций, направленных на подавление воспалительного процесса.

Спустя 1 месяц после начала лечения при изучении концентрации иммунологических показателей была выявлена четкая тенденция статистически достоверного превосходства относительно данных, полученных до начала лечения и спустя 3 дня. Иммунологические показатели были практически аналогичны показателям относительно 21 дня наблюдения: IL – 1 β – $11,8 \pm 0,21$ пг/мл, IL – 8 – $34,8 \pm 0,45$ пг/мл, TNFa – $2,55 \pm 0,11$ пг/мл, IFNy – $3,5 \pm 0,27$ пг/мл, IL – 4 – $9,7 \pm 0,8$ пг/мл, sIgA – $0,52 \pm 0,08$ МЕ/мл, IgG – $0,020 \pm 0,001$ МЕ/мл, IgM – $0,14 \pm 0,01$ МЕ/мл.

Спустя три месяца после начала лечения продолжилось, отмечаемое на предыдущих этапах наблюдения, снижение средних значений всех лабораторных показателей (кроме sIgA, концентрация которого в ротовой жидкости выросла на 28% относительно начала лечения). Показатели цитокинов и иммуноглобулинов практически были идентичны месячным данным, разница была статистически недостоверной относительно 1 месяца ($p>0,05$). Полученные данные характеризуют стабильность иммунологического ответа в полости рта.

Спустя 6 месяцев с начала лечения было отмечено повышение показателей цитокинов и иммуноглобулинов G и M. Иммуноглобулин A незначительно уменьшился и составил $0,53\pm 0,05$ МЕ/мл. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов отражена на рисунке 3.4.2.1.

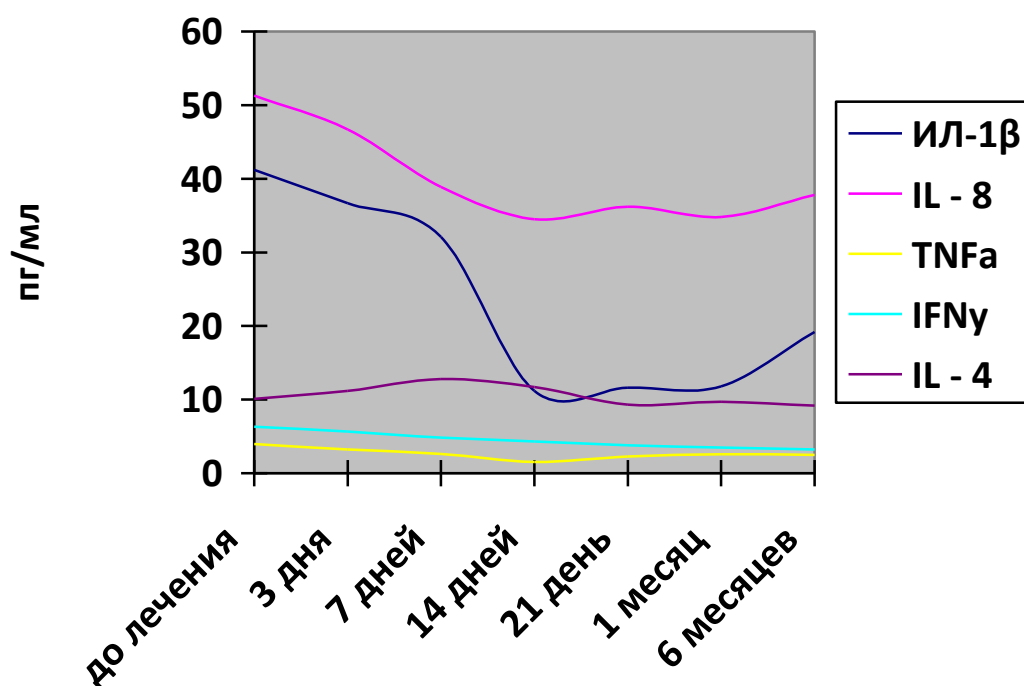


Рисунок 3.4.2.1. Динамика про – и противовоспалительных цитокинов пациентов II группы

Повышение иммунологических показателей, вероятнее всего, связано с ухудшением клинической ситуации в полости рта. После лечения содержание провоспалительных цитокинов находится в прямой зависимости от наличия воспалительной реакции в полости рта. Также при эпителизации эрозивно-

язвенных поражений на слизистой оболочке местное медикаментозное лечение не проводилось.

Спустя год средние величины факторов общего иммунитета на данном этапе были статистически достоверно меньше, чем на момент первичного обследования. Хотя и отмечается повышение иммунологических показателей относительно сроков наблюдения (табл. 3.4.2.1).

Таблица 3.4.2.1

Динамика иммунологических показателей больных КПЛ на фоне применения аппликаций Тизоля с L - аргинином

Признаки/ сроки	IL-1β, пг/мл	IL-8, пг/мл	TNFα, пг/мл	IFNγ, пг/мл	IL-4, пг/мл	sIgA, МЕ/мл	IgG, МЕ/мл	IgM, МЕ/мл
До лечения	41,24±1,87*	51,3±1,21*	3,95±0,37*	6,33±0,54*	10,1±1,3	0,43±0,01*	0,022±0,001*	0,15±0,01*
3 дня	36,7±1,23	46,7±1,02	3,24±0,35	5,65±0,23	11,2±2,3	0,43±0,07	0,025±0,001	0,22±0,01
7 дней	32,1±0,83**,**	38,9±1,01**,**	2,61±0,16**,**	4,83±0,21**	12,8±2,1	0,37±0,08**	0,026±0,001**	0,24±0,01**
14 дней	11,2±0,21**,**	34,5±1,07*	1,53±0,25**,**	4,3±0,12*	11,7±1,1	0,44±0,09	0,023±0,001	0,15±0,01**
21 день	11,06±0,35**,**	36,2±1,02*	2,25±0,21*	3,8±0,31*	9,3±0,3	0,52±0,07**,**	0,021±0,001**	0,13±0,01**
1 месяц	11,8±0,21**,**	34,8±0,45**,**	2,55±0,11*	3,5±0,27**,**	9,7±0,8	0,52±0,06**,**	0,020±0,001**	0,14±0,01**
3 месяца	13,4±0,22**,**	31,2±0,33**,**	2,47±0,23*	3,0±0,11**,**	8,6±0,3	0,55±0,08**,**	0,020±0,001**	0,14±0,01**
6 мес.	19,2±0,11**,**	37,8±0,23*	2,50±0,21*	3,7±0,32*	9,2±0,2	0,53±0,03**,**	0,025±0,001	0,13±0,01**
12 мес.	20,3±0,21**,**	34,1±0,32**,**	2,48±0,11*	3,5±0,12**,**	7,9±0,4	0,52±0,06**,**	0,012±0,001**,**	0,14±0,01**

* - достоверность различий со значениями до лечения (p<0,05);

** - достоверность различий относительно 7 дней наблюдения (p<0,01)

Таким образом, после проведенной терапии у больных КПЛ произошло снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ- 8, TNFa, IFNy, концентрация ИЛ – 4 оставалась неизменной как до лечения, так и после лечения. Произошло небольшое его снижение на 27,8%, данное различие было статистически недостоверным ($p>0,05$). После лечения было отмечено достоверное снижение IgM, IgG и повышение sIgA в слюне больных КПЛ, то есть было очевидно, что при включении в терапию лекарственной композиции Тизоля с L - Аргинином увеличивается способность слизистой оболочки полости рта к иммунологической защите.

3.4.3. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне лечения инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы

Больным эрозивно-язвенной формой КПЛ проводили путем включения в общую схему лечения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы. Анализ иммунологических показателей слюны у больных КПЛ позволил выявить значительную разницу по сравнению с данными, полученными в разные сроки наблюдения.

На 3 день лечения уровень провоспалительных цитокинов начал снижаться. Так, концентрация ИЛ – 1 ИЛ-1 β составила $38,5 \pm 1,21$ пг/мл, ИЛ – 8 – $47,5 \pm 1,12$ пг/мл, TNFa – $3,55 \pm 0,42$ пг/мл, IFNy – $5,73 \pm 0,25$ пг/мл. ИЛ – 4 на 7,9% увеличился и равнялся $10,9 \pm 2,1$ пг/мл. Иммуноглобулины А, G и М практически не изменили своих показателей и оставались на прежнем уровне: sIgA – $0,44 \pm 0,08$ МЕ/мл, IgG – $0,022 \pm 0,001$ МЕ/мл, IgM – $0,18 \pm 0,01$ МЕ/мл.

Спустя неделю концентрация цитокинов продолжала снижаться, в некоторых показателях данное снижение по отношению к 1 дню наблюдения было статистически достоверно различимо. ИЛ – 1 β уменьшился в 1,2 раза и составил $34,1 \pm 0,91$ пг/мл ($p<0,05$). Также достоверно уменьшился уровень ИЛ – 8 на 39,7% по отношению к первоначальному значению и на 29,4% относительно 3 дня, равнялся $36,7 \pm 0,81$ пг/мл ($p<0,05$ относительно 1 и 3 дня). Аналогичная тенденция наблюдалась при определении уровня TNFa и IFNy – $3,39 \pm 0,24$ пг/мл и

5,0±0,22 пг/мл. Данные показатели были достоверно выше своих первоначальных значений ($p<0,05$). Противовоспалительный цитокин интерлейкин – 4 продолжал подниматься, его значение на данном этапе составило 13,3±1,1 пг/мл ($p>0,05$ относительно первого дня). Концентрация иммуноглобулинов оставалась идентичной, достоверной разницы по срокам наблюдения отмечено не было.

Иммунологический анализ спустя 2 недели показал достоверное уменьшение концентраций провоспалительных цитокинов. Полученные данные свидетельствуют о развитии иммунного ответа, запуске компенсаторных реакций, направленных на подавление повреждающего агента. IL - 1 β уменьшился в 4 раза относительно первого дня лечения и в 3,3 раза по отношению к последнему значению – 10,1±0,33 пг/мл ($p<0,05$), IL – 8 снизился в 1,6 раза по сравнению с первоначальными данными и в 1,2 раза относительно 7 дней и составил 32,3±1,02 пг/мл ($p<0,05$; $p<0,01$), концентрация TNFa – 1,27±0,25 пг/мл, что в 3,1 раза меньше показателя до лечения и в 2,7 раза меньше относительно предыдущего значения. Уровень IFNy также достоверно уменьшился относительно сроков наблюдения – 4,2±0,13 пг/мл, что в 1,5 раза меньше аналогичного показателя до лечения и в 1,2 раза меньше относительно 7 дней ($p<0,05$). IL – 4 практически оставался на прежнем уровне – 10,6±1,7 пг/мл, концентрация данного показателя уменьшилась относительно недельного значения и практически приблизилась к первоначальным данным, но данная разница по всем срокам наблюдения является недостоверной ($p>0,05$). Следует отметить на данном сроке существенное увеличение концентрации sIgA – 0,51±0,03 МЕ/мл, что на 18,6% выше относительно первого дня наблюдения и также достоверно выше по отношению к 3 и 7 дню лечения ($p<0,01$). Концентрация IgG и IgM практически не изменили своих значений относительно всех сроков наблюдения – 0,020±0,001 МЕ/мл и 0,15±0,01 МЕ/мл соответственно. Следует сказать, что уровень иммуноглобулинов остается на прежнем уровне (не поднимается), а уровень провоспалительных цитокинов достоверно уменьшился, что свидетельствует об отсутствии воспалительно-деструктивных процессов в полости рта. Цитокины

выступают как защитный фактор, действие которых направлено на устранение воспалительной реакции в тканях слизистой оболочки полости рта.

Спустя 21 день тенденция к снижению уровня про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости сохранялась. IL – 1 ИЛ-1 β – 11,3 пг/мл, IL – 8 – $28,7 \pm 0,34$ пг/мл, TNFa – $1,33 \pm 0,113$ пг/мл, IFN γ – $3,4 \pm 0,22$ пг/мл. Однако, уровень противовоспалительного цитокина IL – 4 достоверно снизился относительно сроков наблюдения и составил $7,4 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень данного показателя уменьшился в 1,4 раза, можно предположить, что в полости рта на фоне медикаментозной терапии инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы отсутствует картина вялотекущего воспалительного процесса в ротовой полости. Иммуноглобулины А, G и М оставались на своем уровне – $0,55 \pm 0,07$ МЕ/мл, $0,020 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,12 \pm 0,01$ МЕ/мл соответственно.

Спустя 1 и 3 месяца наблюдений уровень про- и противовоспалительных цитокинов в слюне продолжал снижаться. На данном этапе уровень цитокинов во всех группах был статистически достоверно ниже, чем аналогичные показатели, выявленные на момент первичного обследования ($p < 0,05$) (рис. 3.4.3.1).

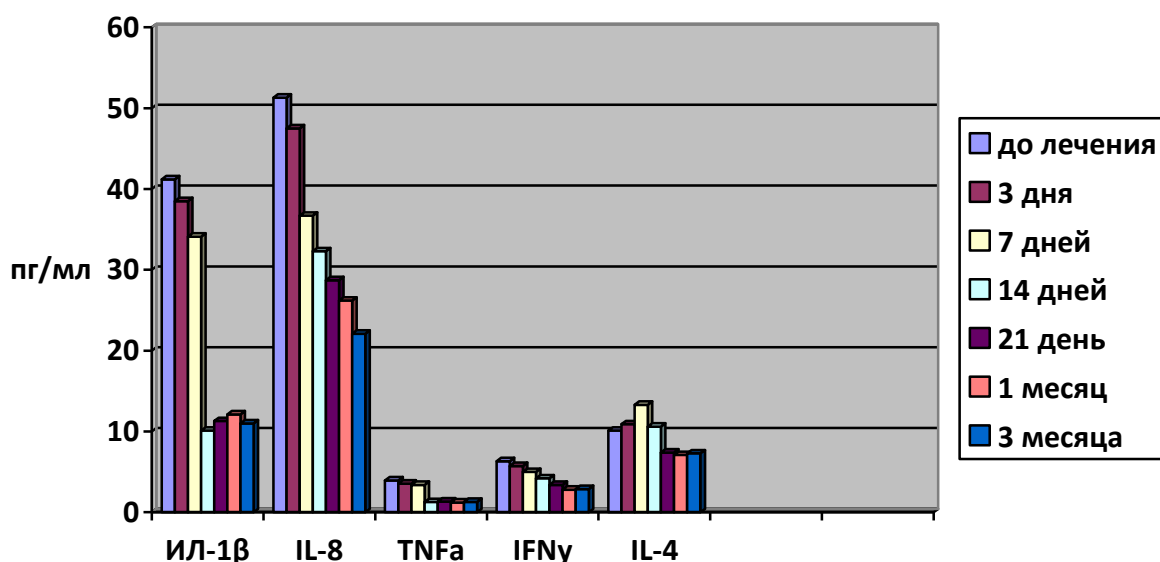


Рисунок 3.4.3.1. Изменение концентрации про – и противовоспалительных цитокинов слюны у пациентов III группы.

Иммуноглобулин А достоверно повысил свой уровень в 1,6 раза по отношению к первоначальному значению и составил $0,71 \pm 0,03$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов G и M уменьшились и равнялись $0,18 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,11 \pm 0,001$ МЕ/мл, данная разница была статистически достоверной относительно первого дня наблюдения и лечения и 7 дня ($p < 0,01$).

Спустя полгода наблюдений отрицательной динамики в иммунологических показателях отмечено не было. Уровень цитокинов оставался на прежнем уровне относительно предыдущего срока наблюдения. Так, через 6 месяцев: ИЛ-1 β - $11,1 \pm 0,87$ пг/мл, ИЛ - 4 - $23,3 \pm 0,11$ пг/мл, TNF α - $1,55 \pm 0,14$ пг/мл, IFN γ - $2,67 \pm 0,1$ пг/мл, ИЛ - 4 - $7,2 \pm 0,2$ пг/мл, sIgA - $0,72 \pm 0,05$ МЕ/мл, IgG - $0,018 \pm 0,001$ МЕ/мл и IgM - $0,12 \pm 0,001$ МЕ/мл. На основании полученных данных можно судить о нормализации иммунологической реактивности после медикаментозного лечения.

Через год было отмечено достоверное снижение концентраций иммуноглобулинов G и M и составило $0,010 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,11 \pm 0,01$ МЕ/мл. После лечения было отмечено повышение концентраций sIgA - $0,68 \pm 0,04$ МЕ/мл. Концентрации иммунологических показателей отражены в таблице 3.4.3.1

Таблица 3.4.3.1

Динамика иммунологических показателей пациентов на фоне инъекций
тромбоцитарной аутоплазмы

Признаки/ сроки	IL-1 β , пг/мл	IL-8, пг/мл	TNF α , пг/мл	IFN γ , пг/мл	IL-4, пг/мл	sIgA, МЕ/мл	IgG, МЕ/мл	IgM, МЕ/мл
До лечения	41,24 $\pm$ 1, 87*	51,3 $\pm$ 1, 21*	3,95 $\pm$ 0, 37*	6,33 $\pm$ 0, 54*	10,1 $\pm$ 1,3*	0,43 $\pm$ 0, 01*	0,022 $\pm$ 0, 001*	0,15 $\pm$ 0, 01*
3 дня	38,5 $\pm$ 1, 21	47,5 $\pm$ 1, 12	3,55 $\pm$ 0, 42	5,73 $\pm$ 0, 25	10,9 $\pm$ 2,1	0,44 $\pm$ 0, 08	0,022 $\pm$ 0, 001	0,18 $\pm$ 0, 01
7 дней	34,1 $\pm$ 0, 91**	36,7 $\pm$ 0, 81*,**	3,39 $\pm$ 0, 24**	5,0 $\pm$ 0,2 2**	13,3 $\pm$ 0,9**	0,43 $\pm$ 0, 08**	0,023 $\pm$ 0, 001**	0,18 $\pm$ 0, 01**
14 дней	10,1 $\pm$ 0, 33*,**	32,3 $\pm$ 1, 02*,**	1,27 $\pm$ 0, 24*,**	4,2 $\pm$ 0,1 3*,**	10,6 $\pm$ 1,7	0,51 $\pm$ 0, 09	0,020 $\pm$ 0, 001	0,15 $\pm$ 0, 01
21 день	11,3 $\pm$ 0, 37*,**	28,7 $\pm$ 0, 34*,**	1,33 $\pm$ 0, 13*,**	3,4 $\pm$ 0,2 2*,**	7,4 $\pm$ 0, 2**	0,55 $\pm$ 0, 07	0,020 $\pm$ 0, 001	0,12 $\pm$ 0, 01
1 месяц	12,1 $\pm$ 0, 11*,**	26,2 $\pm$ 0, 55*,**	1,22 $\pm$ 0, 13*,**	2,8 $\pm$ 0,3 3*,**	7,1 $\pm$ 0, 3**	0,63 $\pm$ 0, 03*	0,021 $\pm$ 0, 001	0,12 $\pm$ 0, 01
3 месяца	11,0 $\pm$ 0, 12*,**	22,1 $\pm$ 0, 24*,**	1,28 $\pm$ 0, 12*,**	2,87 $\pm$ 0, 22*,**	7,3 $\pm$ 0, 1	0,71 $\pm$ 0, 03*,**	0,018 $\pm$ 0, 001**	0,11 $\pm$ 0, 01*,**
6 мес.	11,1 $\pm$ 0, 87*,**	23,3 $\pm$ 0, 11*,**	1,55 $\pm$ 0, 14*,**	2,67 $\pm$ 0, 10*,**	7,2 $\pm$ 0, 2**	0,72 $\pm$ 0, 03*,**	0,018 $\pm$ 0, 001**	0,12 $\pm$ 0, 01
12 мес.	10,5 $\pm$ 0, 22*,**	22,0 $\pm$ 0, 11*,**	1,63 $\pm$ 0, 12*,**	2,61 $\pm$ 0, 11*,**	6,2 $\pm$ 0, 4*	0,52 $\pm$ 0, 06	0,010 $\pm$ 0, 001*,**	0,11 $\pm$ 0, 01*,**

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий относительно 7 дней наблюдения ($p < 0,01$)

Иммунологические показатели у пациентов сохраняли тенденцию к снижению, что можно объяснить пролонгированным эффектом и отсроченным действием при применении PRP – терапии. Наиболее яркие примеры

усиливающего действия - активность провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , которые увеличивают собственную выработку и образование IL – 6 и IL - 8 (рис.3.4.3.2).

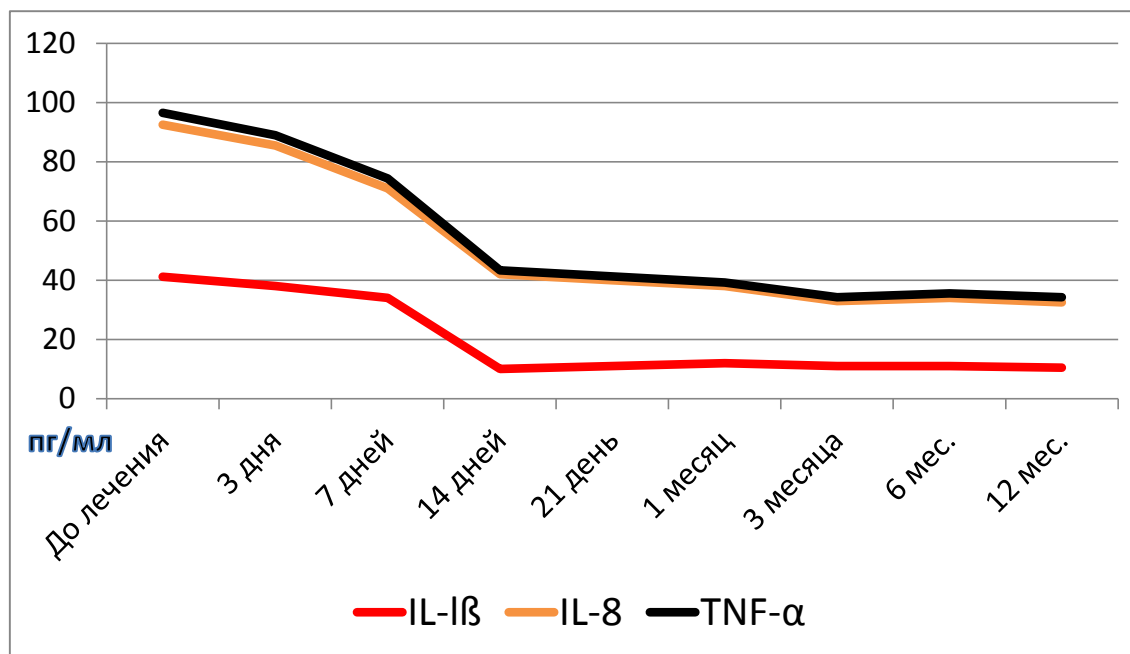


Рисунок 3.4.3.2. Изменение концентрации провоспалительных цитокинов согласно срокам наблюдения.

В наибольшей степени IL-1 β проявляет свою активность в деятельности эндотелиоцитов, а также лейкоцитов и эпителиальных клеток. TNF α участвует в формировании всех основных местных, а также некоторых системных проявлений воспаления. Он также активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез. Так, концентрация фактора некроза опухоли до лечения составила $3,95 \pm 0,37$ пг/мл, при этом она клинически снижалась вплоть до того момента, пока не возникло обострение эрозивно-язвенной формы у больных КПЛ.

Повышение концентрации иммуноглобулина А, снижение уровня про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о выраженной активации иммунного ответа, в том числе на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы характеризует адекватность проводимой терапии.

3.4.4. Динамика иммунологических показателей смешанной слюны на фоне применения комбинированного метода лечения

При лечении больных эрозивно-язвенной формой КПЛ применялся комбинированный метод медикаментозной терапии, заключающийся в аппликационном наложении лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

Так, на 3 день уровень провоспалительных цитокинов заметно снизился, но уменьшение показателей цитокинов было статистически недостоверно по отношению к первоначальным данным. IL-1 β составил $35,6 \pm 1,1$ пг/мл, IL – 8 – $46,3 \pm 1,04$ пг/мл, TNFa – $3,1 \pm 0,33$ пг/мл, IFN γ – $5,52 \pm 0,23$ пг/мл ($p > 0,05$). Концентрация IL – 4 равнялась $11,5 \pm 2,1$, что на 13,8% выше относительно начала лечения ($p > 0,05$). Концентрация sIgA незначительно увеличилась и составила $0,43 \pm 0,03$ МЕ/мл, IgG – $0,021 \pm 0,001$ МЕ/мл и IgM – $0,17 \pm 0,01$ МЕ/мл.

На 7 день наблюдения и лечения отмечалась тенденция к снижению концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. Причем, данная разница была статистически достоверной как к первоначальным данным ($p < 0,05$), так и относительно 3 дня лечения ($p < 0,01$). Уровень IL – 1 β уменьшился в 1,4 раза относительно первого дня лечения ($p < 0,05$) и в 1,2 раза по отношению к 3-х дневному показателю ($p < 0,01$) и составил $29,6 \pm 0,34$ пг/мл. Концентрация IL – 8 также достоверно уменьшилась относительно ранних сроков наблюдения и составила $33,1 \pm 0,71$ пг/мл. TNFa уменьшился на 54,9% по отношению к первоначальному значению ($2,55 \pm 0,22$ пг/мл и $3,95 \pm 0,37$ пг/мл, при $p < 0,05$), относительно 3 дня данный показатель уменьшился на 21,5%, но данная разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Интерферон - гамма достоверно уменьшился относительно 1 дня (на 34,7%) и 3 дня (на 17,4%) и составил $4,7 \pm 0,12$ пг/мл (при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Противовоспалительный цитокин IL – 4 достоверно не изменил своего показателя и равнялся $10,5 \pm 0,3$ пг/мл, то есть практически вернулся к своим первоначальным данным, что характеризует отсутствие прироста данного значения.

Отсутствие повышения концентраций характерно и для иммуноглобулинов, которые оставались на прежнем уровне: sIgA – $0,42 \pm 0,08$ МЕ/мл, IgG – $0,020 \pm 0,001$ МЕ/мл и IgM – $0,17 \pm 0,01$ Ме/мл. Эти данные свидетельствуют о том, что в полости рта происходит постепенное стихание воспалительных процессов на фоне запуска компенсаторных возможностей организма. Спустя 7 дней от начала фармакотерапии отмечались начальные стадии восстановления уровня про- и противовоспалительных цитокинов, что подтверждалось снижением выраженности патологических явлений в полости рта. Подобная динамика уровня цитокинов связана с осуществлением местной противовоспалительной, противоотечной и обезболивающей медикаментозной терапии на фоне регенерирующей, стимулирующей местный иммунитет PRP – терапии, что привело к повышению иммунной реактивности организма обследованных лиц.

Спустя 14 дней динамического наблюдения, описанные выше тенденции сохранялись. К данному периоду наблюдений диагностировалось достоверное снижение концентрации IL – 1 β ($10,4 \pm 0,11$ пг/мл), данное значение было достоверно меньше относительно всех сроков наблюдения ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Уровень IL – 8 составил $21,8 \pm 0,97$ пг/мл, что было достоверно ниже относительно 1, 3 и 7 дня ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Фактор некроза опухоли также достоверно уменьшился по срокам наблюдения и равнялся $1,13 \pm 0,22$ пг/мл (при $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и при определении концентрации интерферона гамма, который достоверно уменьшился относительно всех сроков наблюдения и составил $3,8 \pm 0,24$ пг/мл. IL-4 также достоверно снижался – $6,9 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), вероятно, за счет действия L – аргинина, способствующего увеличению концентрации NO-синтазы, которая помимо того, что обеспечивает синтез NO, также контролирует биосинтез интерлейкина - 4, относящегося к ингибиторам воспалительной реакции на фоне применения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы. Достоверно увеличилась концентрация sIgA относительно всех сроков наблюдения и составила $0,52 \pm 0,01$ МЕ/мл, что характеризует ускорение механизма адаптивного ответа и

противостоит развитию хронизации воспалительного процесса в полости рта. Отсутствие повышения концентрации IgG и IgM ($0,020 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,16 \pm 0,01$ МЕ/мл) также свидетельствует о развитии воспалительного процесса. Таким образом, к 14 дню лечения начинал постепенно проявляться эффект потенцирования иммунного ответа, возникающий на фоне применения комбинированного метода лечения. Вероятно, что сочетание лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином и инъекций тромбоцитарной аутоплазмы потенцируют действие друг друга, проявляющееся в усилении местного терапевтического эффекта на фоне направленной регенерации соединительной ткани в полости рта.

На 21-й день наблюдений уровень про- и противовоспалительных цитокинов продолжал изменяться в лучшую сторону. На данном этапе уровень про- и противовоспалительных цитокинов был статистически достоверно ниже, чем аналогичные показатели, выявленные до начала лечения ($p < 0,05$) и относительно 3 и 7 дней лечения ($p < 0,01$). Относительно предыдущего показателя (14 дней) достоверной разницы по некоторым показателям получено не было ($p > 0,05$). IL – 1 β – $10,2 \pm 0,33$ пг/мл, IL – 8 – $22,3 \pm 0,12$, TNFa – $1,11 \pm 0,11$ пг/мл и IFNy – $3,0 \pm 0,13$ пг/мл, IL – 4 – $6,3 \pm 0,2$ пг/мл, sIgA – $0,58 \pm 0,04$ МЕ/мл, IgG – $0,019 \pm 0,001$ МЕ/мл и IgM – $0,10 \pm 0,01$ МЕ/мл.

Спустя 1 и 3 месяца уровень про- и противовоспалительных цитокинов оставался на прежнем уровне относительно последнего наблюдения (21 день). Достоверных изменений по отношению к последним данным получено не было. Следует отметить, что в данный период увеличилась концентрация sIgA и составила $0,65 \pm 0,04$ МЕ/мл (спустя 1 месяц) и $0,70 \pm 0,02$ МЕ/мл (спустя 3 месяца). Уровень иммуноглобулинов G и M через 3 месяца оставался на прежнем уровне ($0,017 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,10 \pm 0,01$ МЕ/мл). Таким образом, в условиях отсутствия местного медикаментозного лечения продолжалась нормализация иммунологических показателей, улучшая иммунитет в полости рта, устраняя

воспалительно – дистрофические процессы, что можно объяснить «следовым» эффектом ранее проведенного лечения.

Через 6 месяцев от начала лечения и 3 месяца от даты последнего наблюдения тенденция к уменьшению уровня иммунологических показателей сохранялась (рис. 3.4.4.1).

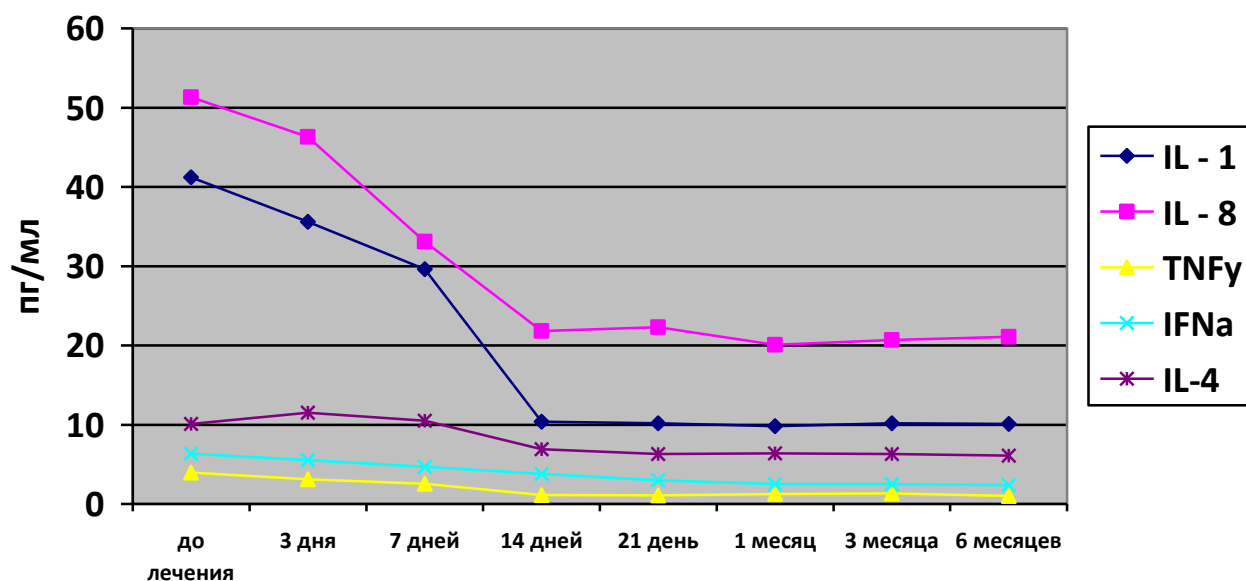


Рисунок 3.4.4.1 Изменение иммунологических показателей соответственно срокам наблюдения.

Четко прослеживается тенденция к снижению концентрации про – и противовоспалительных цитокинов. При рассмотрении характера иммунологических нарушений и тяжести поражения слизистой оболочки полости рта было установлено, что показатели IgM и IgG достоверно ниже первоначальных значений $0,017 \pm 0,001$ МЕ/мл и $0,10 \pm 0,01$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, повышение уровня цитокинового профиля зависит от выраженности патологического процесса. Данные изменения свидетельствуют об отсутствии воспалительной реакции в полости рта.

Спустя 1 год концентрация иммунологических показателей оставалась на прежнем уровне. Иммунологические показатели достоверно не изменились по отношению к показателям, полученным 6 месяцев назад (табл. 3.4.4.1).

Таблица 3.4.4.1

Динамика уровня иммунологических показателей пациентов на фоне
комбинированного метода лечения

Признаки/ сроки	IL-1β, пг/мл	IL-8, пг/мл	TNFα, пг/мл	IFNγ, пг/мл	IL-4, пг/мл	sIgA, МЕ/мл	IgG, МЕ/мл	IgM, МЕ/мл
До лечения	41,24±1, 87 [*]	51,3±1, 21 [*]	3,95±0, 37 [*]	6,33±0, 54 [*]	10,1± 1,3 [*]	0,44±0, 08 [*]	0,022±0, 001 [*]	0,15±0, 01 [*]
3 дня	35,6±1,0 1	46,3±1, 04	3,1±0,3 3	5,52±0, 23	11,5± 2,1	0,43±0, 03	0,021±0, 001	0,17±0, 01
7 дней	29,6±0,3 4 ^{*,**}	33,1±0, 71 ^{*,**}	2,55±0, 22 ^{*,**}	4,7±0,1 2 ^{*,**}	10,5± 0,3 ^{**}	0,42±0, 08 ^{**}	0,020±0, 001 ^{**}	0,17±0, 01 ^{**}
14 дней	10,4±0,1 1 ^{*,**}	21,8±0, 97 ^{*,**}	1,13±0, 22 ^{*,**}	3,8±0,2 4 ^{*,**}	6,9±0, 1 ^{*,**}	0,52±0, 01	0,020±0, 001	0,16±0, 01
21 день	10,20±0, 33 ^{*,**}	22,3±0, 12 ^{*,**}	1,11±0, 11 ^{*,**}	3,0±0,1 3 ^{*,**}	6,3±0, 2 ^{*,**}	0,58±0, 04	0,019±0, 001	0,10±0, 01 ^{*,**}
1 месяц	9,8±0,23 ^{*,**}	20,1±0, 22 ^{*,**}	1,27±0, 11 ^{*,**}	2,5±0,1 2 ^{*,**}	6,4±0, 2 ^{*,**}	0,65±0, 04	0,018±0, 001	0,11±0, 01
3 месяца	10,2±0,1 ^{*,**}	20,7±0, 35 ^{*,**}	1,32±0, 13 ^{*,**}	2,5±0,2 1 ^{*,**}	6,3±0, 2 ^{*,**}	0,70±0, 02 ^{*,**}	0,017±0, 001 [*]	0,10±0, 01 ^{*,**}
6 мес.	10,1±0,5 5 ^{*,**}	21,1±0, 11 ^{*,**}	1,01±0, 11 ^{*,**}	2,45±0, 1 ^{*,**}	6,1±0, 1 ^{*,**}	0,77±0, 05 ^{*,**}	0,017±0, 001 [*]	0,10±0, 01 ^{*,**}
12 мес.	9,9±0,11 ^{*,**}	20,2±0, 11 ^{*,**}	1,57±0, 11 ^{*,**}	2,32±0, 14 ^{*,**}	5,3±0, 2 ^{*,**}	0,71±0, 04 ^{*,**}	0,09±0,0 01 ^{*,**}	0,10±0, 01 ^{*,**}

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий относительно 7 дней наблюдения ($p < 0,01$)

Так, уровень провоспалительных цитокинов достоверно снижался в течение всего года как по отношению к первоначальным значениям, так и по отношению к 7 дню наблюдения. Провоспалительные цитокины продуцируются и

действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Снижение их концентрации является отражением активности и уменьшением тяжести воспалительного ответа. Противовоспалительный цитокин IL – 4, регулирующий специфические иммунные реакции и ограничивающий развитие воспаления, также достоверно снижался на всех этапах наблюдения относительно 1 и 7 дня. Изменение концентрации про – и противовоспалительных цитокинов является следствием ингибирования воспаления, что очень важно для предотвращения обширного разрушения ткани, в противном случае воспалительный процесс продолжается, становится хроническим, приводя к значительному разрушению ткани. В полости рта происходит нормализация иммунного ответа, активация системы клеточного комплемента, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня sIgA относительно 1 и 7 дня наблюдения, начиная с 3 месяцев и продолжающееся в течение года. При динамическом наблюдении также отмечено достоверное снижение иммуноглобулинов G и M ($p<0,05$ и $p<0,01$), что сочеталось с уменьшением и стиханием воспалительных явлений в полости рта.

Таким образом, очевидно, что под действием комбинированного метода лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ увеличивается способность слизистой оболочки полости рта к иммунологической защите, полученные иммунологические данные свидетельствуют об адекватности проводимой фармакотерапии.

3.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения тканевых и клеточных механизмов репаративной регенерации раневого процесса слизистой оболочки полости рта нами была проработана схема оперативного вмешательства.

Экспериментальное моделирование патологического процесса проводили посредством создания дефекта слизистой оболочки полости рта на верхней и нижней челюстях справа и слева размером 1х1 см в области 1 премоляра в преддверии полости рта. Сравнительное изучение морфологических механизмов заживления (регенерации) проводили под динамическим наблюдением.

Для исключения влияния на конечный результат эксперимента дополнительных факторов, связанных с индивидуальными особенностями, группы наблюдений формировались из одного и того же животного.

- 1-я группа (основная) – (внизу справа) собакам на раневую поверхность аппликационно накладывали повязку Целестодерм:Солкосерил в соотношении 1:1 (2 раза в день).
- 2-я группа (сравнения) – (вверху справа) на область раны аппликационно наносили композицию Тизоля с L-аргинином (в соответствии с алгоритмом, см. раздел «Материалы и методы»);
- 3-я группа (сравнения) – (вверху слева) в схему лечения включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы (в соответствии с алгоритмом, см. раздел «Материалы и методы»);
- 4 группа (сравнения) – (внизу слева) в область патологического процесса инфильтрационно по переходной складке была введена тромбоцитарная аутоплазма объемом 2,0 мл. и аппликационно наложена лекарственная композиция Тизоля с L – аргинином (в соответствии с алгоритмом, см. раздел «Материалы и методы»).

При вышеуказанных методах лечения раневого процесса слизистой полости рта экспериментальных животных осложнений на протяжении всего периода

наблюдения выявлено не было. Эвтаназия животных не проводилась. Морфологическое и морфометрическое исследование динамики регенераторного процесса в области раневого дефекта у экспериментальных животных было проведено на основе биоптатов, полученных на 3,7 и 14 сутки наблюдения и лечения.

3.5.1. Результаты морфометрического исследования

3.5.1.1. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР до начала лечения

У всех собак был смоделирован раневой дефект размером 10x10 мм в области 1 премоляра в преддверии полости рта. До начала лечения площадь раневого дефекта соответственно формуле $S = 0,05 \times (\sum d)^2$ составила – 80 мм². По соотношению к стандартной площади лупы 314 мм² - II категория (31-80 мм²), отмечалась выраженная гиперемия - 3 балла и выраженная отечность раневого процесса – 3 балла (рис.3.5.1.1.1.).



Рисунок 3.5.1.1.1. Раневой дефект на начало эксперимента

Таким образом, состояние раны у всех собак до начала проведения медикаментозной терапии не отличалось по форме, размеру, площади и глубине поражения.

3.5.1.2. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения традиционной терапией

Оценка состояния послеоперационной раны на 3 день лечения в данной группе показала положительную динамику по заживлению раневого процесса. Так, средний диаметр дефекта внизу справа составил $6,2 \pm 0,18$ мм, что в 1,6 раза меньше относительно аналогичного показателя до начала лечения. Площадь раны уменьшилась в 2,6 раза и равнялась $30,8 \text{ мм}^2$. Индекс регенерации слизистой полости рта (ИРСОР) = $\frac{80-30,8}{80 \times 3} \times 100\% = 20,5\%$, что соответствовало II степени регенерации. Балльный показатель гиперемии уменьшился на 18% и составил $2,53 \pm 0,19$ баллов, что характеризует умеренное и выраженное покраснение. Отмечалось небольшое уменьшение отежности раневого дефекта на 11% – $2,7 \pm 0,08$ баллов.

Спустя неделю от начала лечения раны традиционными лекарственными средствами площадь раневого дефекта достоверно уменьшилась на 42,5% относительно 3 дня и составила $8,7 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$). ИРСОР – 12,7%, что соответствует II степени регенерации слизистой оболочки полости рта. Отмечалась незначительная степень гиперемии – $1,5 \pm 0,09$ баллов и отежности – $1,8 \pm 0,13$ баллов, что было достоверно ниже относительно предыдущего показателя ($2,53 \pm 0,19$ баллов и $2,7 \pm 0,08$ баллов соответственно, при $p < 0,05$) (табл.3.5.1.2.1).

Таблица 3.5.1.2.1

Количественные показатели I группы соответственно срокам эксперимента

Сроки/признаки	Диаметр раны, мм	Гиперемия, баллы	Отек, баллы
До начала лечения	$10,0^*$	$3,0^*$	$3,0^*$
3 день	$6,2 \pm 0,18^{*,**}$	$2,53 \pm 0,19^{*,**}$	$2,7 \pm 0,08^{*,**}$
7 день	$3,3 \pm 0,09^{*,**}$	$1,5 \pm 0,09^{*,**}$	$1,8 \pm 0,13^{*,**}$

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий относительно 3 дня наблюдения ($p < 0,01$)

Через 2 недели от начала эксперимента признаки воспаления, отека отсутствовали. Площадь раневого дефекта равна нулю, что свидетельствует о полной регенерации слизистой полости рта (рис.3.5.1.2.1.).



Рисунок 3.5.1.2.1. Вид слизистой полости рта на 14 день эксперимента.

Таким образом, начиная с 3 дня наблюдения, отмечалась положительная тенденция к восстановлению репаративных свойств соединительной ткани, которая полностью завершилась к 14 дню эксперимента.

3.5.1.3. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином

На 3 день наблюдения результаты морфологического исследования свидетельствуют о положительной динамике сокращения площади раневого процесса. Так, диаметр дефекта достоверно уменьшился на 92,3% по сравнению с первоначальным значением и составил $5,2 \pm 0,14$ мм. Площадь раневого дефекта равнялась $21,6 \text{ мм}^2$, ИРСОР - 24,3% (II степень регенерации). Балльный показатель гиперемии также достоверно уменьшился на 30,4% - $2,3 \pm 0,08$ баллов, что характеризовало умеренно выраженное покраснение. Отечность патологического процесса по 4-х балльной шкале составила $2,3 \pm 0,08$ баллов.

Спустя неделю от начала эксперимента указанная выше тенденция сохраняла свои позиции, то есть клинически в полости рта отмечалось

достоверное заживление раны, диаметр которой равнялся $2,12 \pm 0,08 \text{ мм}^2$, что было в 2,4 раза меньше относительно аналогичного показателя, полученного на 3 – х дневном этапе наблюдения. Индекс регенерации слизистой полости рта соответствовал II степени регенерации. В полости рта отмечалась незначительная степень гиперемии – $1,3 \pm 0,08$ балла, что на 76,9% меньше относительно предыдущего показателя. Имелся незначительный отек – $1,3 \pm 0,07$ баллов (табл.3.5.1.3.1).

Таблица 3.5.1.3.1

Количественные признаки во второй группе соответственно срокам наблюдения

Сроки/признаки	Диаметр раны, мм	Гиперемия, баллы	Отек, баллы
До начала лечения	10,0 [*]	3,0 [*]	3,0 [*]
3 день	$5,2 \pm 0,14^*$	$2,3 \pm 0,08^*$	$2,3 \pm 0,08^*$
7 день	$2,12 \pm 0,08^{*,**}$	$1,3 \pm 0,08^{*,**}$	$1,3 \pm 0,07^{*,**}$

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий относительно 3 дня наблюдения ($p < 0,01$)

Через 14 дней рана полностью зажила, состояние раны оценено в 0 баллов (рис.3.5.1.3.1).



Рисунок 3.5.1.3.1. Слизистая оболочка ротовой полости собак сверху справа на 14 день эксперимента.

3.5.1.4. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы

На фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы на 3 день эксперимента диаметр раневого участка достоверно уменьшился на 88,6% относительно первоначального значения и составил $5,3 \pm 0,15$ мм, площадь – $22,5 \text{ мм}^2$. ИРСОР – 23,9% - II степень регенерации слизистой оболочки. Балльная оценка состояния послеоперационной раны характеризовала умеренное воспаление – $2,3 \pm 0,05$ баллов. Также сохранялся умеренно выраженный отек – $2,1 \pm 0,08$ баллов, который достоверно уменьшился на 42,8% относительно первого дня эксперимента. На 7 день ведения и наблюдения за собаками признаки воспаления практически купировались, отмечалась незначительная гиперемия раны – $1,2 \pm 0,07$ баллов, что практически в 1,9 раза меньше относительно предыдущего показателя. Также сохранялся отек, выраженный в незначительной степени – $1,1 \pm 0,11$ баллов. Диаметр раневого дефекта уменьшился в 2,9 раза и составил $1,8 \pm 0,06$ мм. ИРСОР – 13,8% - II степень регенераторных изменений (рис.3.5.1.4.1).

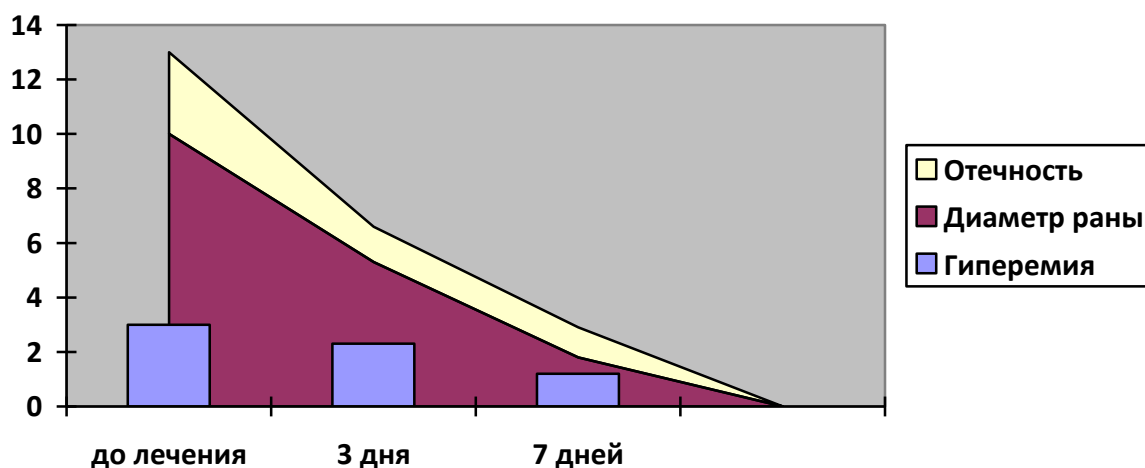


Рисунок 3.5.1.4.1. Характер заживления раны на 7 сутки эксперимента.

Спустя 14 дней от начала лечения слизистая полости рта собак соответствовала признакам первичного заживления раны. Отмечалась полная регенерация дефекта, слизистая полости рта бледно-розового цвета с отсутствием признаков воспаления и отека (рис. 3.5.1.4.2).



Рисунок 3.5.1.4.2. Слизистая полости рта собак вверху слева на 14 день эксперимента

3.5.1.5. Морфометрическая характеристика раневых дефектов СОПР в динамике лечения комбинированным методом

На фоне терапии инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином спустя 3 дня наблюдения отмечено в 2,1 раза уменьшение диаметра раневого дефекта, который равнялся $4,6 \pm 0,12$ мм. Индекс регенерации слизистой полости рта соответствовал III степени – 26,2%. Балльный показатель гиперемии достоверно уменьшился на 87,5% относительно первоначального показателя и составил $1,6 \pm 0,09$ баллов. Положительная тенденция наблюдалась при оценке отечности раневого дефекта, который снизился в 2 раза и равнялся $1,5 \pm 0,09$ баллов.

Спустя 7 дней от начала эксперимента количественные показатели продолжали изменяться в лучшую сторону. Гиперемия в полости рта собак практически отсутствовала – $0,5 \pm 0,09$ баллов, отек – $0,3 \pm 0,08$ баллов. Раневой дефект был практически незаметен невооруженным глазом, только с помощью

лупы определили диаметр раневого процесса, который составил $1,05 \pm 0,02$ мм, площадь патологического участка составила $0,8 \text{ мм}^2$ (табл.3.5.1.5.1).

Таблица 3.5.1.5.1

Количественные показатели IV группы по срокам наблюдения

Сроки/признаки	Диаметр раны, мм	Гиперемия, баллы	Отек, баллы
До начала лечения	$10,0^*$	$3,0^*$	$3,0^*$
3 день	$4,6 \pm 0,12^*$	$1,6 \pm 0,09^*$	$1,5 \pm 0,09^*$
7 день	$1,05 \pm 0,02^{***}$	$0,5 \pm 0,09^{***}$	$0,3 \pm 0,08^{***}$

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

*** - достоверность различий относительно 3 дня наблюдения ($p < 0,01$)

Полученные количественные показатели свидетельствуют о том, что спустя 7 дней на фоне комбинированного метода лечения раневого процесса полностью купировались признаки воспаления. Визуально отмечается полное заживление послеоперационной раны. Раны эпителизированы (рис. 3.5.1.5.1).



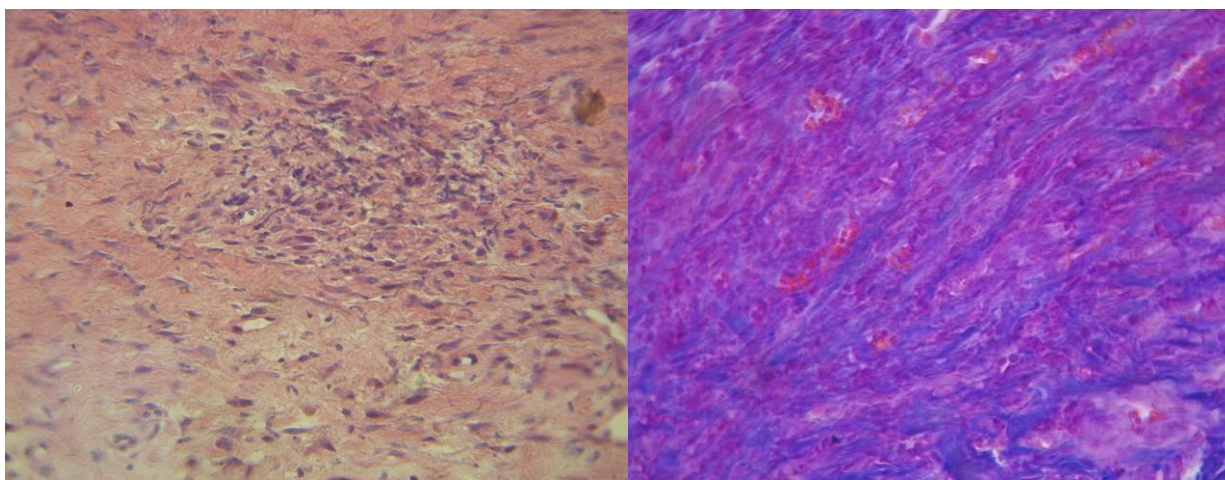
Рисунок 3.5.1.5.1. Слизистая полости рта низ справа на 14 день эксперимента

Спустя 14 дней в полости рта собак отмечался бледно-розовый цвет слизистой оболочки без признаков патологических явлений и элементов, нормально увлажнена.

3.5.2. Результаты морфологического исследования

3.5.2.1. Морфологическое исследование биоптатов до начала лечения

Морфологическая картина биоптатов слизистой оболочки полости рта со всех четырех сторон до начала лечения у всех лабораторных животных характеризовалась выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрацией с доминированием нейтрофильных лейкоцитов. Отмечались некротические процессы в клеточных элементах многослойного плоского неороговевающего эпителия, отек, мукоидное и фибриноидное набухание стенок сосудов и волокнистого компонента собственной пластинки. Обнаруживалось умеренно выраженное полнокровие кровеносных сосудов с диапедезом единичных эритроцитов и интерстициальный отёк. Определялась умеренная лейкоцитарная инфильтрация преимущественно сегментоядерными нейтрофильными гранулоцитами. Отмечался достаточно выраженный очаговый акантоз. (рис. 3.5.2.1.1).



А

Б

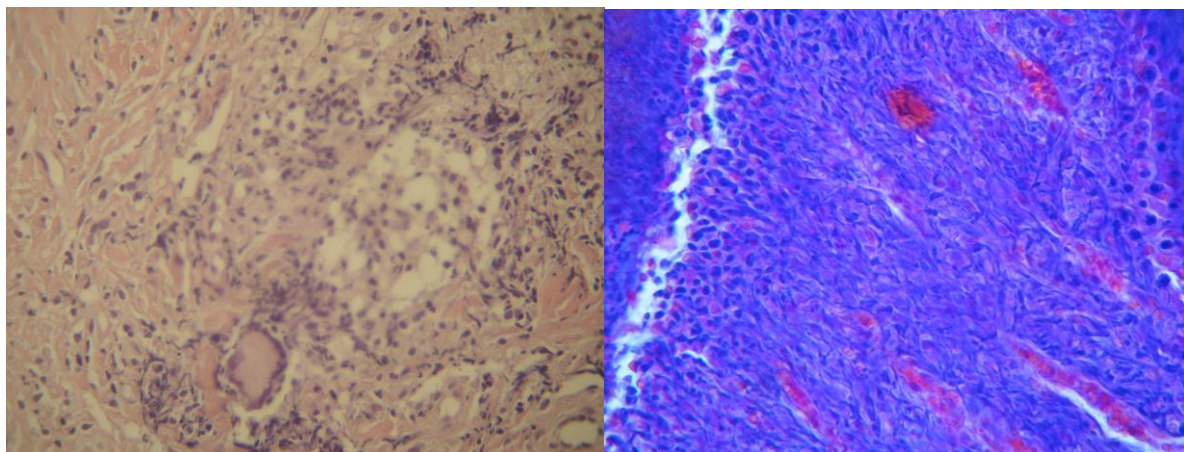
Рисунок 3.5.2.1.1. Биоптат слизистой оболочки собак до начала лечения. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 100$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 50$.

У всех лабораторных животных со всех четырех сторон получена положительная динамика в восстановлении целостности эпителия. Однако, характер, сроки, изменение морфологической картины были достоверно разными в зависимости от типа проводимой терапии.

3.5.2.2. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне традиционного медикаментозного лечения

На 3 –е сутки после моделирования раневого процесса снизу справа слизистая оболочка полости рта была умеренно воспалена, отмечался умеренно выраженный отек, явления кровоточивости, местами присутствовал рыхлый фибринозный налет. Признаки развития грануляционной ткани отсутствовали. Многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки ротовой полости собак на 3 день лечения характеризуется неравномерной гиперплазией и утолщением. Сохранялись явления отёка и полнокровия, однако, они были менее выраженные, по сравнению с 1-ми сутками эксперимента. Лейкоцитарная инфильтрация по-прежнему носила диффузный характер. Вокруг участка некроза отмечается демаркационное воспаление. Площадь воспалительного инфильтрата составила $55,3 \pm 2,5\%$, так как признаки развития грануляционной ткани отсутствовали, соответственно, площадь грануляционной и соединительной ткани равнялась нулю. Объемная доля кровеносных сосудов – $9,52 \pm 0,33\%$.

На 7 – е сутки наблюдения за животными на участке слизистой полости рта отмечались менее выраженные воспалительные явления. Сохранялся умеренный отек, полнокровие сосудов. Данные изменения были обусловлены сохраняющимся неравномерным отёком интерстиция. Лейкоцитарная инфильтрация сохранялась в виде отдельных очагов, представленных преимущественно макрофагами, гистиоцитами и единичными лимфоцитами. Эпителий слизистой ротовой полости многослойный плоский неороговевающий с элементами утолщения, вероятно, за счет пролиферации базальных и шиповатых клеток, усиления митотической активности. В подлежащих тканях выражена лимфогистиоцитарная инфильтрация. Объем лимфоидно-клеточных гранул уменьшился. Площадь воспалительного инфильтрата достоверно уменьшилась в 2,4 раза ($p < 0,05$) и составила $23,4 \pm 1,4 \%$. На данном этапе обнаружены начальные признаки разрастания грануляционной и соединительной ткани (рис. 3.5.2.2.1).



А

Б

Рисунок 3.5.2.2.1 Биоптат слизистой оболочки ротовой полости животных на 7 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

Площадь грануляционной ткани равнялась $23,5 \pm 1,2\%$; соединительной – $12,3 \pm 1,1\%$, что свидетельствует об активном процессе регенерации слизистой оболочки. Объемная доля кровеносных сосудов достоверно не изменилась по отношению к 3-дневному сроку наблюдения и составила $10,31 \pm 0,89\%$.

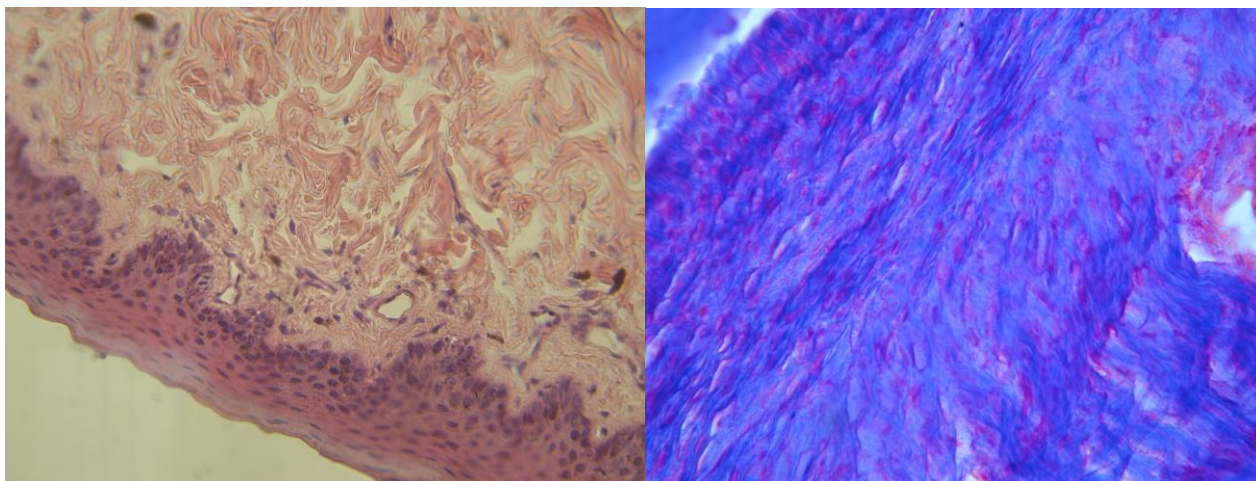
К 14 дню лечения, несмотря на клинические показатели, характеризующие течение раневого процесса у экспериментальных животных, в подлежащих тканях отмечалось уменьшение количества воспалительных клеток, уменьшение объема лимфоидно-клеточных инфильтраций. Отмечена положительная динамика сосудистых и некротических изменений. Отмечались формирующиеся участки соединительной ткани (табл. 3.5.2.2.1).

Таблица 3.5.2.2.1.

Данные полуколичественной оценки I группы.

Признаки	Сроки эксперимента	Критерии
		(«-») - отсутствие признака; «+» - слабые; «++» - умеренные «+++» - выраженные изменения
Воспаление	3 дня	++
	7 дней	++
	14 дней	-
Отек	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-
Сосудистые изменения	3 дня	-
	7 дней	-
	14 дней	-
Некротические изменения	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-

Изучаемый биоптат слизистой оболочки, выслан гиперплазированным многослойным плоским неороговевающим эпителием с признаками акантоза, в подлежащей ткани, отмечалась диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов. Имело место очаговое перифокальное разрастание созревающей грануляционной ткани, площадь которой составила $15 \pm 1,2\%$. Лейкоцитарная инфильтрация была представлена единичными макрофагами и гистиоцитами (рис. 3.5.2.2.2.).



А

Б

Рисунок 3.5.2.2.2. Биоптат собак через 2 недели от начала лечения. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

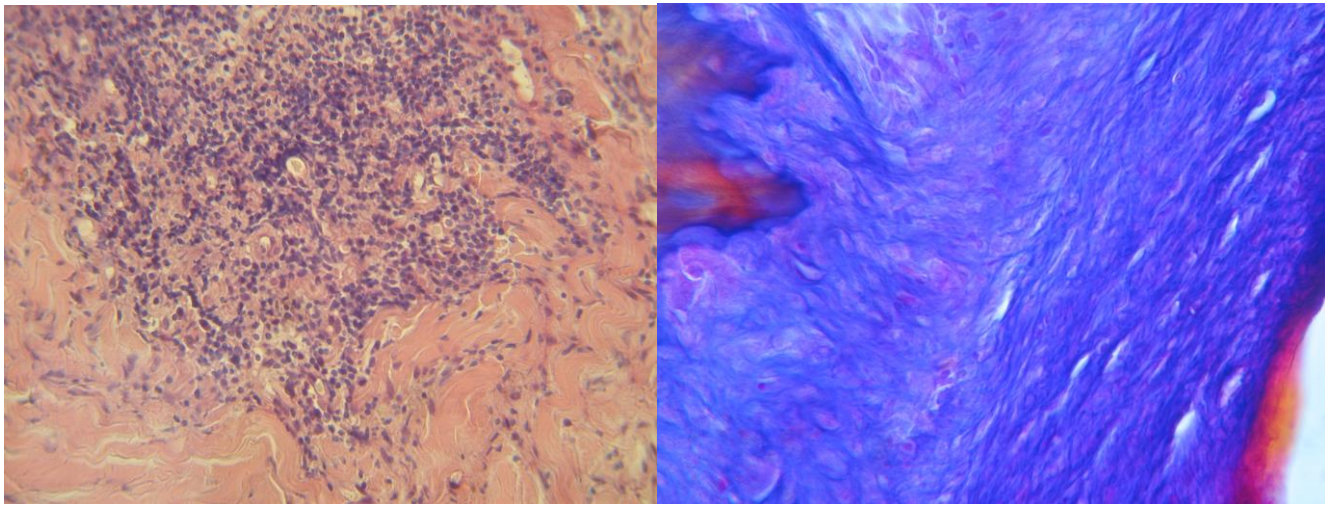
Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,5 \pm 0,45\%$, достоверно не изменилась по отношению к ранее полученным данным ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии новообразованных сосудов. В некоторых полях зрения отмечалось формирование участков соединительной ткани ($25,2 \pm 1,1\%$). Отсутствие клинических признаков воспаления на 14 сутки наблюдения свидетельствует о положительной клинической динамике. Гистологические и морфометрические изменения свидетельствуют о развитии незначительных очаговых и умеренно выраженных воспалительных изменений в ранние сроки эксперимента (3-7 сутки). Спустя 2 недели происходит восстановление гистологической структуры, уменьшение степени воспалительной реакции и полное её исчезновение. Эпителизация слизистой оболочки полости рта происходила на 14 сутки наблюдения.

3.5.2.3. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне применения лекарственной композиции Тизоля с L - аргинином

На 3 день наблюдения регенерации раневого процесса у собак вверху справа, в схему лечения которых были включены аппликации лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином, имела место гиперемия, умеренно

выраженный отек, кровоизлияния и некротические изменения. При гистологическом исследовании слизистой оболочки переходной складки в зоне ранее созданного дефекта отмечался обширный некроз ткани с выраженной нейтрофильной инфильтрацией, полнокровием сосудов и отеком, показатели лимфогистиоцитарной инфильтрации были слабо выражены. Обнаруживались умеренно выраженные явления неравномерного интерстициального отёка с набуханием коллагеновых волокон и полнокровием кровеносных сосудов. Лейкоцитарная инфильтрация была представлена преимущественно единичными сегментоядерными нейтрофильными гранулоцитами. Признаков развития грануляционной, а тем более соединительной ткани не отмечалось. Площадь воспалительного инфильтрата составила $47,3 \pm 1,8\%$; объемная доля кровеносных сосудов равнялась $9,28 \pm 0,28\%$.

К 7 дню наблюдения и лечения воспалительные явления стихают: гиперплазированный многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой полости рта собак сопровождается признаками акантоза, в подлежащей ткани – очагово-диффузный склероз. Количество клеточных элементов по сравнению с первоначальными данными было увеличено, главным образом, за счет гистиоцитов и макрофагов. Коллагеновые волокна в виде тонких пучков сохраняли свою ориентацию, разволокнения не наблюдалось (рис. 3.5.2.3.1).



А

Б

Рисунок 3.5.2.3.1. Биоптат собак на 7 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

Кровеносные сосуды были незначительно расширены и гиперемированы. Площадь воспалительного инфильтрата уменьшилась в 2,9 раза и составила $16,3 \pm 1,2\%$, что было достоверно ниже показателя, полученного на предыдущем сроке наблюдений ($p < 0,05$). Имело место незначительно выраженная лимфоидно-клеточная инфильтрация. Отмечается перифокальное разрастание незрелой грануляционной ткани, площадь которой составила $26,6 \pm 0,92\%$. Площадь соединительной ткани была относительно небольшой и равнялась $14,2 \pm 1,1\%$. Объемная доля кровеносных сосудов увеличилась на 24% по сравнению с аналогичным показателем, полученным на трехдневном сроке наблюдения и составила $11,52 \pm 0,67\%$. Увеличение данного параметра свидетельствует о появлении новообразованных сосудов и, следовательно, улучшении трофической функции раневой области.

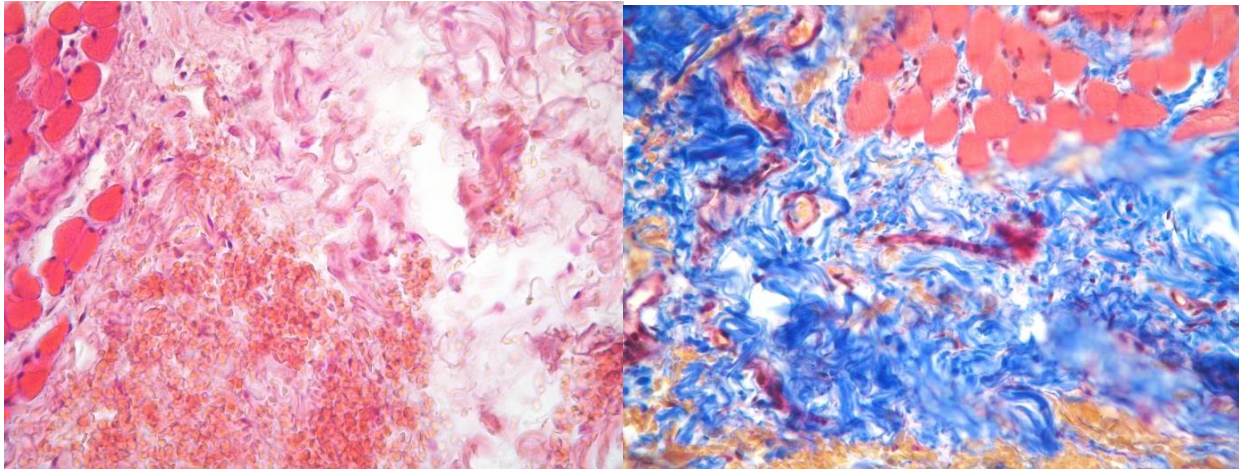
К 14 дню лечения наблюдалось купирование воспалительной активности, отсутствие отека. Площадь воспалительного инфильтрата не обнаруживалась (табл. 3.5.2.3.1).

Таблица 3.5.2.3.1

Данные полуколичественной оценки II группы.

Признаки	Сроки эксперимента	Критерии
		(«-») - отсутствие признака; «+» - слабые; «++» - умеренные «+++» - выраженные изменения
Воспаление	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-
Отек	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-
Сосудистые изменения	3 дня	-
	7 дней	+
	14 дней	++
Некротические изменения	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-

Отмечался гиперплазированный многослойный плоский неороговевающий эпителий с явлениями акантоза, что свидетельствовало о разрыве связи между кератиноцитами. Также отмечались перифокальные кровоизлияния в соседних тканях. Отёка и разволокнения коллагеновых волокон не определялось. Локализовано отмечалась гипертрофия грануляционной ткани (рис. 3.5.2.3.2).



А

Б

Рисунок 3.5.2.3.2. Биоптат собак на 14 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

Площадь грануляционной ткани достоверно уменьшалась с $26,6 \pm 0,92\%$ до $15,8 \pm 1,1\%$ к 14 дню. Достоверно увеличилась площадь соединительной ткани и составила $25,1 \pm 1,2\%$, что было в 1,8 раза выше предыдущего значения. Сохранялось незначительное полнокровие кровеносных сосудов. Объёмная доля кровеносных сосудов достоверно не изменилась – $13,27 \pm 0,35\%$. Таким образом, отмечалось полное отсутствие нейтрофильной инфильтрации, развитие грануляционной и формирование соединительной ткани, а также умеренная круглоклеточная инфильтрация.

3.5.2.4. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы

Детальный анализ морфологической картины биоптатов собак, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, на 3 день наблюдения отмечена умеренная воспалительная реакция, разволокнение коллагеновых структур, выраженного отека. Площадь воспалительного инфильтрата составила $53,4 \pm 2,1\%$, признаки, свидетельствующие о созревании грануляционной и соединительной ткани, отсутствовали, объёмная доля кровеносных сосудов составила $9,41 \pm 0,32\%$.

Через 7 дней отмечена положительная динамика, выражающаяся в стихании воспалительных процессов в полости рта. Отмечался многослойный плоский неороговевающий эпителий с явлениями локального ороговения слизистой оболочки полости рта. Клеточные элементы такие, как гистиоциты и лимфоциты, образовывали воспалительно-клеточные инфильтраты. Отмечено фокальное увеличение площади грануляционной – $21,2 \pm 0,81\%$ и соединительной $19,8 \pm 1,2\%$ тканей (рис. 3.5.2.4.1).

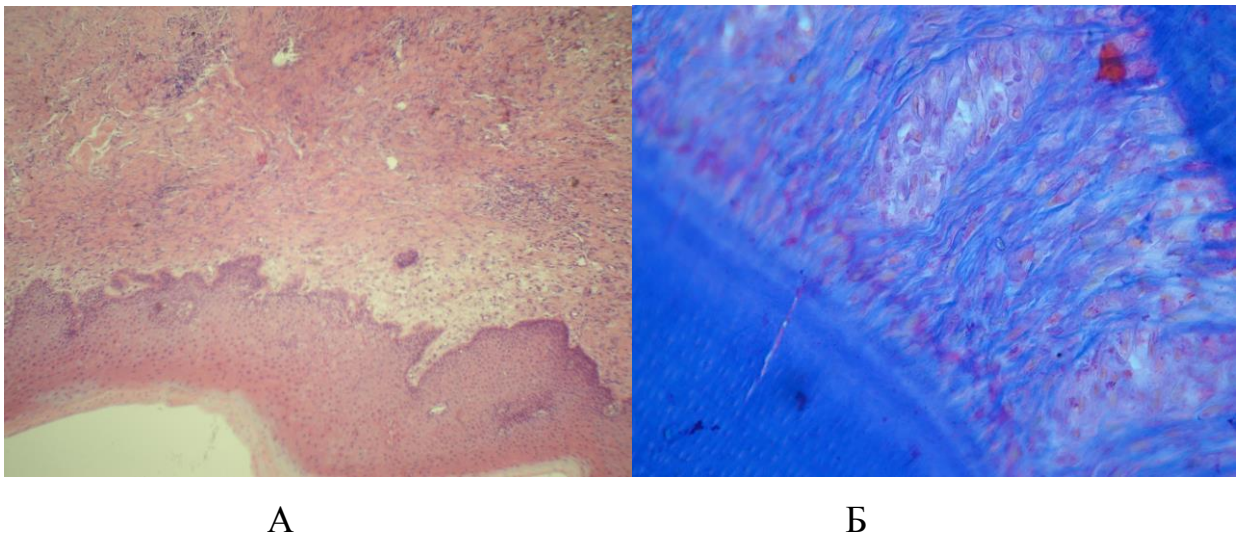
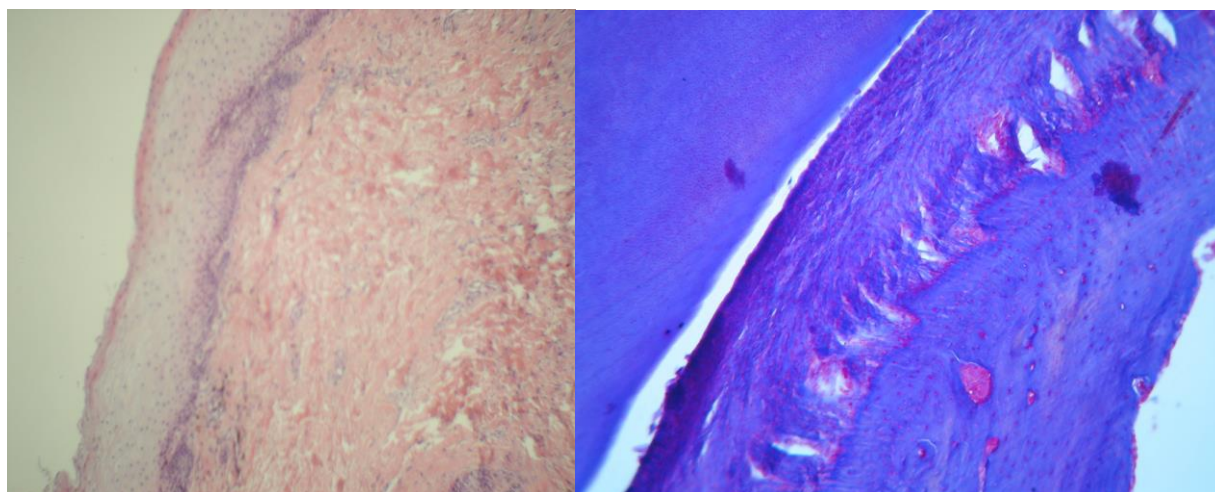


Рисунок 3.5.2.4.1 Биоптат собак на 7 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

Площадь воспалительного инфильтрата достоверно уменьшилась в 2,9 раза и составила $18,5 \pm 1,0\%$. Об улучшении трофической функции свидетельствует и увеличение в 1,5 раза объемной доли кровеносных сосудов ($14,13 \pm 0,85\%$), что является достоверно выше аналогичного показателя на 3 – дневном сроке наблюдения (при $p < 0,05$).

К 14 дню лечения воспаление полностью отсутствовало. Площадь воспалительного инфильтрата визуально не обнаруживалась. Слизистая оболочка ротовой полости покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием. Лимфоидно – клеточная инфильтрация отсутствовала. На предметном стекле

наблюдалось фокальное разрастание грануляционной и соединительной ткани (рис. 3.5.2.4.2).



А

Б

Рисунок 3.5.2.4.2. Биоптат собак на 14 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение x50. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение x400.

Морфометрический анализ данных биоптатов собак, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, отражены в таблице 3.5.2.4.1.

Таблица 3.5.2.4.1

Динамика морфометрических показателей животных III группы.

Сроки наблюдения	Площадь воспалительного инфильтрата (%)	Площадь соединительной ткани (%)	Объёмная доля кровеносных сосудов (%)
3 день	53,4±2,1*	0*	9,41±0,32*
7 день	18,5±1,0*	19,8±1,2*	14,13±0,85*
14 день	0	28,4±1,1*	23,4±0,43*

* - статистически достоверные различия между показателями по срокам наблюдения, при $p < 0,05$.

Площадь воспалительного инфильтрата достоверно снизилась к 7 дню лечения с 53,4±2,1% до 18,5±1,0%; а к 14 дню составила 0. Площадь

грануляционной и соединительной ткани плавно изменяла свое значение. На 7 день можно говорить о начале репаративной регенерации, которая завершилась к 14 дню полностью. Так, площадь грануляционной и соединительной ткани спустя неделю составили $21,2 \pm 0,81\%$ и $19,8 \pm 1,2\%$ соответственно. На 14 – дневном сроке наблюдения площадь грануляционной ткани уменьшилась на 72,3% и равнялась $12,3 \pm 0,9\%$, а площадь соединительной ткани увеличилась на 43,4% и составила $28,4 \pm 1,1\%$. Удельный объем кровеносных сосудов достоверно увеличился с $9,41 \pm 0,32\%$ до $14,13 \pm 0,85\%$ к 7 дню, к 14 дню лечения - $23,4 \pm 0,43\%$. Оценка морфологической картины свидетельствует о том, что в данной группе на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы отмечается значимое снижение величин воспалительных признаков, отек подслизистого слоя отсутствует (табл. 3.5.2.4.2).

Таблица 3.5.2.4.2

Данные полуколичественной оценки III группы.

Признаки	Сроки эксперимента	Критерии
		(«-») - отсутствие признака; «+» - слабые; «++» - умеренные «+++» - выраженные изменения
Воспаление	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-
Отек	3 дня	++
	7 дней	+
	14 дней	-
Сосудистые изменения	3 дня	-
	7 дней	+
	14 дней	++
Некротические изменения	3 дня	++
	7 дней	-
	14 дней	-

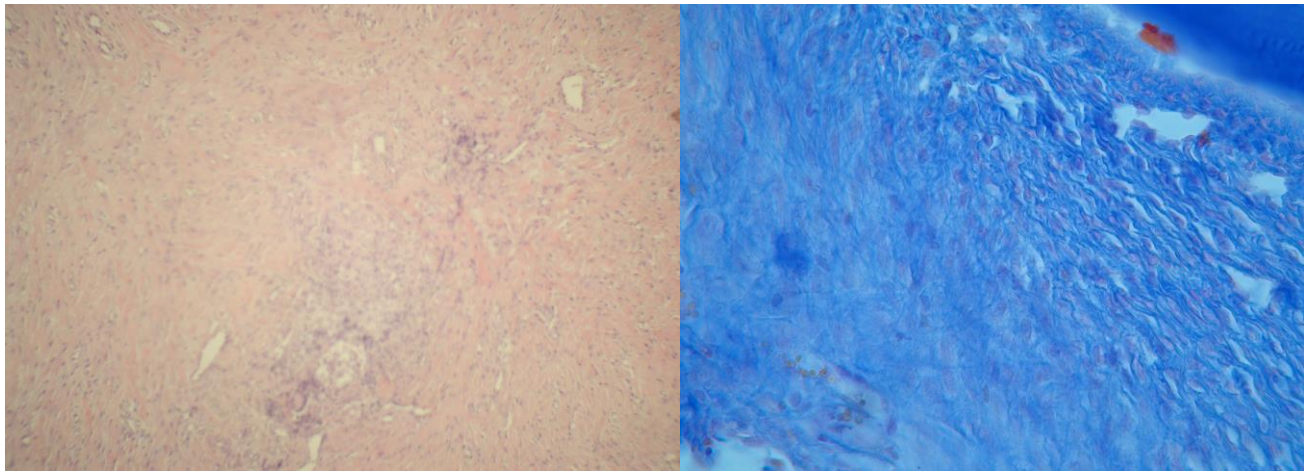
3.5.2.5. Морфологическое исследование репаративной регенерации СОПР на фоне применения комбинированного метода инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с лекарственной композицией Тизоля с L-аргинином

На 3-и сутки после операции у собак слева снизу в области раневой поверхности при осмотре слизистой оболочки отмечалось покраснение поверхности и отек мягких тканей. При оценке гистологической картины слизистой оболочки на 3-и сутки отмечалась умеренная нейтрофильная и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Лейкоциты были представлены нейтрофильными гранулоцитами и единичными макрофагами. Отмечалось умеренное полнокровие кровеносных сосудов. Признаки развития грануляционной ткани и соединительной ткани отсутствовали. Площадь воспалительного инфильтрата равнялась $45,4 \pm 1,7\%$. Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,11 \pm 0,25\%$.

На 7 –е сутки при осмотре выявлено снижение клинических показателей состояния слизистой полости рта у собак. Слизистая оболочка была нормальной окраски, гладкой, блестящей. Отсутствовали признаки отека, гиперемии и кровоточивости. У отдельных животных сохранялись признаки незначительного очагового отёка и изолированного полнокровия кровеносных сосудов. Морфометрическая картина участка слизистой оболочки ротовой полости собак, характеризовалась достоверно и значительным уменьшением природы воспалительных явлений. Наблюдался гиперплазированный многослойный плоский ороговевающий эпителий с очаговым незначительным акантозом, с участками созревающей грануляционной и соединительной ткани.

Лимфоидно-клеточная инфильтрация не выражена, воспалительно-клеточный инфильтрат практически отсутствует, локализован периваскулярно, площадь которого составила $12,4 \pm 1,1\%$. Отмечалась локализованная гипертрофия грануляционной ткани, площадь которой составила $25 \pm 1,2\%$. Данный срок эксперимента считался начальным в разрастании соединительной ткани (площадь

равнялась $15,6 \pm 1,3\%$) и характеризовался активными процессами регенерации слизистой оболочки (рис. 3.5.2.5.1).



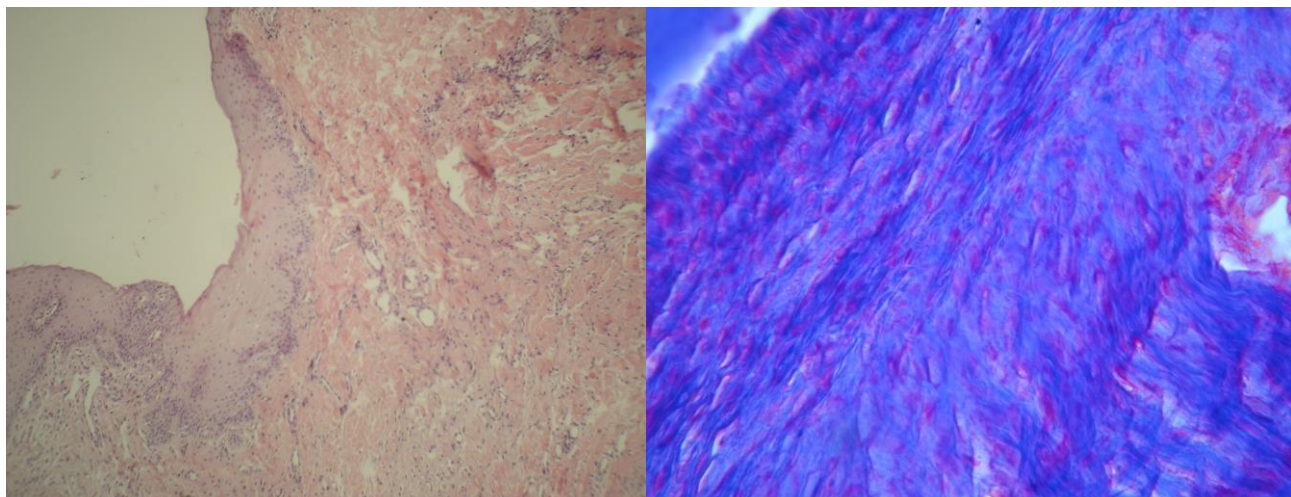
А

Б

Рисунок 3.5.2.5.1. Биоптат собак на 7 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение $\times 50$. Б. Окраска по Маллори. Начальное увеличение $\times 400$.

Макроскопическая картина характеризовалась умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, единичными кровоизлияниями и активным формированием соединительной и грануляционной ткани. Важное значение имеет увеличение степени кровоснабжения тканей, которое обеспечивает повышение уровня метаболических процессов. Так, объемная доля кровеносных сосудов достоверно увеличилась в 1,7 раза и составила $15,62 \pm 0,18\%$.

К 14 дню лечения воспаление отсутствовало. Площадь воспалительного инфильтрата равнялась нулю, признаки лимфоидно-клеточной инфильтрации отсутствовали. Эпителий ротовой полости собак - многослойный плоский ороговевающий. В подлежащих тканях площадь грануляционной ткани составила $10,4 \pm 1,2\%$, а площадь соединительной ткани увеличилась в 2,3 раза и составила $35 \pm 1,2\%$. Об улучшении трофических процессов в раневой области свидетельствует достоверное увеличение на $54,4\%$ объемной доли кровеносных сосудов ($24,1 \pm 0,24\%$) (рис. 3.5.2.5.2).



А

Б

Рисунок 3.5.2.5.2. Биоптат собак на 14 сутки эксперимента. А. Окраска гематоксилином и эозином. Начальное увеличение x50. Б. Окраска по Маллори.

Начальное увеличение x400.

Слизистая оболочка в области раны была физиологической окраски, гладкая, блестящая, с развитием нежноволокнистой соединительной ткани, без признаков отека окружающих тканей (табл. 3.5.2.5.1).

Таблица 3.5.2.5.1

Данные полуколичественной оценки IV группы.

Признаки	Сроки эксперимента	Критерии
		(«-») - отсутствие признака; «+» - слабые; «++» - умеренные «+++» - выраженные изменения
Воспаление	3 дня	+
	7 дней	+
	14 дней	-
Отек	3 дня	+
	7 дней	-
	14 дней	-
Сосудистые изменения	3 дня	-
	7 дней	+
	14 дней	++
Некротические изменения	3 дня	+
	7 дней	-
	14 дней	-

Раны полностью эпителизовались. Таким образом, слизистая оболочка слева снизу у собак была обычного вида с развитием грануляционной и нежнотканной соединительной ткани в подслизистом слое.

На основании данных морфологического исследования установлено, что при моделировании патологического процесса в полости рта наблюдаются незначительные или умеренно выраженные обратимые реактивные

воспалительные процессы. Лекарственные препараты и методики их применения не вызывают грубых дегенеративно-дистрофических и деструктивных процессов.

В результате эксперимента установлено, что применение современных лекарственных препаратов целесообразно назначать для лечения раневого процесса в полости рта с целью усиления регенерации слизистой оболочки, однако, свойства репаративной репарации более выражены при использовании комбинированного метода лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

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

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

Диаметр эрозивно-язвенных поражений на данном этапе также достоверно отличался, как между группами ($p < 0,05$), так и к аналогичному показателю до

лечения ($1,4 \pm 0,06$ см, при $p < 0,01$): в I группе составил $1,25 \pm 0,07$ см, во II – $0,99 \pm 0,04$ см, в III – $0,88 \pm 0,01$ см и в IV – $0,85 \pm 0,009$ см. Данный показатель в группе, где применяли комбинированный метод лечения, был статистически достоверно меньше в 1,5 раза по отношению к I группе и в 1,2 раза по сравнению с группой, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином ($p < 0,01$). Площадь эрозивно-язвенных поражений также достоверно уменьшилась во всех группах: так, в I группе - на 22% ($115,2 \text{ мм}^2$), во II группе - на 75,5% (80 мм^2), в III и IV группах данное значение было сопоставимо и составило $57,8 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), что соответствует уменьшению площади дефекта в 2,4 раза. Между группами сравнения была получена достоверная разница в III и IV группах по отношению к показателю до лечения ($p < 0,05$), к I и II группам соответственно. При сравнении данного показателя между первой и второй группами, также получена достоверная разница, во II группе площадь поражений была в 1,44 раза меньше, чем в первой ($p < 0,01$).

На 7 день медикаментозного лечения балльные показатели болевого симптома во всех группах достоверно уменьшились по отношению к показателю 3-х суток ($p < 0,05$). Так, в группе, где применяли традиционное лечение ПИБ составил $2,1 \pm 0,17$ балла, что является достоверно ниже предыдущего показателя ($p < 0,05$), но достоверно выше по отношению к остальным группам сравнения ($p < 0,01$). В группе, где применялись инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, ПИБ составил $1,2 \pm 0,07$ балла, что было достоверно выше аналогичного показателя в IV группе ($0,4 \pm 0,09$ балла). Между II и IV группами разница в ПИБ была недостоверной ($0,8 \pm 0,1$ балла и $0,4 \pm 0,09$ баллов соответственно, при $p > 0,05$).

Диаметр эрозивно-язвенных поражений спустя 4 дня от даты последнего обследования уменьшился на 52,4% в I группе и составил $0,82 \pm 0,06$ см, на 70,7% во II группе – $0,58 \pm 0,03$ см. В III группе данный показатель изменился незначительно и составил $0,73 \pm 0,1$ см, разница была недостоверной относительно 3-х дневного значения. В IV группе диаметр эрозивных поражений уменьшился на 54,5% ($0,55 \pm 0,009$ см). При анализе данного показателя в группах сравнения,

достоверная разница была определена во II и IV группах относительно I группы ($p<0,01$).

На 10 день у пациентов всех групп прослеживалась положительная динамика, больные I группы отмечали исчезновение чувства дискомфорта и стянутости слизистой оболочки. У 18 человек из I группы оставалась слабая и умеренная боль, во II группе слабую боль отмечали 9 человек, у 24 человек в III группе также сохранились признаки слабой боли, в IV группе описанные выше симптомы наблюдались у 3 человек. Балльный показатель ПИБ по шкале Хоссли – Бергмана составил: I группа – $1,0\pm 0,16$ баллов, III – $0,8\pm 0,07$ баллов, во II группе ПИБ составил $0,3\pm 0,08$ балла, что является достоверно ниже относительно первой и третьей групп ($p<0,01$). В IV группе ПИБ составил $0,1\pm 0,05$ баллов, что было статистически достоверно ниже относительно I, II и III групп сравнения.

Диаметр эрозивно-язвенных поражений также имел положительную тенденцию к уменьшению. Так, в группе, где применяли традиционные методы лечения (I группа), он составил $0,67\pm 0,04$ см. Во II группе, в схему лечения которой включены аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином диаметр составил $0,54\pm 0,02$ см, что является достоверно ниже относительно первой группы ($p<0,01$) и достоверно выше относительно третьей и четвертой групп. В группе, где инъекционно использовали тромбоцитарную аутоплазму средний диаметр равнялся $0,24\pm 0,03$ см, что было достоверно ниже относительно I и II групп ($p<0,01$), но достоверно выше относительно IV группы, в которой данное значение составило $0,03\pm 0,02$ см ($p>0,05$).

Спустя 2 недели лечения у 4 человек во II группе регистрировали очаги поражения в стадии эпителизации, края и контуры были стянутые, происходило значительное уменьшение диаметра патологического очага – $0,47\pm 0,02$ см, боль пациенты не отмечали ни при разговоре, ни при приеме пищи. В III и IV группах у пациентов жалобы отсутствовали полностью, эрозии и язвы полностью эпителизировались. В первой группе все еще сохранялись патологические очаги, но признаки воспаления уменьшились, 14 человек отмечали боль по 1-2 балла,

что соответствует слабой и умеренной боли, ПИБ составил $0,56 \pm 0,12$ балла, диаметр эрозий и язв уменьшился, но незначительно, составив $0,62 \pm 0,03$ см. Динамика эпителизации эрозивно-язвенных поражений в ближайшие сроки наблюдения (1-14 дней) отражена на рисунке 4.1.

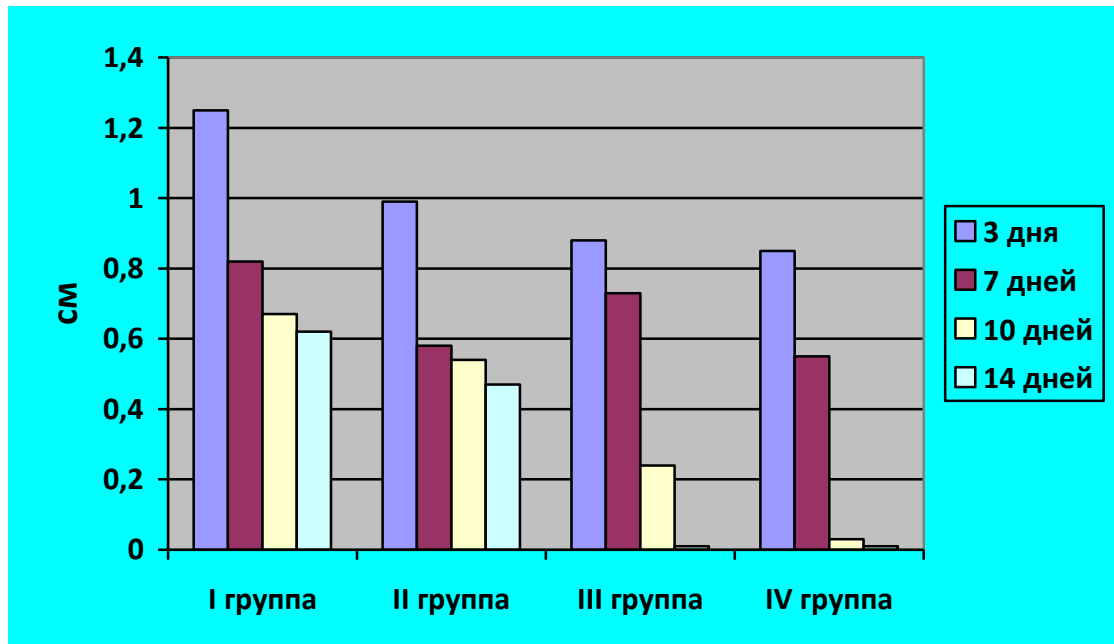


Рисунок 4.1. Динамика эпителизации эрозивно-язвенных поражений по группам сравнения.

Таким образом, уменьшение жалоб на боль, диаметра эрозивно-язвенных поражений, динамика купирования признаков воспаления, эпителизация эрозий у больных III-й и IV-й групп проявлялись быстрее и имели более выраженный характер. При этом, у пациентов IV группы, начиная с 7-ми дней наблюдения, признаки регенерации эрозивных дефектов СОПР происходили более быстрыми темпами в сравнении с III группой (рис. 4.2).

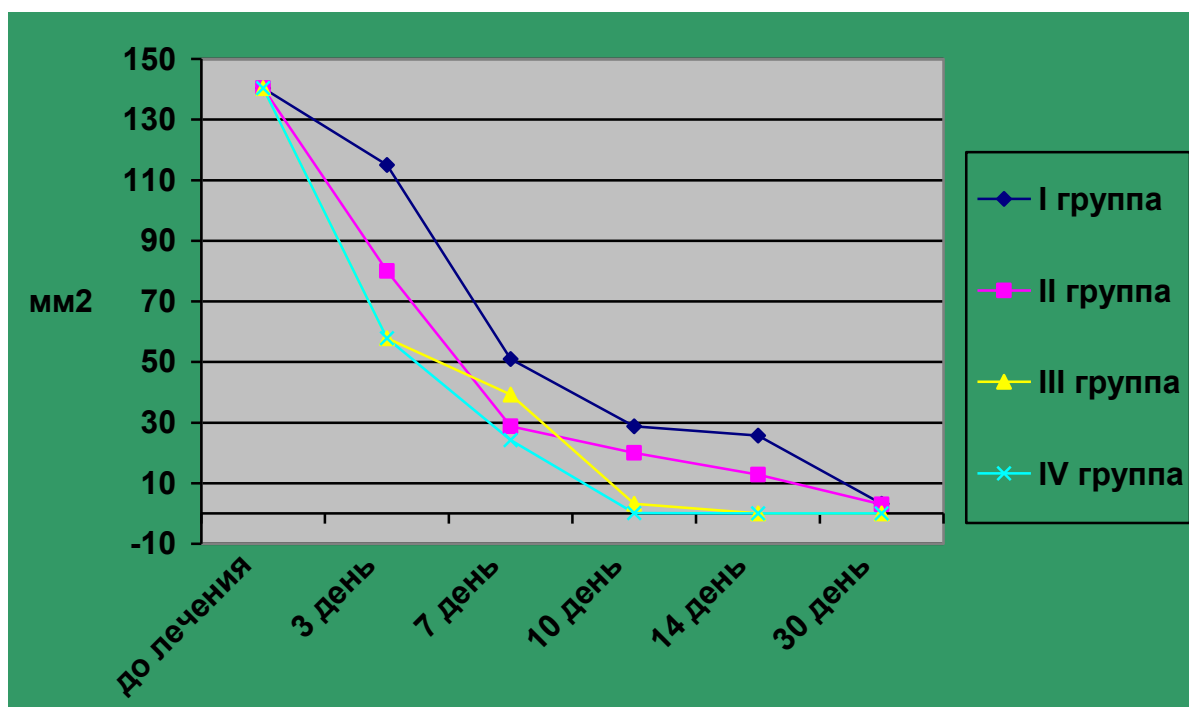


Рисунок 4.2. Динамика изменения площади очага поражения у больных I-й, II-й, III-й и IV – ой групп в процессе лечения.

Спустя 1 месяц от начала лечения наблюдались признаки клинической стабилизации, случаев обострений зафиксировано не было. У 12 человек в I группе и 7 человек во II группах, однако, отмечалось чувство дискомфорта в полости рта, признаки слабой боли, ПИБ составил $0,4 \pm 0,09$ балла и $0,23 \pm 0,07$ баллов соответственно. Статистически достоверной разницы между двумя группами не получено. В III и IV группах данная симптоматика отсутствовала, показатель индекса боли равнялся 0, что является статистически достоверно ниже относительно I и II групп ($p < 0,01$).

У 18 человек I группы, где применяли традиционное лечение, края эрозии были стянуты, у 12 человек площадь очага поражения составила $3,2 \text{ мм}^2$. В группе, где аппликационно накладывали лекарственную композицию Тизоля с L – аргинином в 76,6% случаев эрозии эпителизировались, у остальных 7 человек площадь очага поражения составила $3 \pm 0,1 \text{ мм}^2$. В группе, в качестве лечения которой применяли PRP – терапию, и у пациентов, в схему лечения которых включен комбинированный метод, обострений не зафиксировано, отмечались

полигональные папулы беловатого цвета плотной консистенции на фоне почти неизменной слизистой оболочки рта.

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

На протяжении 6 месяцев динамического наблюдения у пациентов I и II групп отмечалось обострение данного заболевания. Так, у 23 человек I группы и 18 человек II группы показатель индекса боли составил $1,56 \pm 0,19$ балла и $1,33 \pm 0,2$ балла. Пациенты отмечали наличие слабой и умеренной боли, особенно при приеме пищи. Размер эрозий в среднем составил в I группе $0,8 \pm 0,08$ см и $0,51 \pm 0,07$ см во II группе. Площадь очагов поражений составила $51,2 \text{ мм}^2$ в группе, где применяли традиционное лечение. Аналогичный показатель был в 2,3 раза ниже во II группе и равнялся $22,05 \pm 0,3 \text{ мм}^2$ ($p < 0,01$). В группе, где применялись инъекции тромбоцитарной аутоплазмы и комбинированный метод лечения, обострений выявлено не было, при этом, согласно разработанной схеме лечения, им проводилась PRP – терапия в область патологических участков. Также у 7 человек и у 25 человек в III и IV группах наблюдалась трансформация в типичную форму заболевания. Субъективных ощущений у больных данных групп не выявлено.

Спустя 9 месяцев от начала лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая во всех группах зафиксированы случаи обострения. Так, у 8 пациентов I и II групп был выражен болевой симптом. Показатель индекса боли в

первой группе равнялся $0,3 \pm 0,09$ балла, а во второй – $0,26 \pm 0,08$ балла. У 7 человек в третьей группе ПИБ составил $0,36 \pm 0,13$ балла. В четвертой же группе боль отмечалась у 5 человек по 1-2 балла, ПИБ – $0,2 \pm 0,08$ балла (табл.4.1).

Таблица 4.1

Динамика показателей индекса боли в исследуемых группах

Сроки лечения	I группа	II группа	III группа	IV группа
До лечения	$3,1 \pm 0,1^*$	$3,07 \pm 0,1^*$	$3,1 \pm 0,1^*$	$3,1 \pm 0,1^*$
3 день	$3,0 \pm 0,11^{**}$	$2,13 \pm 0,1^{*,**}$	$2,2 \pm 0,07^{*,**}$	$1,8 \pm 0,07^{*,**}$
7 день	$2,1 \pm 0,17^{*,**}$	$0,8 \pm 0,1^{*,**}$	$1,2 \pm 0,07^{*,**}$	$0,4 \pm 0,09^{*,**}$
10 день	$1,0 \pm 0,16^{*,**}$	$0,3 \pm 0,08^{*,**}$	$0,8 \pm 0,07^*$	$0,1 \pm 0,05^{*,**}$
14 день	$0,56 \pm 0,12^{*,**}$	$0^{*,**}$	$0^{*,**}$	$0^{*,**}$
1 месяц	$0,4 \pm 0,09^{*,**}$	$0,23 \pm 0,07^*$	$0^{*,**}$	$0^{*,**}$
3 месяца	$0,3 \pm 0,085^{*,**}$	$0,16 \pm 0,07^*$	$0^{*,**}$	$0^{*,**}$
6 месяцев	$1,56 \pm 0,19^{*,**}$	$1,33 \pm 0,2^*$	$0^{*,**}$	$0^{*,**}$
9 месяцев	$0,3 \pm 0,09^*$	$0,26 \pm 0,08^*$	$0,36 \pm 0,13^*$	$0,2 \pm 0,08^*$

* - достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** - достоверность различий относительно I группы на соответствующем этапе наблюдения ($p < 0,01$)

Спустя 9 месяцев диаметр патологических участков в I группе в среднем составил $0,25 \pm 0,08$ см, во II на 38,8% меньше относительно первой группы и равнялся $0,18 \pm 0,05$ см, в третьей на 66,6% меньше по сравнению с I группой – $0,15 \pm 0,05$ см, в IV – $0,08 \pm 0,03$ см, однако, достоверной разницы между группами сравнения получено не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что на данном этапе наблюдения трансформация эрозивно-язвенной формы в менее тяжелую не наблюдалось ни в одной группе. При этом, процесс перехода в типичную форму заболевания был зафиксирован у 5 человек, в группе, где применяли композицию Тизоль с L – аргинином; у 12 человек – в схему лечения которых включены

инъекции тромбоцитарной аутоплазмы и у 25 человек в группе, где применялся комбинированный способ лечения. Во всех группах отмечается прирост данного показателя, однако, в группе, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином отмечалась стабилизация воспалительно-деструктивного процесса в полости рта.

Спустя 1 год от начала заболевания и 3 месяца от даты последнего осмотра в I и во II группах у 6 и 7 человек соответственно эрозии полностью не эпителизовались. У пациентов сохранялись признаки умеренного болевого симптома $0,3 \pm 0,11$ балла и $0,23 \pm 0,07$ баллов соответственно (рис.4.3).

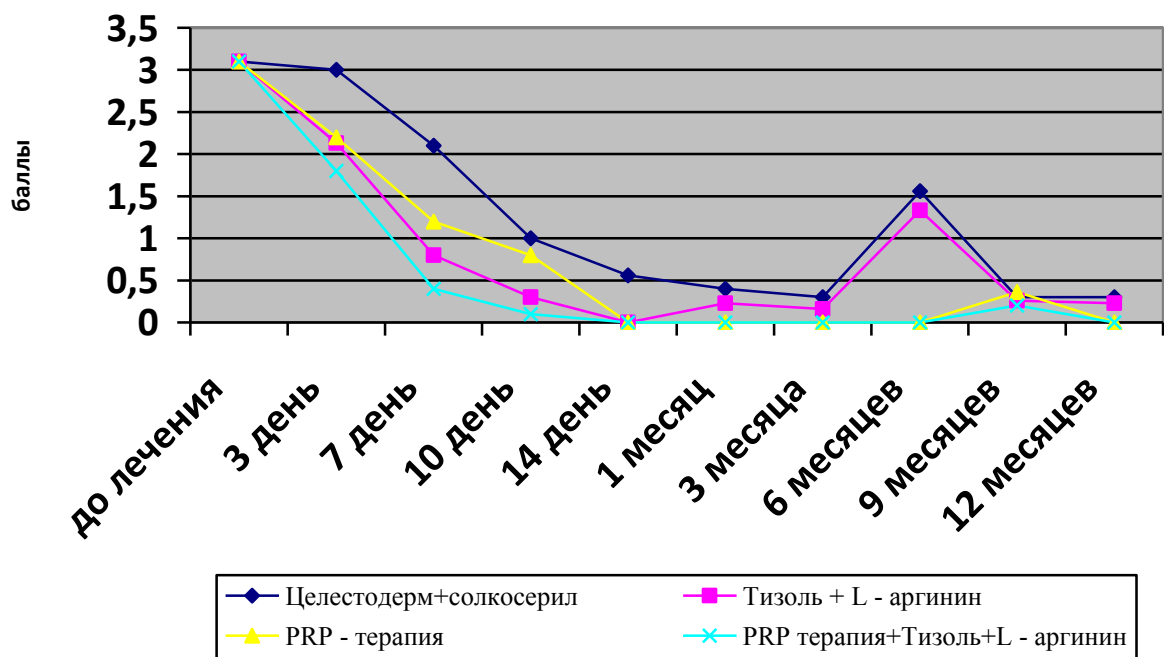


Рисунок 4.3. Динамика изменения ПИБ согласно проводимой терапии.

Площадь участков поражения составила в I группе – $3,3 \text{ мм}^2$, и во II – $3,1 \text{ мм}^2$. В III и IV группах обострений не выявлено, при этом, при отсутствии симптоматики, были выполнены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы согласно разработанной схемы лечения. Объективно в полости рта у 3 человек I группы, 8 человек II группы, 17 человек III группы и 27 человек IV группы папулы сливались линейным соединением, формируя сетку Уикхема, что говорит о

переходе эрозивно-язвенной в типичную, более легкую форму заболевания, характеризующуюся только наличием папулезного рисунка.

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

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

При сравнении длительности срока ремиссии у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ I, II, III и IV групп среднее значение анализируемого показателя у больных III и IV групп оказалось выше, чем у больных I и II групп. Так, у больных III-й группы значение длительности срока ремиссии в 2,1 раза превышает значение данного показателя I группы и в 1,8 раза показатель II группы, а у больных IV-й группы – в 2,45 раза выше относительно группы, где применялось традиционное лечение (I группа), в 2,2 раза выше аналогичного показателя во II группе и в 1,2 раза относительно III группы (рис.4.4).

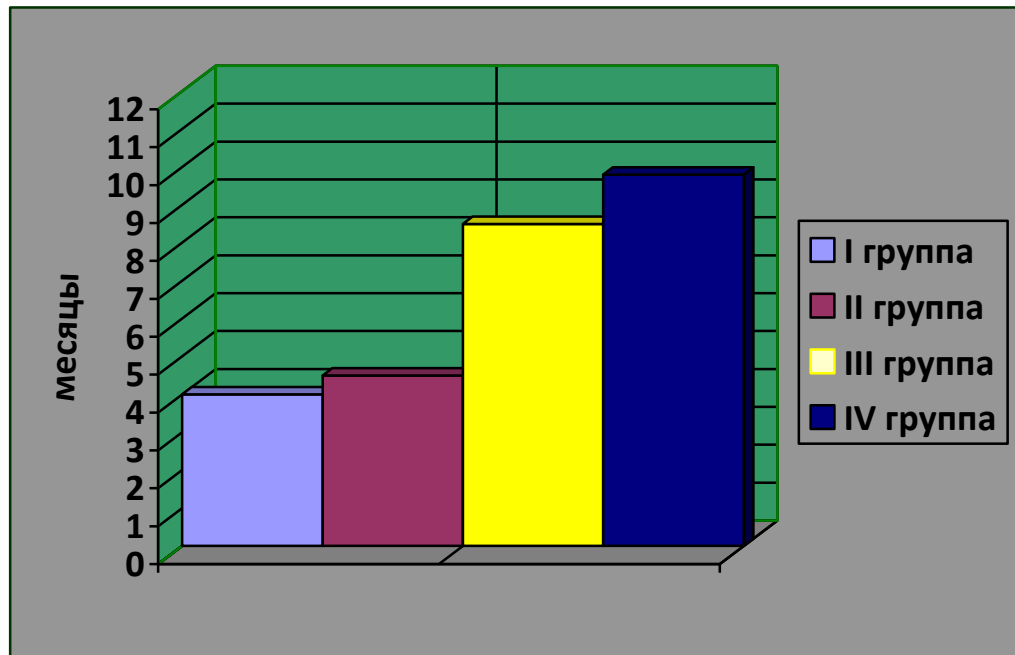


Рисунок 4.4. Сроки ремиссии соответственно группам сравнения.

Статистический анализ данных подтверждает достоверность различий значений анализируемого показателя при сравнении его между всеми исследуемыми группами ($p < 0,01$).

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

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

Так, при расчете средних значений изменения перфузий (М, σ и Kv) получена достоверная разница по отношению к контрольной группе (здоровые лица в данной возрастной группе). Так, параметр М был достоверно выше в 1,4 раза аналогичного показателя в контрольной группе ($22,81 \pm 0,51$ пф.ед.) и составил $31,68 \pm 0,55$ пф.ед. в области эрозий и язв и $31,37 \pm 0,1$ пр.ед. на симметричной стороне ($p < 0,05$). Уровень «флакса» (σ или СКО) в 2,8 раза меньше, чем в контрольной группе ($5,24 \pm 0,34$ пф.ед.), составив, $1,87 \pm 0,03$ пф.ед. в патологическом участке и в 2,5 раза меньше на симметричной стороне ($2,06 \pm 0,03$ пф.ед.). Коэффициент вариации составил в контрольной группе $23,0 \pm 0,1$ пф.ед, что в 4,2 раза выше относительно аналогичного показателя в области эрозивно-язвенных поражений ($5,5 \pm 0,17$ пф.ед) и в 3,5 раза выше относительно полученного значения в симметричной области (табл.4.2.).

Таблица 4.2.

Параметры базального кровотока

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

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

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

амплитуда LF – колебаний составила – 35%; VLF – 26,5%; HF – и CF – колебаний – 17,5% и 21% соответственно (рис.4.5).

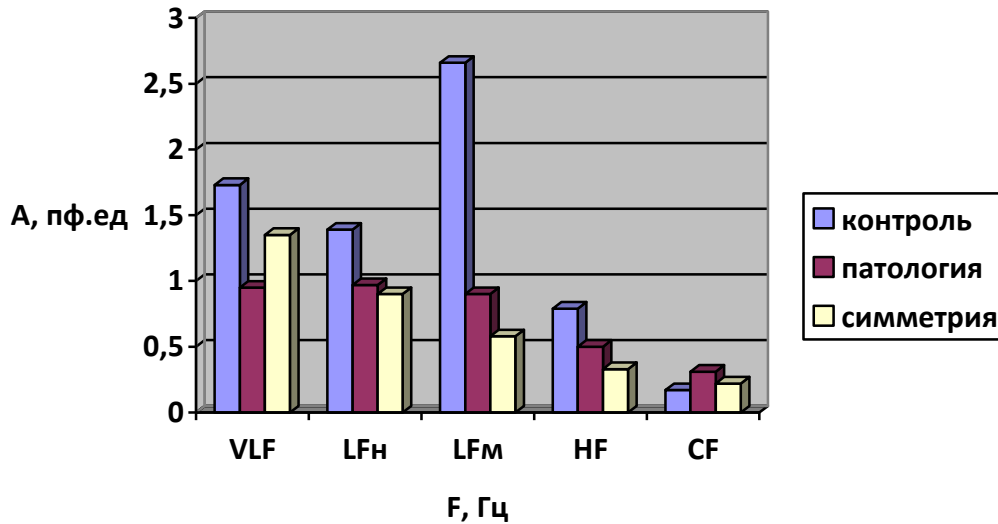


Рисунок 4.5. Распределение АЧС у больных ЭЯФ КПЛ в сравнении с группой контроля

В группе здоровых лиц преобладал миогенный фактор, который контролирует состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло. Вклад пассивного фактора (амплитуда дыхательной и пульсовой волны) был минимальный. У больных КПЛ, наоборот, вклад флаксмоций дыхательного и сердечного ритмов превалирует относительно миогенных и нейрогенных колебаний, которые в условиях покоя для здорового испытуемого слабо выражены. Очевидно, что микроциркуляторные нарушения в полости рта происходят в равной степени, как в области эрозивных поражений, так и на симметричной стороне без видимых патологических проявлений.

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

Так, спустя 14 дней при определении параметров базального кровотока во всех группах отмечена положительная динамика. Достоверных различий при определении вышеуказанных показателей на стороне патологии и на противоположной стороне без видимых патологических элементов получено не было ($p>0,05$). В I группе, в терапии эрозивно-язвенных поражений которой применяли традиционные методы лечения, параметр М – $34,44\pm0,3$ пф.ед, СКО – $1,69\pm0,03$ пф.ед и Kv – $5,1\pm0,14\%$. В III группе, где в схему лечения больных включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, параметр М составил $31,2\pm0,4$ пф.ед., СКО – $1,9\pm0,11$ пф.ед. и Kv – $6,2\pm0,46\%$. Анализ результатов во II группе, где аппликационно накладывали лекарственную композицию Тизоля с L – аргинином, параметр М равнялся $29,96\pm1,0$ пф.ед, СКО – $2,49\pm0,2$ пф.ед., Kv – $9,41\pm1,2\%$, что является достоверно выше относительно I и III группы ($p<0,05$). В группе, где применяли комбинированный метод лечения (IV группа), параметр М составил $30,06\pm0,9$ пф.ед., СКО – $2,3\pm0,25$ пф.ед и Kv – $8,9\pm1,33\%$ (табл.4.3).

Таблица 4.3.

Динамика изменения скорости базального кровотока микроциркуляторного русла СОПР через 14 дней от начала лечения

Группа/параметры	М, пф.ед	σ , пр.ед	Kv, %
I группа патология	$34,44\pm0,3$	$1,69\pm0,03$	$5,1\pm0,14$
II группа патология	$29,96\pm1,0$	$2,49\pm0,2^*$	$9,41\pm1,2^*$
III группа патология	$31,2\pm0,4$	$1,9\pm0,11$	$6,2\pm0,46$
IV группа патология	$30,06\pm0,9$	$2,3\pm0,25^*$	$8,9\pm1,33^*$

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

Важное значение имеет определение коэффициента вариации. Данный показатель в IV группе достоверно не отличался от аналогичного показателя во II и III группах ($p>0,05$). Однако, получена достоверная разница в данном показателе относительно I группы ($p<0,05$). Таким образом, спустя две недели при

определении параметров базального кровотока в базовой его части можно сказать об улучшении состояния микроциркуляции во II и IV группах сравнения.

Сравнительный анализ амплитудно-частотного спектра методом Вейвлет-преобразования не выявил достоверной разницы между группами сравнения ($p>0,05$) (рис.4.6).

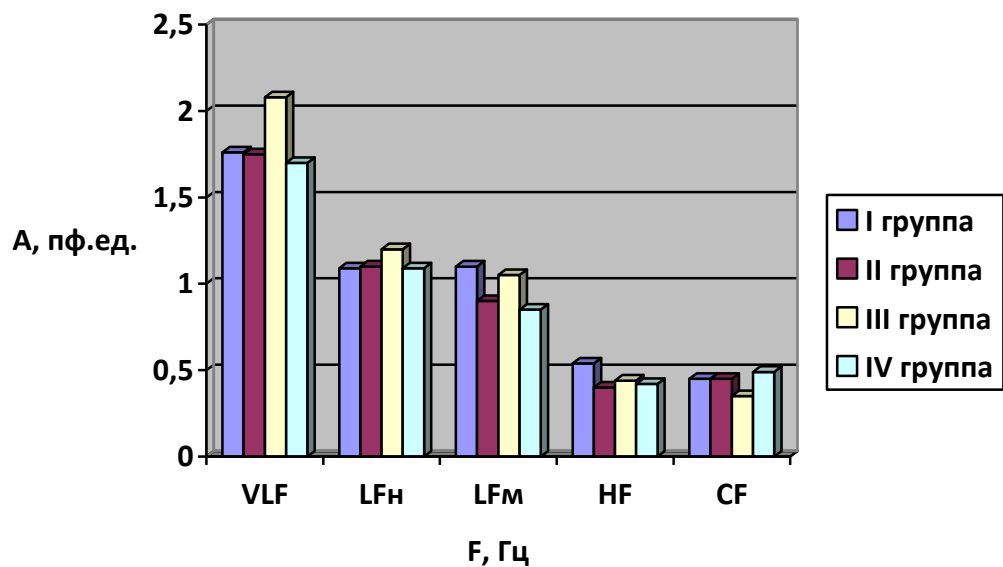


Рисунок 4.6. Распределение амплитуд ритмов кровотока.

Так, в группе, где применяли традиционные методы лечения, вклад высокочастотных флуксуций (дыхательная и пульсовая волна), наиболее существенен и составил 13% и 11%. Конечно же, данный показатель уменьшился по сравнению с показателем до лечения, но оставался выше аналогичного показателя в группе здоровых лиц. Во II группе, в схему лечения которой включены аппликации Тизоля с L – аргинином, вклад высокочастотных волн также уменьшился относительно показателя до лечения и составил по 11%. При инъекционном применении тромбоцитарной аутоплазмы (III группа), вклад пульсовой и дыхательной волны также уменьшился. Вклад пульсовой волны снизился на 7% и составил 10,3%, HF – колебания также уменьшились на 8% по отношению с данными до лечения и составили 12%. При изучении вклада

пульсовой и дыхательной волны в группе, где применяли комбинированный метод лечения, высокочастотные колебания достоверно не отличались от групп сравнения и составили HF – колебания – 11,7% и CF – колебания – 12,3%. Таким образом, амплитудно-частотный анализ спустя 14 дней не выявил достоверных различий между группами сравнения, вклад активного и пассивного фактора в модуляцию кровотока существенно не изменился, однако во всех группах произошло увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний, при практически не изменяющихся колебаниях миогенного и нейрогенного характера.

Спустя 3 месяца от начала лечения при исследовании микроциркуляции в полости рта в базовой части были получены достоверно различные показатели между группами сравнения (табл.4.4.).

Таблица 4.4.

Динамика изменения скорости базального кровотока микроциркуляторного русла СОПР через 3 месяца от начала лечения

Группа/параметры	M, пф.ед	σ , пр.ед	Kv, %
I группа патология	30,175±0,58*	1,82±0,03*	6,2±0,1*
I группа симметрия	29,39±0,2	2,7±0,1*	9,17±0,1*
II группа патология	30,175±0,1	1,82±0,04	6,06±0,18
II группа симметрия	31,16±0,2	2,09±0,1	7,09±0,2
III группа патология	29,3±0,3	3,4±0,05*	11,8±0,1*
III группа симметрия	33,46±0,2	3,35±0,02*	10,21±0,1*
IV группа патология	28,5±0,1*	4,7±0,03*	16,7±0,17*
IV группа симметрия	28,9±0,2	4,3±0,03*	14,7±0,2*

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

При определении средней величины перфузии тканей кровью (M), среднего квадратичного отклонения колебаний M в заданном промежутке времени (σ , СКО или уровень «флакса») и вазомоторной активности сосудов (Kv) получены достоверно различные данные между группами сравнения. Отмечено улучшение показателей микроциркуляции, в частности, увеличение скорости локального кровотока во всех четырех группах, однако, в III и IV группах ее динамика была наиболее значительной. Так, в III группе на стороне патологии Kv был достоверно выше относительно I и II групп в 1,9 раза и составил $11,8 \pm 0,1\%$. На симметричной стороне также была отмечена положительная динамика, коэффициент вариации в данной группе был на 11,3% выше относительно I группы и на 44% выше относительно II группы. Данная разница была статистически достоверной ($p < 0,05$). При сравнении вазомоторной активности сосудов между I и II группами сравнения на стороне патологии не выявлено достоверной разницы, а на симметричной стороне Kv I группы был на 29,3% выше относительно аналогичного показателя во II группе, составив $9,17 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). При анализе локального кровотока в IV группе, где применяли комбинированный метод лечения (аппликации Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы) были получены результаты, отражающие эффективное улучшение показателей локальной микроциркуляции слизистой полости рта. При определении коэффициента вариации, показатель которого составил $16,7 \pm 0,17\%$ на стороне патологического очага, что было достоверно выше (в 2,6 раза) относительно I и II групп сравнения и в 1,4 раза выше относительно III группы ($p < 0,05$). В симметричной области коэффициент вариации также достоверно изменил свое значение, составив $14,7 \pm 0,2\%$, что на 60% больше по сравнению с I группой, в 2,1 раза относительно II группы и на 24,5% больше относительно III группы сравнения ($p < 0,05$). Также применение комбинированного метода лечения оказывало положительное влияние на показатель колеблемости потока эритроцитов, который в 2,6 раза был выше относительно аналогичного показателя на стороне патологии в I и II группах, и в

2,2 раза больше относительно III группы ($p<0,05$). В симметричной области уровень флакса также достоверно увеличился на 59% относительно группы, где применяли традиционное лечение, и составил $4,3\pm 0,03$ пф.ед., в 2,1 раза в сравнении со II группой и на 26,4% относительно III группы ($p<0,05$). При определении аналогичного показателя между I, II и III группами сравнения, была получена достоверная разница в улучшении этого показателя в III группе относительно I и II групп как на стороне патологии, так и на симметричной стороне ($p<0,05$). Таким образом, применение комбинированного способа лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ продемонстрировало возможность создания наиболее эффективных условий для восстановления (улучшения) микроциркуляции в полости рта.

На данном сроке наблюдения при проведении спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот, а также при определении вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов получены достоверно различные результаты между группами сравнения (рис.4.7).

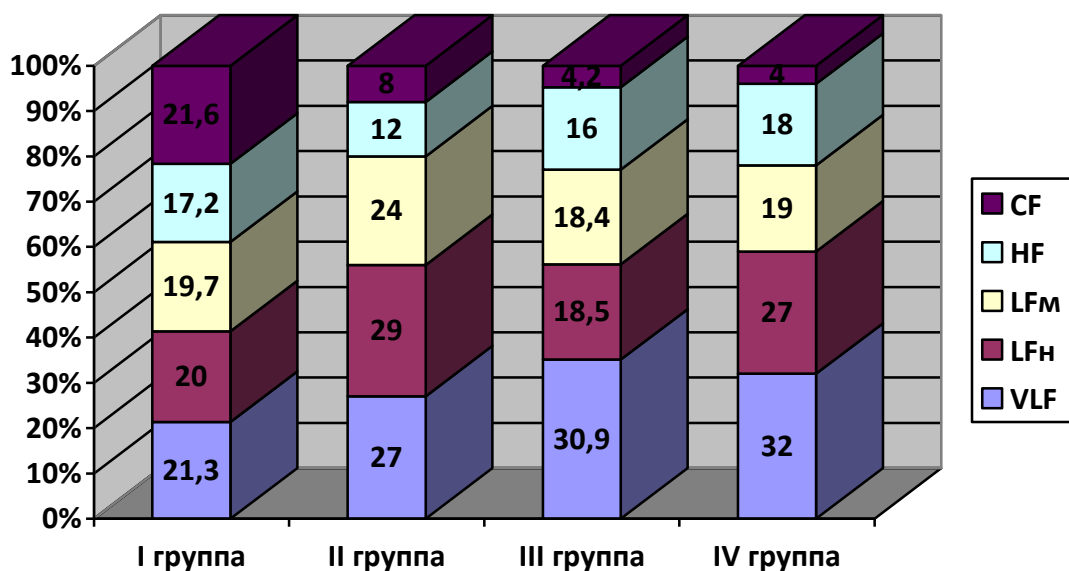


Рисунок 4.7. Процентное соотношение амплитуд колебаний кровотока в общую мощность спектра.

Следует отметить, что в группах сравнения анализ амплитудно-частотного спектра не показал достоверных различий на стороне патологии и на стороне симметрии.

Между группами сравнения видно, что вклад VLF - колебаний составил 32% в IV и 30,9% в III группе, что выше относительно I и II групп 21,3% и 27% соответственно, что говорит о развитии признаков эндотелиальной дисфункции. При сравнении аналогичного показателя между I и II группами следует отметить, что в группе, где в схему лечения больных КПЛ включены аппликации Тизоля с L – аргинином, данный показатель составил 27%, что свидетельствует о способности L – аргинина модулировать синтез эндогенного NO, восстанавливая функциональную активность эндотелия микроциркуляторного русла слизистой полости рта.

Колебания в нейрогенном диапазоне достоверно выше во II и IV группах, составив соответственно 29% и 27%. Повышение данного показателя свидетельствует об усилении кровотока по артериоло-венулярному шунту при повышении миогенного тонуса, который в данных группах составил 24% и 19% соответственно. Аналогичный показатель в I группе равнялся 19,7% и в III – 18,4%. Несмотря на то, что в III группе амплитуда миогенного тонуса незначительно изменилась, но существенно уменьшился вклад пульсовой волны за счет повышения колебаний эндотелиального генеза. Так, вклад амплитуды CF – колебаний в III и IV группах достоверно не отличался и составил 4,2% и 4,0% соответственно. Во II группе вклад пульсовой волны равнялся 8%. Не отмечено положительной динамики при определении аналогичного показателя в группе, где применяли традиционные методы лечения, CF – колебания составили 21,6%.

На данном сроке наблюдения (спустя 3 месяца) по показателю функционального вклада колебаний в модуляцию кровотока в большей степени отмечалась эндотелиальная активность, на втором месте – нейрогенная активность сосудов II, III и IV группы, при этом в I же группе отмечался существенный вклад амплитуды пульсовой волны.

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

Через 6 месяцев при проведении анализа амплитудно-частотного спектра отмечена положительная динамика микроциркуляторных изменений, в том числе и в группе, где применяли традиционное медикаментозное лечение. Вклад

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

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

Таким образом, комбинированный способ лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ способствует улучшению вазомоторной активности, скорости локального кровотока, сопровождаемое перераспределением регуляции

тонуса микрососудов, усилением активности колебаний миогенного, нейрогенного и эндотелиального генеза.

Через 1 год от начала лечения положительная динамика, характеризующая микроциркуляторные изменения в полости рта, сохранялась. При этом, данные, полученные с помощью ЛДФ – метрии в IV группе приближались к аналогичным показателям у здоровых людей (рис.4.8).

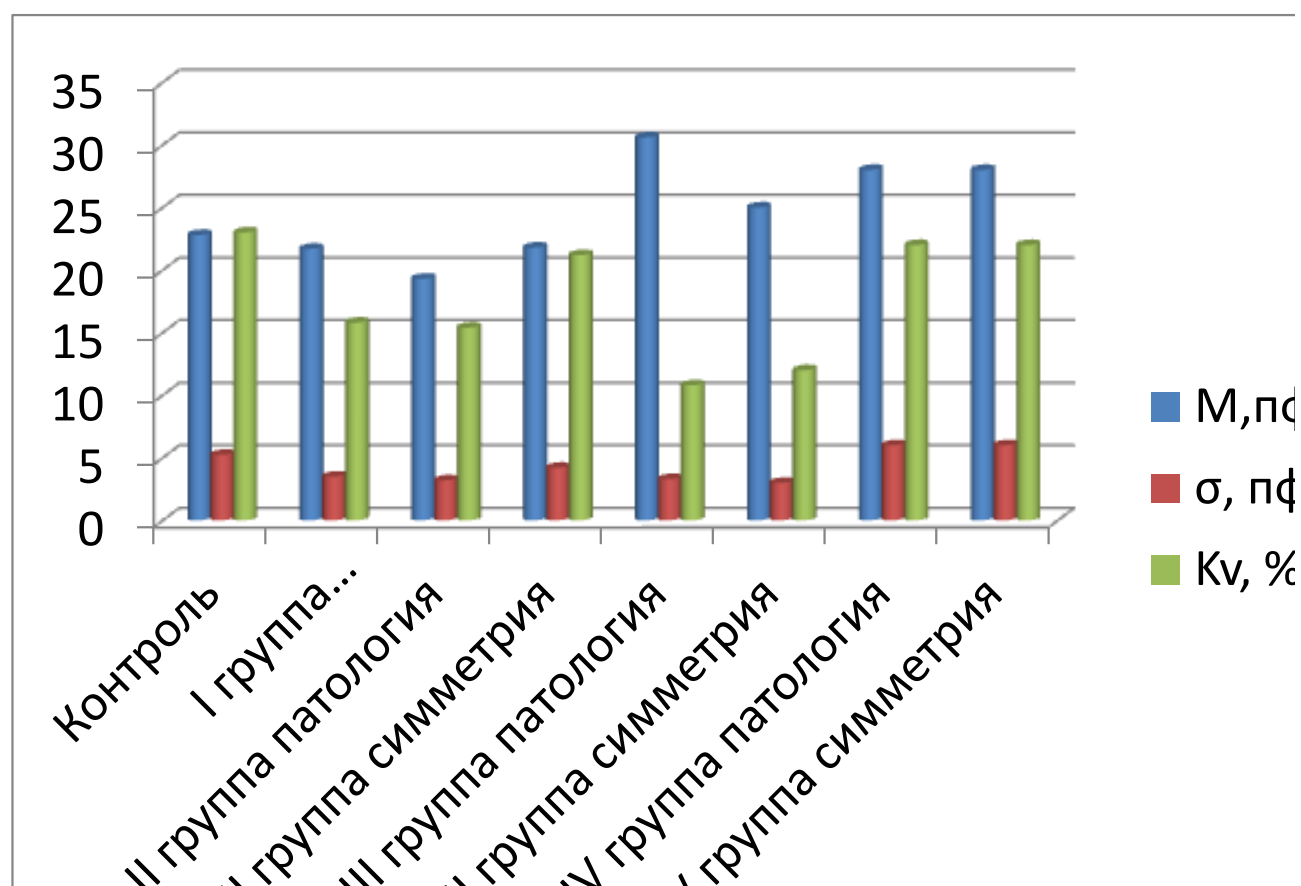


Рисунок 4.8. Вазомоторная активность сосудов спустя год наблюдений соответственно группам исследований.

Так, вазомоторная активность микрососудов полости рта во всех группах достоверно изменилась относительно аналогичного показателя до лечения, однако, степень изменения коэффициента вариации во всех четырех группах была различной (табл. 4.5.).

Таблица 4.5.

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

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

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

Характер изменения величины среднего потока крови, параметр М, характеризующий повышение или снижение перфузии, без уровня флкса оценить однозначно не представляется возможным. Но, следует отметить, что из табличных данных видно, что М достоверно выше в третьей и четвертой группах относительно группы контроля и первой группы ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Однако, в IV группе средняя модуляция кровотока на стороне патологии достоверно выше в 1,8 раза по сравнению с группой, где применяли традиционное медикаментозное лечение, в 1,9 раза выше относительно II группы и в 1,8 раза выше по сравнению с III группой. Достоверной разницы в уровне флкса между IV группой и группой контроля получено не было ($p > 0,05$). При сравнении уровня флкса между I, II и III группами на стороне патологии также не было получено достоверной разницы ($p > 0,05$). Однако, следует заметить, что в группе, где применяли аппликации Тизоля с L-аргинином была получена достоверная разница между группами сравнения при проведении ЛДФ-метрии на симметричной стороне ($p < 0,05$). Так, σ во второй группе составила 4,23±0,04 пф.ед, что было достоверно меньше группы

контроля ($p < 0,01$), но достоверно выше на 23,5% относительно I группы и на 35% выше относительно III группы, но меньше на 50,7% относительно группы больных, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения. При сравнении между группами сравнения и контрольной группы коэффициента вариации было доказано, что данный показатель во всех группах сравнения достоверно отличался от аналогичного показателя у здоровых людей, однако, в IV группе K_v был максимально приближен как на стороне патологии, так и на противоположной стороне к показателю здоровых лиц, хотя достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Следует отметить высокие значения вазомоторной активности сосудов во второй группе, особенно на симметричной стороне: K_v был достоверно выше относительно III группы (в 1,7 раза), но ниже по сравнению с IV группой сравнения на стороне патологии в 1,4 раза, на противоположной стороне достоверной разницы между II и IV группой получено не было ($p > 0,05$). Применение ЛДФ при оценке характера микроциркуляторных нарушений слизистой полости рта в базовой части проведения исследования позволяет определить состояние капиллярного кровотока на фоне медикаментозной терапии. Установлено, что при применении инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином наблюдалось улучшение вазомоторной активности капилляров. При этом данное значение было максимальным и практически приближалось к показателю у здоровых лиц.

При сравнении биоритмологических составляющих ЛДФ – граммы также получены достоверно различные результаты между группами сравнения (рис.4.9).

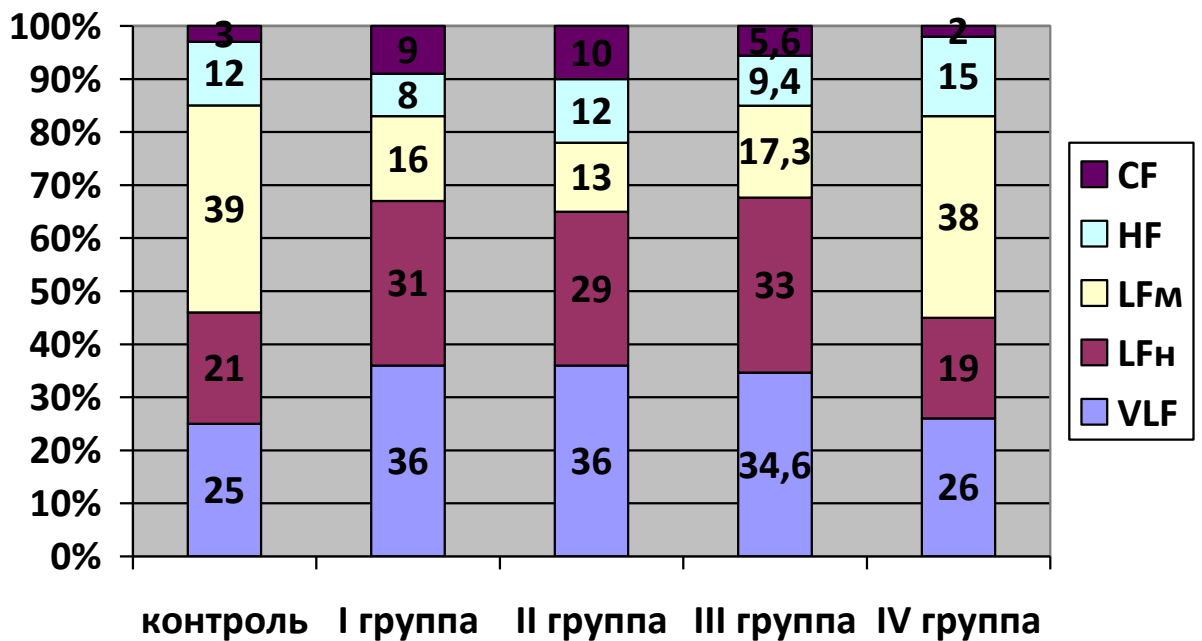


Рисунок 4.9. Процент вклада ритмов флуктуаций кровотока в общую мощность спектра

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

Установлено, что во всех группах вклад амплитуды колебаний пульсовой и дыхательной волны достоверно уменьшился. При этом увеличивался вклад низкочастотных флуксуций, вероятно, на фоне приема препарата Вазотон,

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

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

Особо следует отметить, что при КПЛ наблюдаются обратимые изменения гемодинамики, что соответствует компенсированным нарушениям, то есть при раннем выявлении данной патологии и раннем начале лечения структурные и гемодинамические расстройства можно нивелировать и приблизить к показателям здоровых людей данной возрастной группы. Также при наличии обострений в

полости рта наблюдается обратимое изменение активных и пассивных факторов модуляции кровотока, что свидетельствует об ослаблении низкочастотных вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции и нарастании изменений высокочастотных влияний на кровоток, что определяет возможность рассмотрения причины обострения процесса КПЛ в условиях действия психотравмирующих факторов.

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

Результаты иммунологического исследования больных эрозивно-язвенной формой КПЛ продемонстрировали высокую эффективность медикаментозной терапии при лечении вышеуказанной патологии, в особенности применение комбинированного способа лечения (аппликации лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином в сочетании с инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы). До начала проведения медикаментозной терапии у пациентов всех четырех клинических групп отмечался высокий уровень про - и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов. Непосредственно в очаге воспаления уровень цитокинов существенно возрастает при их исследовании, что согласуется с данными других авторов (Маренкова М. Л., 2007). Содержание цитокинов в ротовой жидкости не коррелирует с их уровнем в крови, что ещё раз доказывает автономность местного иммунитета полости рта. Повышенный профиль провоспалительных цитокинов (IL -1 β – 41,24 $\pm$ 1,87 пг/мл; IL – 8 – 51,3 $\pm$ 1,21 пг/мл; IFN γ – 6,33 $\pm$ 0,54 пг/мл; TNFa – 3,95 $\pm$ 0,37 пг/мл) характеризует нарушение регуляции иммунитета, выраженный воспалительный процесс и повреждение тканей слизистой оболочки полости рта. Высокий уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина – 4 (10,1 $\pm$ 2,3 пг/мл) свидетельствовало о развитии компенсаторных реакций, направленных на

подавление воспалительного процесса. Повышенное содержание иммуноглобулинов (sIgA – $0,43 \pm 0,01$ МЕ/мл, IgG – $0,022 \pm 0,001$ МЕ/мл, IgM – $0,15 \pm 0,01$ МЕ/мл) свидетельствует о нарушении равновесия между их синтезом и распадом на фоне повреждающего фактора при острых и хронических воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта.

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

Через 7 дней после начала лечения наблюдалась тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов у пациентов всех клинических групп, при этом наблюдалась статистически достоверная разница по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$) и между группами сравнений ($p < 0,01$). Так, концентрация ИЛ – 1 β в группе больных, получавших традиционное медикаментозное лечение (I группа) составила $33,8 \pm 1,23$ пг/мл. Данный показатель во II группе пациентов, в схему лечения которых включены аппликации Тизоля с L – аргинином, составил $32,1 \pm 0,83$ пг/мл, при применении PRP – терапии – $34,1 \pm 0,91$ пг/мл. В IV группе пациентов (комбинированный метод лечения) концентрация интерлейкина – 1 была достоверно ниже I, II и III групп сравнения и составила $29,6 \pm 0,34$ пг/мл ($p < 0,01$). Достоверная разница в данной группе относительно предыдущих групп сравнения получена и при определении концентрации интерлейкина – 8 ($33,1 \pm 0,71$ пг/мл), что на 28% меньше относительно I группы сравнения ($42,5 \pm 1,23$ пг/мл), на 17,5% меньше относительно II группы ($38,9 \pm 1,01$ пг/мл) и на 10,8% по сравнению с III группой сравнения ($p < 0,01$). Следует отметить, что в группе больных, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, также получена достоверная разница относительно первой группы

наблюдения ($p < 0,01$). При изучении концентрации TNF α также отмечено достоверное снижение данного показателя относительно начала лечения во всех группах наблюдения, а между группами сравнения отмечено во II и IV группах относительно I группы наблюдения ($2,61 \pm 0,16$ пг/мл, $2,55 \pm 0,22$ пг/мл, и $3,48 \pm 0,23$ пг/мл соответственно, при $p < 0,01$). Концентрация интерферон - гамма продолжала снижаться во всех когортах, однако, между группами сравнения достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Так, IFN γ в I группе составил $5,27 \pm 0,33$ пг/мл, во II – $4,83 \pm 0,21$ пг/мл, в III – $5,0 \pm 0,22$ пг/мл и в IV – $4,7 \pm 0,12$ пг/мл. Значение показателя противовоспалительного цитокина продолжало нарастать во всех группах сравнения, за исключением IV группы, в которой IL – 4 составил $10,5 \pm 0,3$ пг/мл, что в 1,3 раза меньше относительно первой группы ($13,3 \pm 2,2$ пг/мл); в 1,2 раза меньше относительно II группы ($12,8 \pm 2,1$ пг/мл) и в 1,3 раза меньше по сравнению с III группой ($13,3 \pm 0,9$ пг/мл). Однако, статистически достоверной разницы между группами сравнений на данном этапе наблюдений получено не было ($p > 0,01$). Исключением является значение IL – 4 по сравнению с III и IV группами ($p < 0,01$). Концентрация секреторного иммуноглобулина A практически не изменила свое значение и составила в I группе – $0,39 \pm 0,06$ МЕ/мл, во II – $0,37 \pm 0,08$ МЕ/мл, в III – $0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл и $0,42 \pm 0,08$ МЕ/мл в четвертой группе. Аналогичная ситуация наблюдалась и при определении показателя IgG. Следует отметить достоверное увеличение концентрации иммуноглобулина M по сравнению с данными, полученными на начало лечения, в первой и второй когортах ($0,24 \pm 0,01$ МЕ/мл, при $p < 0,05$), что было на 33.3% выше относительно третьей и четвертой групп сравнения ($0,18 \pm 0,01$ МЕ/мл), при $p < 0,01$.

Таким образом, уже через неделю от начала лечения регистрировалась инициация процесса восстановления иммунологических показателей, что подтверждалось клинически уменьшением площади эрозивно-язвенных поражений, характера воспалительно-деструктивных явлений в полости рта на фоне медикаментозной терапии. Более выраженная динамика наблюдалась у пациентов четвертой группы наблюдения. Снижение концентрации цитокинов на

7-й день наблюдения является отражением уменьшения активности и тяжести воспалительного процесса в полости рта. Также отсутствие увеличения концентрации иммуноглобулинов G и M (в третьей и четвертой группах) свидетельствует о том, что воспалительный процесс останавливается, проводимая медикаментозная терапия является этиопатогенетической.

Через две недели от начала лечения описанные тенденции по снижению иммунологических показателей сохранялись на фоне отсутствия клинических проявлений в полости рта, при этом превосходство клинической группы, в которых применяли комбинированный способ лечения эрозивно-язвенных поражений, становилось все более очевидным и достоверным (рис.4.10).

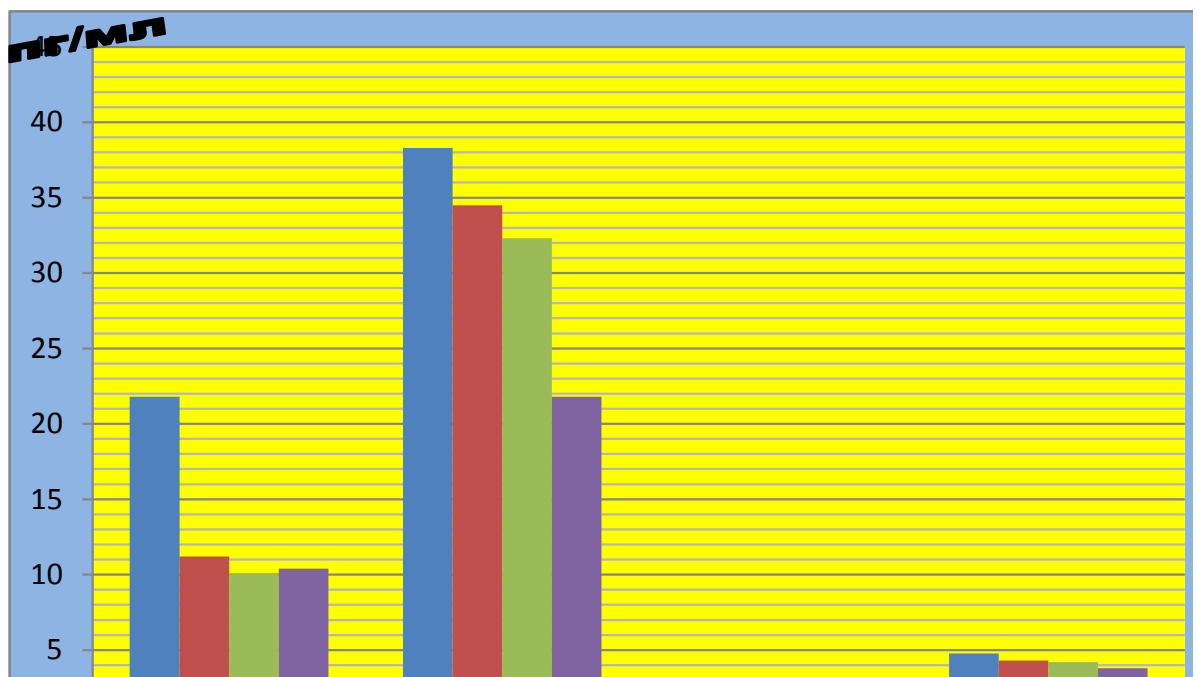


Рисунок 4.10. Уровень про-и противовоспалительных цитокинов по группам сравнения.

К данному периоду наблюдения регистрировалось достоверное снижение (по сравнению с первичным обследованием) концентрации провоспалительных цитокинов, однако, по группам сравнения наблюдались достоверные различия. Так, концентрация IL – 1 β в I группе составила 21,8 $\pm$ 0,36 пг/мл, что было достоверно выше в 1,9 раза относительно II группы (11,2 $\pm$ 0,21 пг/мл), в 2,1 раза относительно III и IV групп наблюдения (10,1 $\pm$ 0,33 пг/мл и 10,4 $\pm$ 0,11 пг/мл, при

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

Описанная выше динамика иммунологических показателей была связана со стабилизацией клинических проявлений в полости рта. В указанные сроки наблюдений отмечалась положительная динамика во II и III группах, тем не менее, эффективность данной медикаментозной терапии значительно уступала комбинированному способу лечения. Таким образом, к 14-му дню лечения иммунная картина слюны изменялась в лучшую сторону, что вероятно связано с

возможностью комбинированного метода стимулировать репарацию, снижая выраженность воспалительного процесса, а также своих репаративных свойств тромбоцитарной плазмы.

Спустя 21 день показатели местного иммунитета продолжали снижаться, однако, достоверность и интенсивность во всех группах была разной, что может быть связано с выраженностью клинических проявлений в полости рта на фоне проведенного медикаментозного лечения эрозивно-язвенных поражений. К этому времени концентрации цитокинов во всех группах были статистически достоверно ниже, чем аналогичные показатели, выявленные на момент первичного обследования ($p < 0,05$). В то же время динамика иммунологических показателей слюны была не идентичной. Так, уровень IL – 1 β в первой группе (традиционные методы лечения) составил $19,8 \pm 0,37$ пг/мл, что на 79% выше относительно второй группы (аппликации Тизоля с L – аргинином) – $11,06 \pm 0,35$ пг/мл, на 75,2% выше по сравнению с III группой ($11,3 \pm 0,37$ пг/мл) и на 94,1% выше относительно четвертой группы ($10,2 \pm 0,33$ пг/мл), при $p < 0,01$. Наименьшее значение уровня IL – 8 наблюдалось в IV группе – $22,3 \pm 0,12$ пг/мл, что в 1,3 раза меньше по сравнению с группой, в схему лечения которых включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы ($28,7 \pm 0,34$ пг/мл); в 1,6 раза меньше относительно II и III групп соответственно ($36,2 \pm 1,02$ пг/мл и $35,6 \pm 1,2$ пг/мл), при $p < 0,01$. Также получено достоверное различие аналогичного показателя в третьей группе относительно I и II групп наблюдения. Уровень TNF α также достоверно ниже в III и IV когортах относительно I и II групп: I группа – $2,52 \pm 0,12$ пг/мл; II группа – $2,25 \pm 0,21$ пг/мл; III группа – $1,33 \pm 0,13$ пг/мл и IV группа – $1,11 \pm 0,11$ пг/мл, при $p < 0,01$. Уменьшение концентрации интерферона гамма также свидетельствует о стабилизации патологического процесса, при этом более интенсивное уменьшение наблюдалось в IV группе ($3,0 \pm 0,13$ пг/мл), что было статистически достоверно ниже относительно I ($4,1 \pm 0,22$ пг/мл) группы наблюдения. Во II ($3,8 \pm 0,31$ пг/мл) и III ($3,4 \pm 0,22$ пг/мл) группах не получено достоверной разницы как по сравнению с I, так и с IV группами ($p > 0,05$). Концентрация IL – 4 в группе

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

Спустя 1 месяц от начала лечения положительная динамика на фоне отсутствия клинических проявлений в полости рта сохранялась во всех группах наблюдения (рис. 4.11 - 4.15) .

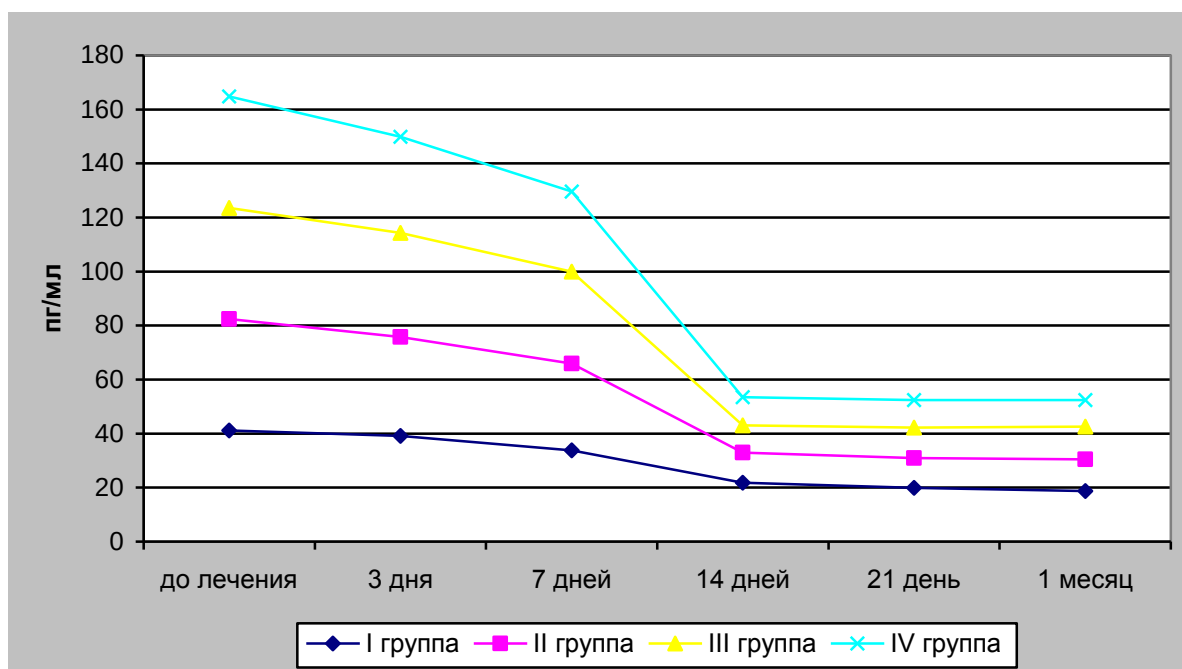


Рисунок 4.11. Динамика уровня IL – 1 в смешанной слюне соответственно группам сравнения.

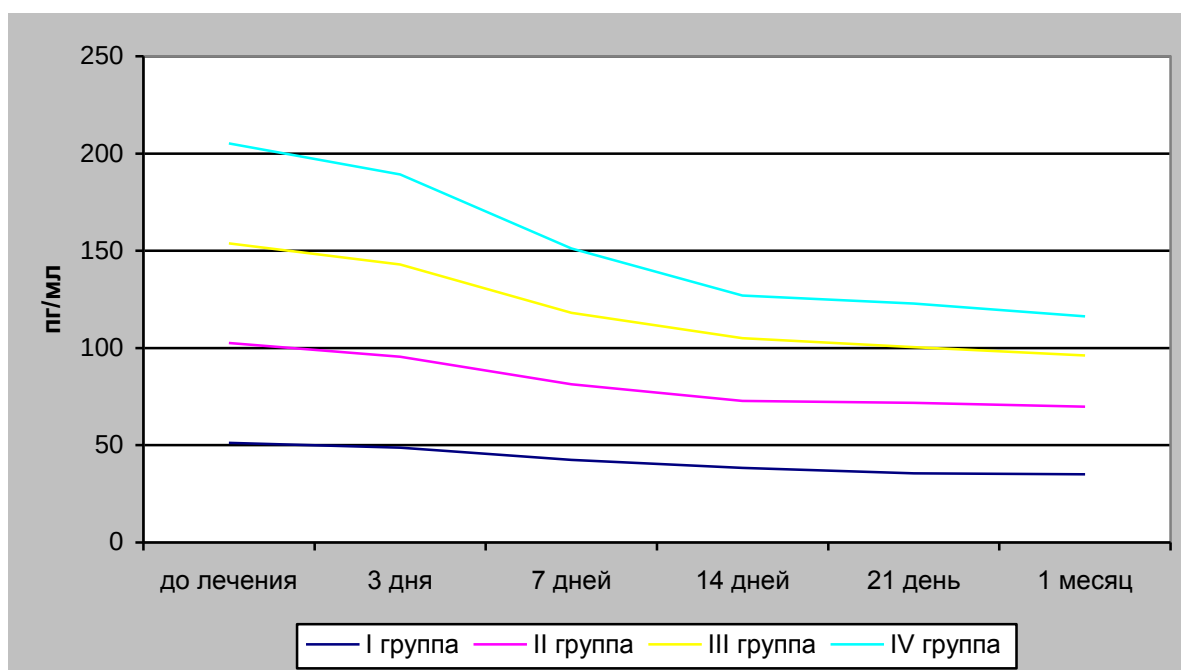


Рисунок 4.12. Динамика уровня IL – 8 в смешанной слюне соответственно группам сравнения.

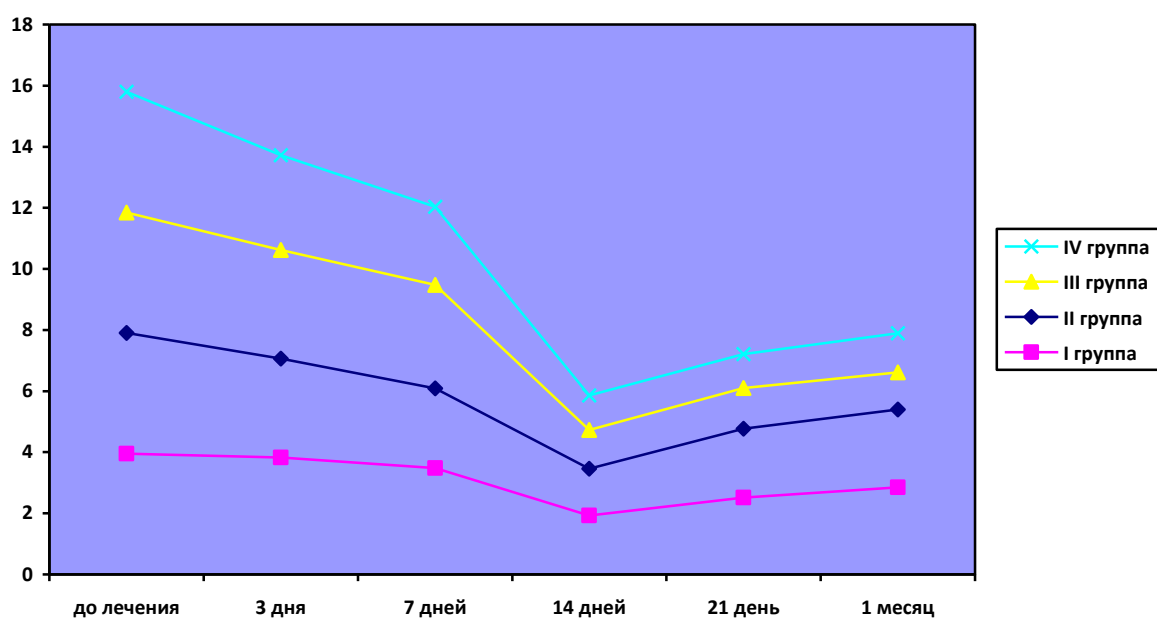


Рисунок 4.13. Динамика уровня TNFα в смешанной слюне соответственно группам сравнения.

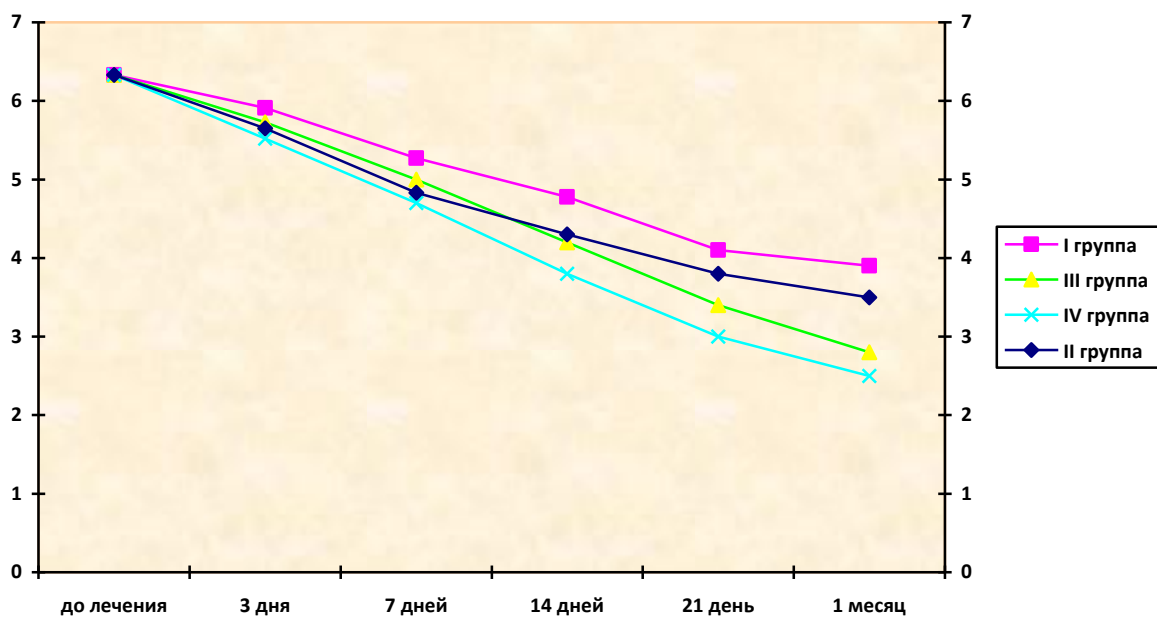


Рисунок 4.14. Динамика уровня IFNγ в смешанной слюне соответственно группам сравнения.

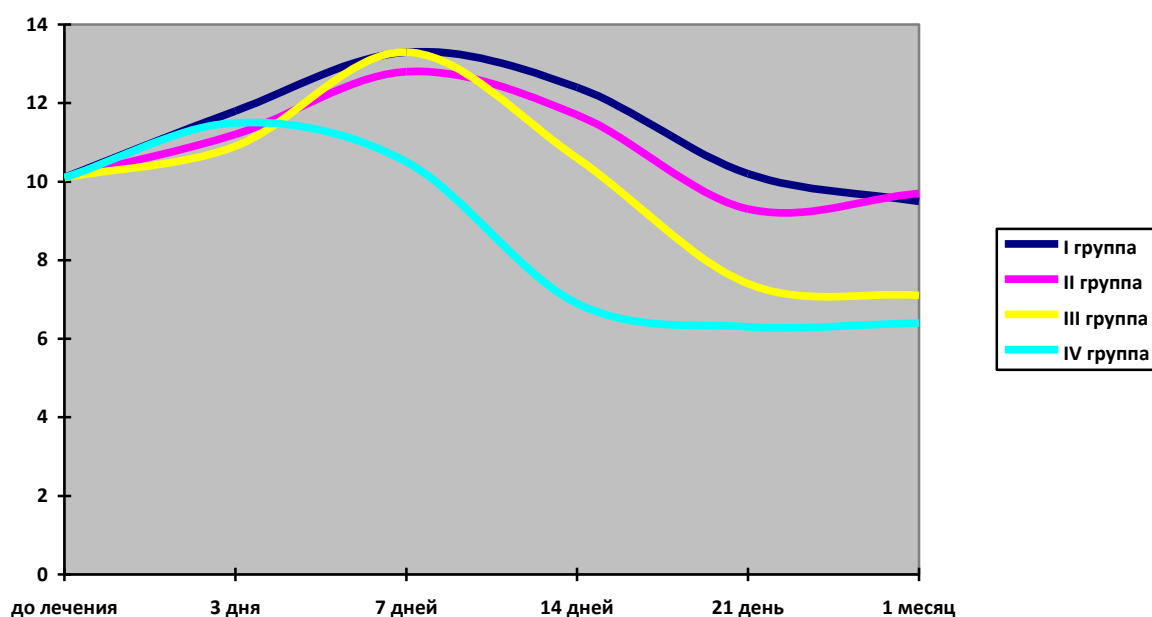


Рисунок 4.15. Динамика уровня IL - 4 в смешанной слюне соответственно группам сравнения.

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

Спустя 3 месяца динамика уменьшения показателей иммунологической активности слюны у больных КПЛ происходила менее интенсивно. Достоверных

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

Однако, спустя полгода от начала лечения вышеуказанной патологии, в первой и второй группах на фоне клинического обострения заболевания в полости рта изменился и уровень цитокинов смешанной слюны. Так, концентрация IL – 1 β в первой группе увеличилась в 1,4 раза относительно предыдущего показателя и составила $23,4\pm 1,02$ пг/мл, что в 2,3 раза больше относительно IV группы ($10,1\pm 0,55$ пг/мл), в 2.1 раза больше относительно III группы ($11,1\pm 0,87$ пг/мл) и в 1,2 раза больше относительно группы, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином ($p<0,01$). Также получена достоверная разница в III и IV группах относительно II группы. Уровень IL – 8 остался идентичным в третьей и четвертой группах сравнения ($23,3\pm 0,11$ пг/мл и $21,1\pm 0,11$ пг/мл), хотя данная разница между этими двумя исследуемыми группами была статистически достоверной ($p<0,01$). Концентрация интерлейкина – 8 в I и II группах достоверно увеличилась как по сравнению с предыдущими значениями, так и по отношению к III и IV группам и составила $40,5\pm 1,22$ пг/мл и $37,8\pm 0,23$ пг/мл соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и при определении фактора некроза опухоли. Так, в первой группе он равнялся $2,78\pm 0,21$ пг/мл, во II – $2,50\pm 0,21$ пг/мл, в III – $1,55\pm 0,14$ пг/мл и в IV – $1,01\pm 0,11$ пг/мл. IFN γ в полости рта у пациентов I группы, составил $4,4\pm 0,15$ пг/мл, что на 18,9% выше относительно II группы ($3,7\pm 0,32$ пг/мл), на 64,7% выше по сравнению с III группой ($2,67\pm 0,1$ пг/мл) и на 79,5% выше относительно IV группы ($2,45\pm 0,1$ пг/мл), при $p<0,01$. Статистически достоверная разница наблюдается в III и IV группах относительно II группы

($p < 0,01$). Концентрация противовоспалительного цитокина интерлейкина – 4 достоверно не изменилась относительно предыдущего показателя, что свидетельствует об ограничении развития полноценной воспалительной реакции в полости рта. Концентрация sIgA достоверно увеличилась в III и IV группах сравнения и составила $0,72 \pm 0,03$ МЕ/мл и $0,77 \pm 0,05$ МЕ/мл, что является достоверно выше относительно I и II групп сравнения ($0,43 \pm 0,08$ МЕ/мл и $0,53 \pm 0,03$ МЕ/мл соответственно). Концентрация IgG в I группе на фоне традиционного медикаментозного лечения достоверно увеличилась относительно предыдущего показателя и по сравнению с остальными группами наблюдения и составила $0,030 \pm 0,001$ МЕ/мл. Аналогичный показатель во II группе равнялся $0,025 \pm 0,001$ МЕ/мл, что было достоверно выше относительно III и IV групп ($0,018 \pm 0,001$ МЕ/мл), $p < 0,01$. Уровень IgM оставался практически на прежнем уровне во всех группах наблюдения.

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

Спустя год от начала обследования и лечения динамика иммунологических показателей стабилизировалась. На фоне проводимой традиционной терапии у пациентов уровень IL- 1β составил $24,5 \pm 1,01$ пг/мл и пациентов II группы – $20,3 \pm 0,21$ пг/мл, данное значение было достоверно выше относительно III и IV групп сравнения ($10,5 \pm 0,22$ пг/мл и $9,9 \pm 0,11$ пг/мл), но оно практически не изменилось относительно предыдущего показателя, что свидетельствует о

стабилизации патологического процесса. Особое внимание следует уделить тому факту, что у больных, получавших инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, и у пациентов, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения, клинически наблюдали обострение КПЛ, однако, на иммунологических показателях это существенно не отразилось. Аналогичная тенденция наблюдалась и при определении уровня IL – 8, концентрация которого в I группе составила 33.3 ± 0.47 пг/мл, что в 1,5 раза выше относительно III группы (22.0 ± 0.11 пг/мл) и в 1,6 раза выше относительно IV группы (20.2 ± 0.11 пг/мл), $p < 0.01$. Между I и II группами достоверной разницы получено не было (34.1 ± 0.32 пг/мл), однако, в III и IV группах концентрация IL – 8 была достоверно ниже относительно II группы. Также при сравнении аналогичного показателя между третьей и четвертой группами также была получена достоверная разница ($p < 0.01$).

Сравнение TNFa, IFNy, IL – 4 соответственно группам наблюдения представлено на рисунке 4.14.

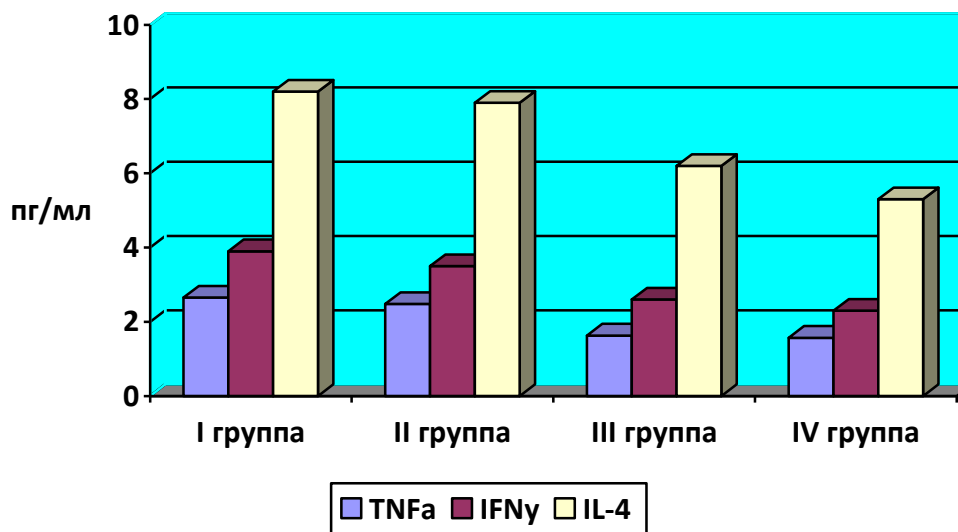


Рисунок 4.16. Иммунологические показатели согласно группам наблюдения спустя 1 год.

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

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

В результате исследования значения концентрации TNF α в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем $3,95 \pm 0,37$ пг/мл, при этом они клинически значимо снижались на 14 день при всех типах терапии: при

стандартной схеме лечения до $1,93 \pm 0,22$ пг/мл, при использовании ТТизоля с L-аргинином до $1,53 \pm 0,25$ пг/мл, при применении PRP – терапии до $1,27 \pm 0,24$ пг/мл, при инъекциях тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином до $1,13 \pm 0,22$ пг/мл. Таким образом, соответствующие изменения IL-1 β и TNF α свидетельствуют о снижении и нейтрализации воспаления, а также отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ. Повышение концентраций IL-1 β , TNF α и IL – 8 свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции, так как данные провоспалительные цитокины являются факторами – предикторами в генезе эндотелиальной дисфункции. IL-1 β , TNF α , а также микроорганизмы активируют моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, благодаря чему последние вырабатывают IL-8, главная функция которого состоит в обеспечении экстравазации нейтрофилов и их направленной миграции в очаг воспаления, характерных для больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ. При этом IL-8 связан с поверхностью эндотелиальной клетки через глюкозаминогликаны. С эндотелием может связываться также IL-8, диффундирующий к сосудам из очага воспаления. Прикрепившись к базальной поверхности эндотелиоцита, IL-8 подвергается трансцитозу и перемещается на апикальную поверхность клетки, обращенную в просвет сосуда. Градиент IL-8, формирующийся при его фиксации на межклеточном матриксе, обеспечивает выход нейтрофилов из сосудистого русла и миграцию этих клеток в очаг воспаления. В очаге воспаления IL-8 продолжает проявлять свою активность. Он активирует находящиеся там нейтрофилы, способствует дегрануляции клеток, стимулирует выработку мононуклеарами цитокинов. Важный эффект IL-8 — его ангиогенное действие, особенно важное не только при развитии воспаления, но и при заживлении эрозивно-язвенных поражений. В результате исследования значения концентрации IL8 в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем $51,3 \pm 1,21$ пг/мл, при этом они клинически значимо снижались на 14 день при всех типах терапии. Данные изменения сопоставимы и с изменениями IL-1 β , TNF α , являющимися активаторами для выработки IL- 8. Таким образом,

соответствующие изменения IL-8, также свидетельствуют о снижении и нейтрализации воспаления и отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ.

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

Подавляя активность макрофагов и синтез ими IL-1 β , TNF α , IL-6 и других провоспалительных цитокинов IL-4 выступает в роли противовоспалительного цитокина. Кроме того, IL-4 — единственный цитокин, способный индуцировать дифференцировку Th2-клеток. Действуя на CD8 $^{+}$ Т-клетки, он индуцирует развитие цитотоксических Т-лимфоцитов, секретирующих IL-4 и другие Th2-цитокины. В настоящем исследовании было показано, что значения концентрации IL-4 в ротовой жидкости до лечения составляли в среднем $10,1 \pm 1,3$ пг/мл, при этом они клинически значимо повышались до 14 дня при всех типах терапии, исключением являлась четвертая группа, в которой на данном этапе наблюдения уровень IL – 4 снизился до $6,9 \pm 0,1$ пг/мл. Спустя 21 день наблюдения концентрация IL – 4 в третьей группе составила $7,4 \pm 0,2$ пг/мл, во второй также снизилась до $9,3 \pm 0,3$ пг/мл. При стандартной терапии уровень интерлейкина -4 снизился только спустя месяц до $9,1 \pm 0,2$ пг/мл. Выявленное повышение IL-4,

сопоставимо со снижением значений до 14 дня исследуемых провоспалительных цитокинов, т.к. именно их повышенные концентрации и стимулировали (в том числе) активную выработку IL-4. В то же время повышение концентрации IL-4, способствовало снижению концентраций исследуемых провоспалительных цитокинов, так как противовоспалительный цитокин подавляет активность макрофагов и синтез данных цитокинов.

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

Динамика содержания IgG в зависимости от проводимой терапии увеличилась в ближайшие сроки наблюдения до $0,027 \pm 0,001$ МЕ/мл, но в дальнейшем все – таки отмечается достоверное уменьшение данного показателя во всех группах: I группа – $0,014 \pm 0,001$ МЕ/мл; II группа – $0,012 \pm 0,001$ МЕ/мл; III группа и IV группа – $0,010 \pm 0,001$ МЕ/мл.

Таким образом, показанные механизмы действия L-аргинина в составе аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль) на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лечения, что подтверждается проведенным исследованием и наличием

достоверных различий между I-ой и II-ой испытуемых групп. Тизоль способствует точной доставке L-аргинина в неизменном виде в очаг воспаления. Далее под действием NO-синтазы происходит синтез NO из L-аргинина. Промежуточным первичным продуктом при превращении L-аргинина является N-гидрокси-L-аргинин. Далее N-гидрокси-L-аргинин под воздействием супероксиданиона продолжает метаболизироваться, генерируя при этом оксид азота. При этом, основным индуктором индуцибельной NO-синтазы (iNOS) является IFN γ , а активатором — тетрагидроптерин, который, в свою очередь, активируется TNF α . Оптимальное условие индукции iNOS — сочетанное действие IFN γ и TNF α . В то же время увеличение концентрации L- аргинина в тканях способствует увеличению концентрации NO-синтазы, которая помимо того что обеспечивает синтез NO, также контролирует биосинтез интерлейкинов IL-4, IL-11, IL-13, которые относятся к ингибиторам воспалительной реакции.

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

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

клиническую эффективность комбинированного метода лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ.

По данным морфометрического исследования раневого дефекта в полости рта на фоне лечения во всех группах осложнений получено не было, побочных эффектов не выявлено, во всех группах получен положительный результат, однако, динамика заживления раны была разной в зависимости от типа проводимой терапии. Так, более интенсивное уменьшение отека наблюдалось в четвертой группе собак, в схему лечения которых включен комбинированный метод лечения (инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином). На 3 день наблюдения балльные показатели отека в IV группе составили $1,5 \pm 0,09$ баллов, что в 1,8 раза меньше относительно I группы ($2,7 \pm 0,08$ баллов); в 1,5 раза меньше по сравнению со II группой (аппликации Тизоля с L – аргинином) и в 1,4 раза меньше относительно III группы. Данная разница была статистически достоверной ($p < 0,05$). Достоверная разница также получена при определении данного показателя и во второй и третьей группах относительно группы, где применялось традиционное лечение ($p < 0,05$). Между второй и третьей группами разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Спустя неделю от начала эксперимента в первых трех группах наблюдался незначительный отек: I группа – $1,8 \pm 0,13$ балла; II – $1,3 \pm 0,07$ балла; III группа – $1,1 \pm 0,11$ баллов. В четвертой группе отек составил $0,3 \pm 0,08$ баллов, что свидетельствует практически об его отсутствии в полости рта собак (табл.4.6).

Таблица 4.6

Балльные показатели отечности раневого дефекта

Сроки лечения	I группа	II группа	III группа	IV группа
3 день	2,7±0,08 ^{*,**}	2,3±0,08 ^{*,**}	2,1±0,08 ^{*,**}	1,5±0,09 ^{*,**}
7 день	1,8±0,13 ^{*,**}	1,3±0,07 ^{*,**}	1,1±0,11 ^{*,**}	0,3±0,08 ^{*,**}

* - достоверность различий относительно I группы ($p<0,05$);** - достоверность различий относительно IV группы ($p<0,01$)

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

Также получена достоверная разница при оценке гиперемии в полости рта. Так, на 3 день наблюдения гиперемия в группе, где применяли традиционное лечение, составила $2,53\pm0,19$ балла, что на 10% выше относительно второй и третьей групп ($2,3\pm0,05$ балла, при $p>0,05$) и на 58% достоверно выше относительно группы, где применяли инъекции тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином ($1,6\pm0,09$ баллов, $p<0,05$).

На 7 день наблюдения во всех группах признаки гиперемии уменьшились. Наблюдалась достоверная разница в 4 когорте относительно предыдущих групп сравнения ($p<0,05$). Так, гиперемия в IV группе составила $0,5\pm0,09$ балла, что является достоверно ниже в 3 раза относительно первой группы ($1,5\pm0,09$ баллов), в 2,6 раза ниже относительно группы, где в схему лечения раневого дефекта включены аппликации Тизоля с L – аргинином, в 2,4 раза меньше относительно третьей группы. Между первой, второй и третьей группами достоверной разницы при оценке балльных показателей гиперемии полости рта получено не было ($p>0,05$). На 14 день признаки гиперемии в полости рта собак отсутствовали.

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

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

Динамика изменений площади раневого дефекта соответственно срокам и группам наблюдения отражена на диаграмме 4.17.

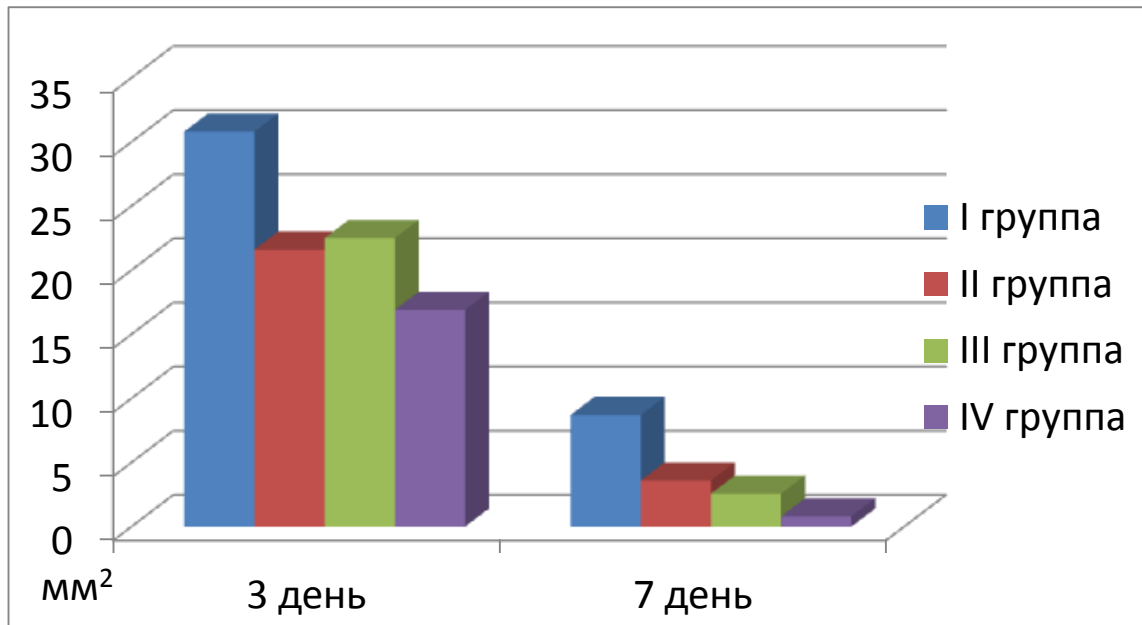


Рисунок 4.17. Изменение площади раневого дефекта по группам соответственно срокам наблюдений.

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

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

Несмотря на то, что спустя 2 недели у всех собак в полости рта отмечается полная регенерация соединительной ткани, прослеживается тенденция к более выраженной эпителизации и в более ранние сроки в группе, где применяли комбинированный метод лечения, о чем свидетельствует достоверно полученная разница на всех сроках наблюдения по результатам ведения эксперимента.

Можно предположить, что применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином более эффективно влияет на процессы и характер заживления по сравнению с другими методами лечения.

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

При сравнении морфологической картины биоптатов исследуемой ткани доказано, что при моделировании раневого процесса в ротовой полости собак морфометрические показатели были идентичны и свидетельствовали об активном воспалении с лимфоидно-клеточной инфильтрацией и образованием воспалительно-клеточных инфильтратов в подлежащей области. При определении достоверных различий в полуколичественных показателях на момент начала лечения получено не было.

На 3 – и сутки после начала лечения и моделирования раневого процесса были выявлены качественные и количественные различия: отмечался отек разной степени выраженности, наличие кровоточивости и некротических изменений. При определении морфометрических параметров: площади воспалительного инфильтрата, площади грануляционной и соединительной ткани, объемной доли кровеносных сосудов также получены достоверно различные результаты между сравниваемыми группами. Было отмечено, что интенсивность морфометрических показателей в области раневого процесса имела различия при применении разных методов медикаментозного лечения.

Гистологическое исследование препаратов слизистой оболочки, полученных в результате эксперимента, объективно свидетельствовало о структурно-морфологических различиях экспериментально созданной модели

раневой поверхности в зависимости от типа проводимой терапии: справа и слева верхней и нижней челюстей внизу справа собакам раневой процесс обрабатывался традиционным методом лечения (аппликационно Целестодерм:Солкосерил=1:1) – I группа; сверху справа в комплексном лечении раневого процесса применялись аппликации композиции Тизоля с L-аргинином – II группа; сверху слева в схему лечения включены инъекции тромбоцитарной аутоплазмы – III группа; внизу слева в область патологического процесса с левой стороны инфильтрационно по переходной складке была введена тромбоцитарная аутоплазма объемом 2,0 мл. и аппликационно наложена лекарственная композиция Тизоля с L – аргинином – IV группа. В биоптатах слизистой оболочки, заживающих с применением традиционных методов лечения в ранние сроки после операции доминировали процессы острого воспаления, отмечался умеренно выраженный отек, некротические изменения умеренного характера. Площадь воспалительного инфильтрата на 3-и сутки составляла $55,3 \pm 2,5\%$ и сохранялось до 7 дня $23,4 \pm 1,4\%$. Признаки развития грануляционной ткани отсутствовали. Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,52 \pm 0,33\%$. В субэпителиальной области отмечалась лимфогистиоцитарное скопление клеточных элементов. В сравнении с гистологическими препаратами слизистой оболочки, взятыми для исследования сверху справа (II группа – аппликации Тизоля с L – аргинином) явления некротических изменений и воспаления также присутствовали. Площадь воспалительного инфильтрата достоверно не отличалась от I группы и составила $47,3 \pm 1,8\%$. Признаков развития грануляционной, а тем более соединительной ткани не отмечалось. Объемная доля кровеносных сосудов составила $9,28 \pm 0,28\%$, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя в первой группе ($p > 0,05$). Морфометрический анализ биоптатов, полученных сверху слева (III группа – инъекции тромбоцитарной аутоплазмы), также не показал достоверных различий относительно первой и второй групп ($p > 0,05$). Площадь воспалительного инфильтрата равнялась $53,4 \pm 2,1\%$, объемная доля кровеносных сосудов составила $9,41 \pm 0,32\%$. Признаки

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

На 7 день лечения в биоптатах качественные и количественные отличия между группами и относительно 3 дня наблюдения сохранялись в зависимости от проводимого лечения. Во всех группах явления воспаления, отека уменьшались. Выраженность некротических изменений также снижалась. Морфометрически отмечалось наличие грануляционной и соединительной ткани, уменьшение площади воспалительного инфильтрата, увеличение количества новообразованных сосудов. Так, площадь воспалительного инфильтрата в первой группе уменьшилась в 2,4 раза относительно 3 –х дневного показателя и составила $23,4 \pm 1,4\%$. Аналогичный показатель во второй группе достоверно отличался от первой группы и составил $16,3 \pm 1,2\%$, что на 43,5% меньше ($p < 0,05$). При заживлении раневого процесса в III и IV группе площадь воспалительного инфильтрата составила $18,5 \pm 1,0\%$ и $12,4 \pm 1,1\%$. В IV группе данный показатель был достоверно меньше аналогичного показателя в I, II и III группах ($p < 0,05$) (рис.4.18).

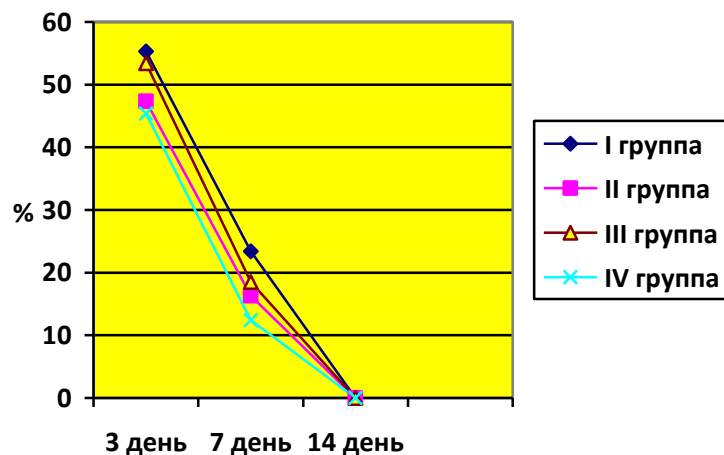


Рисунок 4.18. Динамика изменения площади воспалительного инфильтрата соответственно срокам наблюдения.

Спустя две недели площадь воспалительного инфильтрата во всех группах сравнения равнялась нулю, что свидетельствовало об отсутствии явлений воспаления, отека, некротических изменений в полости рта. В полости рта активными темпами происходила репаративная регенерация соединительной ткани.

Площадь грануляционной и соединительной ткани в препаратах слизистой оболочки, заживающей при применении традиционного метода лечения, составила на 7 сутки $23,5 \pm 1,2\%$ и $12,3 \pm 1,1\%$, а на 14-ые сутки $15 \pm 1,2\%$ и $25,2 \pm 1,1\%$ соответственно. Площадь грануляционной и соединительной ткани в препаратах слизистой на фоне применения аппликаций Тизоля с L - аргинином на 7 сутки составил $26,6 \pm 0,92\%$ и $14,2 \pm 1,1\%$, а на 14-ые сутки $15,8 \pm 1,1\%$ и $25,1 \pm 1,2\%$. Аналогичный показатель в биоптатах, полученных слева сверху (PRP – терапия), показал, $21,2 \pm 0,81\%$ площадь грануляционной ткани и $19,8 \pm 1,2\%$ - площадь соединительной ткани на седьмые сутки, и $12,3 \pm 0,9\%$ и $28,4 \pm 1,1\%$ на 14-е сутки соответственно. В IV группе, в которой в качестве медикаментозной терапии применялся комбинированный метод лечения – сочетание инъекций тромбоцитарной аутоплазмы с лекарственной композицией Тизоля с L – аргинином, площадь грануляционной и соединительной ткани составила $25 \pm 1,2\%$

и $15,6 \pm 1,3\%$ спустя 7 дней и $10,4 \pm 1,25$ и $35 \pm 1,2\%$ соответственно на 14-е сутки (табл.4.7).

Таблица 4.7

Площадь соединительной ткани, %

Сроки лечения	I группа	II группа	III группа	IV группа
3 день	0*	0*	0*	0*
7 день	$12,3 \pm 1,1$	$14,2 \pm 1,1$	$19,8 \pm 1,2$	$15,6 \pm 1,3$
14 день	$25,2 \pm 1,1^*$	$25,1 \pm 1,2^*$	$28,4 \pm 1,1^*$	$35 \pm 1,2^*$

* - достоверность различий между группами сравнения относительно IV группы ($p < 0,05$)

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

Кроме того, в препаратах слизистой внизу слева было выявлено большое количество новообразованных тонкостенных сосудов, присутствующих в структуре грануляционной ткани. Так, объемная доля кровеносных сосудов в IV группе достоверно увеличилась относительно 3 дня ($p < 0,05$) и составила $15,62 \pm 0,18\%$ через неделю и $24,1 \pm 0,24\%$ спустя 2 недели. То есть, отмечена положительная тенденция в процессах ангиогенеза. В группе, где применялись только инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, объемная доля кровеносных сосудов также достоверно изменилась и составила $14,13 \pm 0,85\%$ через 7 дней и $23,4 \pm 0,43\%$ спустя 14 дней. Разница между данным показателем в III и IV группе была недостоверной ($p > 0,05$). Однако, в группе, где применялось традиционное лечение и в группе, где применялись аппликации Тизоля с L – аргинином,

объемная доля кровеносных сосудов практически не изменилась на всем этапе наблюдения и составила $10,31 \pm 0,89\%$ спустя 7 дней и $9,5 \pm 0,45\%$ спустя 14 дней – в I группе и $11,52 \pm 0,67\%$ спустя 7 дней и $13,27 \pm 0,35\%$ через 14 дней наблюдения, что было достоверно ниже относительно III и IV групп ($p > 0,05$) (рис. 4.19).

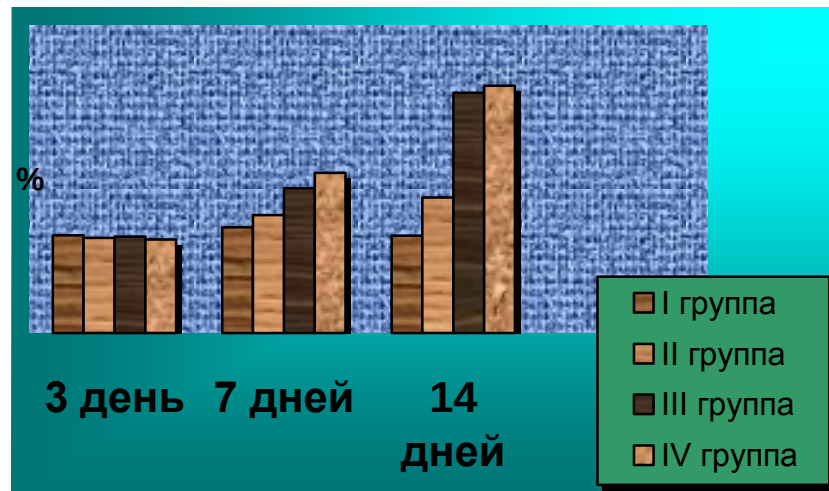


Рисунок 4.19. Объемная доля кровеносных сосудов на каждом этапе наблюдения

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

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

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

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

1. Результаты ретроспективного анализа, проведенного на основании изучения историй болезни пациентов, обратившихся по поводу заболеваний СОПР в стоматологические поликлиники города Волгограда, свидетельствуют, что распространенность КПЛ среди других заболеваний полости рта составляет 29,4%. При этом из всех форм КПЛ на долю эрозивно-язвенной формы приходится 41,5% случаев.
2. Высокая частота обострений эрозивно-язвенной формы КПЛ ($4,9 \pm 0,8$ раз в год) и перманентный характер течения заболевания свидетельствует о низкой эффективности общепринятых методов лечения и отсутствии единого подхода к терапии.
3. При комбинированном использовании лекарственной композиции Тизоля с L – аргинином и тромбоцитарной плазмы процесс регенерации слизистой оболочки у пациентов с КПЛ проходит более интенсивнее, о чем свидетельствует достоверное уменьшение площади эрозивно-язвенных поражений на 7 сутки лечения в 2,1 раза относительно традиционной схемы лечения, в 1,2 раза по сравнению с аппликациями лекарственной композицией и в 1,6 раза относительно группы, где применяли PRP – терапию, а эпителизация эрозивных поражений завершалась на 4 дня раньше по сравнению с традиционными схемами лечения.
4. Эффективность разработанного способа подтверждается морфометрической картиной достоверного уменьшения площади раневого дефекта на 3 сутки эксперимента на 82,2% относительно традиционного лечения, на 27,8% по сравнению с группой, где применяли аппликации Тизоля с L – аргинином и на 33,1% относительно группы, в схему лечения которых включена PRP – терапия
5. Анализ морфологической картины показал достоверное уменьшение площади воспалительного инфильтрата, увеличением объемной доли

кровеносных сосудов, снижением выраженности качественных критериев (воспаление, отек, некротические изменения) на 3 день эксперимента на фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L- аргинином.

6. Проведенное ЛДФ - исследование функционального состояния системы микроциркуляции СОПР пациентов, больных эрозивно-язвенной формой КПЛ, позволило установить, что одним из инициирующих факторов, запускающих патологический процесс в слизистой полости рта, является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока за счет развития эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся уменьшением амплитуды низкочастотных колебаний, уменьшением скорости локального кровотока и вазомоторной активности сосудов.
7. Включение в комплексную патогенетическую терапию препаратов Вазотона и Тизоля с L – аргинином позволило снизить выраженность функциональных проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с КПЛ.
8. Концентрация провоспалительных цитокинов в смешанной слюне пациентов с ЭЯФ КПЛ во всех группах наблюдения достоверно снижалась с 7 дня наблюдения, однако, положительная динамика иммунологических показателей была достоверно выше при комбинированном методе лечения по сравнению с другими схемами терапии.
9. Комплексное обследование пациентов, проведенное через год после лечения, показало, что продолжительность ремиссии в группе пациентов, где использовали комбинированный метод лечения КПЛ на $5,8 \pm 0,1$ месяцев была дольше, чем в группе больных, у которых применялась традиционная схема терапии.
10. При проведении традиционной схемы лечения у пациентов с КПЛ регистрировалась стабилизация процесса у 10% больных, что на 16,6% меньше относительно больных II группы, на 46,7% меньше относительно

третьей группы и на 80% меньше относительно группы, в схему лечения которых включен комбинированный способ.

11. На основании анализа экспериментальных, клинико-лабораторных данных обоснована эффективность и разработан алгоритм комплексного лечения больных КПЛ с применением инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L- аргинином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапова Е.В. Морфологическое и биохимическое исследование ротовой жидкости при заболеваниях пищеварительного тракта у лиц среднего и пожилого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.47 / Е.В. Агапова. – М., 2007. – 24 с.
2. Акинфиева В. Б. Лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием "Галавит ПЛ" Текст. : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.00.21 /В. Б. Акинфеева. -М., 2007. 24 с.
3. Акопова Л. В. Клинико-биохимическая оценка эффективности местной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита: дисс.канд.мед.наук. – Краснодар. – 2015. – 173 с.
4. Аксёнов К.А., Ломакин М.В., Капанадзе Г.Д., Смешко Н.В.. Экспериментальное моделирование заживления хирургических ран в полости рта // Биомедицина. - №1. – 2011. – с.34-41
5. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. — М.: Мед. книга; изд-во «Стоматология», 2008. - С. 130.
6. Ардацкая М.Д., Дмитриева Л.А., Хубутия Б.Н., Георгиева О.А., Осипова Т.Л. Изучение метаболитов микрофлоры полости рта КЖК (короткоцепочечных жирных кислот) у больных красным плоским лишаем; их диагностическое и тактическое значение.// Естественные и технические науки. - 2012.- № 6(62) -С. 194-204
7. Артющкевич А.С. Результаты использования обогащенной тромбоцитами плазмы крови для устранения дефектов альвеолярного отростка в эксперименте / А.С. Артющкевич, И.А. Швед, Д.А. Гричанюк // Современная стоматология. - 2007. - № 1. - С. 79-84.

8. Арутюнов С.Д., Акинфиева В.Б., Перламутров Ю.Н. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. — 2007. -N 2. - С. 17 -20.
9. Аутостимуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии. Методическое пособие / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, И.Н. Рычкова с соавт. // Клиника Лафатер - Москва.-2011.
10. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Воробьев А.А. Технология Plasmolifting – инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических катаральных гингивитов // Пародонтология. – Т17.№4. – 2012. – с.80-84
11. Ахмеров Р.Р., Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Воробьев А.А., Мансурова Г.Т. Технология Plasmolifting – инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических пародонтитов I-II степени тяжести // Пародонтология. – Т.18.№1. – 2013. – с. 45-52
12. Баранник Н. Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе / Н. Г. Баранник // Вестник стоматологии. – 1995. – № 1. – С. 14-17.
13. Баркова С. В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 /С. В. Баркова – Волгоград, 2007. – 23 с.
14. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. – №1.Т. 95 - 2014. – с. 63-69.
15. Безрукова И. В. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта : аспекты клинической диагностики и современные подходы к лечению / И. В. Безрукова // Клиническая стоматология. – 1999. – № 1. – С. 34-37.
16. Белёва Н. С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой

- оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 /Н. С. Белёва – Пермь, 2010. – 26 с.
- 17.Белёва Н. С. Факторы системного риска у больных с проявлениями красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н. С. Белёва, Т. В. Либик // Материалы всероссийской научно -практической конференции молодых ученых. – Пермь, 2009. – С. 191-194.
 - 18.Бехтерев В. М. Наблюдение трофических изменений кожи в зависимости от расстройства нервной системы / В. М. Бехтерев // Ежедневная клиническая газета. – 1881. – Т. 21. – С. 477–483.
 - 19.Бондарик Е. А., Мартопляс П. А., Третьякович А. Г. Критерии оценки эффективности лечения в клинике терапевтической стоматологии // Учебно-методическое пособие. – Минск. – 2010. – 23 с.
 - 20.Боровский Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина, 1984. – 286 с.
 - 21.Бутов Ю. С., Васенова В. Ю., Анисимова Т. В. Лихены // Клиническая дерматовенерология // Под ред. Ю.К Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. II. - С. 184—211.
 - 22.Вайцнер Е. Ю. Клинико-лабораторное исследование влияния ангиогенного фактора роста тромбоцитарной плазмы на восстановление микроциркуляции при лечении хронического пародонтита хирургическими методами: автореф. канд.мед.наук. – Москва. – 2013. – 24 с.
 - 23.Васильева Е. С. Обоснование клинической эффективности моносодовой соли изолейцил-глутамил-триптофана у больных красным плоским лишаем: дисс. канд.мед.наук., Москва. – 2015. – 152 с.
 - 24.Васьковская Г. П. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Г. П. Васьковская // Четвертая научно-практическая конференция дерматовенерологов. – М., 1972. – С. 13–14.

25. Вебер В.Р. Клиническая фармакология для стоматологов: учебное пособие / В.Р. Вебер, Б.Т. Мороз. — СПб.: Человек, 2003. — 352 с.
26. Вильданов М. Н. Оптимизация диагностики и консервативного лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ: дисс.канд.мед.наук. — Уфа. — 2017. — 122 с.
27. Воложин А. И., Гемонов В. В., Кабалоева Д. В., Суражев Б. Ю. Заживление хирургической раны слизистой оболочки полости рта под влиянием применения рекомбинантного эпидермального фактора роста в эксперименте / Российская стоматология. — 31. — 2011. — с 32-37
28. Воробьев А. А., Каган И. И. Оперативная хирургия. Москва. - ГЕОТАР-Медиа. - 2015. - глава 3. - Особенности использования экспериментальных животных - с.161-188
29. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль: Сборник материалов межобластной научно-практической конференции, Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2001 — 80 с.
30. Гажва С.И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы) / С.И. Гажва, Р.С. Гулуев, Ю.В. Гажва // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 4. - С. 2-4.
31. Гажва С.И., Шкаредная О.В. Комплексное лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта // Пародонтология. — Т.18. №4. — 2013. — с. 50-53
32. Гарджимурадов М. Н. Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение Текст. / М. Н. Гарджимурадов, А. А. Гунашева // Клиническая дерматология и венерология - 2009. - № 3. - С. 85-90.
33. Глазкова Ю. П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта и губ : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Глазкова Юлия Павловна. — М., 2013. — 22 с.

34. Гожая Л.Д., Исакова Т.Г., Ножницкая Я.М., Талалай Т.Ю. Особенности диагностики и лечения пациентов с гальванозом, протекающим на фоне хронического гастрита // Институт стоматологии. — 2008. № 1. — С.89 — 91.
35. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта // Пародонтология. - №3. – 2009. – с.3-7
36. Григорьян А.С. К вопросу о происхождении фибробласта и его места в фибробластическом диффероне / А.С. Григорьян // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – № 2 (4). – С. 14-15.
37. Григорьян А.А. Разработка и клиническое применение нового ранозаживляющего средства для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей и подростков// А.А.Григорьян, С.В.Сирак, А.Г.Сирак, С.А.Ханова //Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №2. - С. 41.
38. Гусева В.А. Моно- и комплексная терапия ран у кроликов тромбоцитарной аутоплазмой / В.А. Гусева // Международный вестник ветеринарии. - 2015. - № 2. - С. 16-19.
39. Давидян А.Л. Использование альтернативного источника свободного соединительнотканного трансплантата / А.Л. Давидян // Пародонтология. – 2007. – № 4 (45). – С. 35-39.
40. Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М., 2001. – 273 с.
41. Дедова Л. Н., Федорова И. Н. Лечение больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта препаратами на основе биена (комплекса этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот // Инструкция по применению. – Беларусь. – 2005. – 9 с.
42. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции / А.В. Муравьев, В.Л. Комлев, П.В. Михайлов, с соавт.// Ярославский педагогический вестник. – 2013. – № 2 – Том III (Естественные науки). - С. 93-102.

43. Дзугкоева Ф.С. Влияние комплексного лечения с ЭХАС на систему ПОЛ-АОС и функциональные показатели слизистой оболочки полости рта у больных КПЛ / Ф.С. Дзугкоева, О.М. Мрикаева, Е.А. Такоева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. - №6(141). - С.88-92.
44. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология. — М.: Медицина, 2003. — 894 с.
45. Дмитриева Л. А. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – 894 с.
46. Дмитриева Л.А., Глыбина Н.А., Глыбина Т.А., Бабаниязов Х.Х., Ларионов Е.В., Туманов В.П., Ружицкая Е.А. Экспериментальное обоснование использования нового антиоксидантного препарата при лечении эрозивно-язвенных поражений // Пародонтология. – Т.17.№4. – 2012. – с. 52-58
47. Довжанский С. И. Красный плоский лишай / С. И. Довжанский, Н. А. Слесаренко. – Саратов : изд-во СГУ, 1990. –145 с.
48. Емельянов А. С., Смирнова М. В., Ковтун О. П., Петров А. Ю., Емельянова И. В. Решение проблемы целенаправленной доставки лекарственных веществ в патологический очаг. Сборник научных статей, Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2003 – 152 с.
49. Журавлева М. В. Эффективность «Плазмолифтинга» в сочетании с препаратом «Траумель С» в лечении больных хроническим пародонтитом (клинико-экспериментальное исследование): диссертация канд. мед. наук. – Волгоград, 2016. - 138 с.
50. Журавлева М. В., Фирсова И. В., Воробьев А. А.,. Македонова Ю. А., Федосеева Е. А. Немедикаментозные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2015. - Т.20 - № 1 (74). – с. 65 – 67.
51. Загородняя Е. Б. Патоморфологический, иммуногистохимический и цитологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф.канд.мед.наук. – Новосибирск. – 2010. – 23 с.

52. Загородняя Е.Б., Обухова Г.Г., Служаев И.Ф., Служаев И.И. Свободно-радикальное окисление у больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Образование, наука и практика в стоматологической службе Севера: Сборник научных статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию стоматологической поликлиники г. Якутска. - Якутск: изд-во ЯГУ, 2009. - С. 186 - 189.
53. Загородняя Е.Б., Загородний А.С., Служаев И.И., Служаев И.Ф. Соматический статус больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Актуальные проблемы стоматологии: сборник научных трудов Дальневосточной научно-практической конференции, посвященной 30-летию стоматологического факультета ДВГМУ. — Хабаровск: ЗАО «Антар», 2009. - С. 144-151.
54. Загородняя Е.Б., Служаев И.Ф., Обухова Г.Г., Березина Г.П., Ковальская Л.П., Служаев И.И., Загородний А.С. Биохемилюминесцентные исследования смешанной слюны у больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2009. - № 15. — С. 123 - 126.
55. Иванов П.Ю. Клинико-лабораторное обоснование применения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором при пластике альвеолярных отростков челюстей: автореф. дис ... канд. мед. наук.- Екатеринбург, 2012.- 24 с.
56. Иванова Е. В. Плоский лишай слизистой оболочки рта новые подходы к диагностике и патогенетической терапии : автореф. ... дис. д-ра. мед. наук / Е. В. Иванова. — М., 2003. — 22 с.
57. Иванова Е.В., Рабинович И.М., Тупицын Н.Н. Иммуноморфологическая характеристика плоского лишая слизистой оболочки рта // Стоматология. — 2003. — № 5. — С.23 —27.

- 58.Иванова Е.В., Тупицын Н.Н., Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. Субпопуляции лимфоцитов слизистой оболочки рта, пораженной плоским лишаем // Клиническая иммунология. - 2007. - № 1. — С.31—33.
- 59.Иванова И. Н. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем / И. Н. Иванова, Р. А. Мансуров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 5. – С. 28–30.
- 60.Кабалоева Д.В. Применение рекомбинантного эпидермального фактора роста для стимулирования регенерации слизистой оболочки полости рта при иммунодефицитном состоянии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14; 14.03.03 / Кабалоева Дана Вячеславовна. – М., 2010. – 24 с.
- 61.Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Сеираниду З.А. Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии // Пародонтология. – Т.17№1. – 2012. –с.61-63.
- 62.Кашук Р. А. Некоторые вопросы патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта: этиология, патогенез основных стоматологических заболеваний / Р. А. Кашук, Ю. Ф. Семененко // Сб. научных трудов / Московский медицинский стоматологический институт – М., 1977. – С. 29–33.
- 63.Клинические особенности различных форм красного плоского лишая Текст. / В. А. Молочков, А. А. Прокофьев, М. А. Бобров, О. Э. Переверзева // Российский журнал кожных и венерологических болезней - 2011. - № 1. - С.30-36.
- 64.Кожные и венерические болезни / С. Т. Павлов, О.К. Шапошников, В.И. Самцов. – М., 2005. – 326 с.
- 65.Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция — 2003. — №3. — С. 79–85.
- 66.Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция — 2006. — №1. — С. 84–101.

67. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция — 2007. — №1. — С. 75–76.
68. Козлов В.И., Азизов Г.А., Ибрагим Р.Х. и др. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция — 2005. — №1. — С. 77–78.
69. Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. – М., 2001. – 22 с.
70. Короткий Н. Г. Роль симпато-адреналовой системы в патогенезе красного плоского лишая / Н. Г. Короткий // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 11. – С. 38–42.
71. Крайнов С. В. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста. Дисс.канд.мед.наук. – Волгоград. – 2017. – 173 с.
72. Кречина Е.К., Козлов В.И., Маслова В.В. Микроциркуляция в тканях десны пародонта. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007. — 80 с.
73. Крупаткина А. И., Сидорова В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М: издательство «Медицина». – 2005. – 126 с.
74. Крутова С.Б., Лавренюк Е.Б. (Загородняя Е.Б.), Широкова Ю.А., Фисенко Н.В. Анализ эффективности лечения красного плоского лишая с дисбиозами полости рта // Актуальные вопросы детской стоматологии в Амурской области: сборник научных трудов областной научно-практической конференции. — Благовещенск, 2006. — С. 107 - 112.
- 75.. Кубанова А.А. - Клинические рекомендации. Дерматовенерология. 4-е издание. 2010. – Гэотар-Медиа. – 538 с.
76. Кузнецова О.А., Губанова Е.И., Шемонаев В.И. Цитокины как показатель местного иммунного статуса пациентов с хроническим пародонтитом // Лекарственный вестник. – 2013. - №2(50), Т.7. – С.20-26.

77. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний. Учебное пособие. 2001. – «Тонга-принт», Москва, 216 с.
78. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. - 2010.- №6. - С.72-77.
79. Кулаичев А. П. Методы и средства комплексного анализа данных. Учебное пособие. Изд.4-е, М.: ФОРУМ – ИНФРА – М, 2006, 512 с.
80. Кулик И. В., Миргородская Л. В., Евсеева И. К. Экспериментально – клиническое исследование эффективности препаратов, содержащих растительные компоненты, при лечении пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта // Пародонтология. – №2. – 2017. - с. 72-76.
81. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке механизмов регуляции микроциркуляции пульпы зуба [Текст] / С.Н. Ермольев, А.П. Шериев, Ю.С. Тюльпин. // Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». Приложение. – 2008. – Т. 9. – № 6. – С. 155.
82. Лалабекян Б.А. Разработка и внедрение метода использования плазмы, обогащенной тромбоцитами, при хирургических стоматологических вмешательствах: Дис.канд. мед. наук. - Москва - 2006. – 75 с.
83. Леонтьева Е. С. Стоматологические проявления красного плоского лишая и прогностическая значимость факторов, влияющих на его течение: дисс.канд.мед.наук. – Казань. – 2014. – 169 с.
84. Литвинов С. Л. Эффективность различных местных медикаментозных препаратов в комплексном лечении больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Литвинов Сергей Леонидович. – Пермь : ПГМА. – 2004. – 23 с.
85. Лукиных Л.М. Перекисное окисление липидов как одно из звеньев патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных,

- Н.В. Тиунова // Нижегородский медицинский журнал. -2008. - № 2, вып. 2. - С. 105-107.
- 86.Лукиных Л.М., Тиунова Н.В.Эффективность «Имудона» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. – 2010. - Т.15№3. – с.62-63
- 87.Лобанова Ж. В. Индексная оценка в клинической пародонтологии : метод. рекомендации / Ж. В. Лобанова, Л. Р. Мухамеджанова. – Казань, 2007. – 54
- 88.Лукиных Л.М. Иммуномодулятор «Имудон» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Образование, наука и практика в стоматологической службе Севера: материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Якутск, 2009.-С. 100-104.
- 89.Лукиных Л.М. Коррекция психоэмоциональной сферы больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Образование, наука и практика в стоматологической службе севера: материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Якутск, 2009.-С. 201-203.
- 90.Лукиных Л.М. Патогенетическое обоснование включения «Тенотена» в схему традиционного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сборник научных трудов. — Нижний Новгород, 2009. - С. 207-209.
- 91.Лукиных Л.М. Прошлое и настоящее антиоксидантов в комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сборник научных трудов. - Нижний Новгород, 2009. - С. 210-212.
- 92.Лукиных Л.М., Тиунова Н.В. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Маэстро стоматологии. — 2009. — N 4. — С. 79-81.

- 93.Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. - №4. – с.79-83
- 94.Максимовская А. Н. Бактериологическое обоснование лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием лазерного излучения / А. Н. Максимовская, В. Н. Царев, С. С. Гусейнова // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2000. – С. 275–277.
- 95.Максимовская Л.Н. Состояние системы микроциркуляции тканей десны у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне различных стадий ГЭРБ [Текст] / Л.Н. Максимовская, Т.Д. Джамалдинова, М.А. Соколова // Стоматология для всех. – 2011. – № 1. – С. 14-17.
- 96.Маренкова М. Л. Особенности ортопедического лечения пациентов с явлениями непереносимости зубных протезов на фоне микробного дисбаланса полости рта: дисс.канд.мед.наук. – Екатеринбург. – 2007. – 143 с.
- 97.Машкиллейсон А. Л. Красный плоский лишай / А. Л. Машкиллейсон // Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М., 1984. – С. 190–204.
98. Методика применения богатой тромбоцитами плазмы человека при лечении заболеваний пародонта / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, Д.В. Липинский, с соавт. // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». — Москва: РУДН, 2007. - С.117-118.
- 99.Модификация цитокинового профиля у больных красным плоским лишаем Реаферон-ЕС-Липинтом Текст. / А. Р. Антонов, Е. В. Тихонова, Ю. В. Начаров, О. Б. Немчанинова // Фундаментальные исследования. - 2006. -№ 9. - С. 95-97.
100. Мокрова Е. А. Оптимизация лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с недостаточностью витамина Д: дисс.канд.мед.наук. – Волгоград. – 2016. – 110 с.

101. Молочков В. А. К совершенствованию терапии красного плоского лишая Текст. / В. А. Молочков, А. В. Молочков, О. Э. Переверзева // Российский журн. кож. и вен. бол. 2011. - № 2. - С. 7-9.
102. Мочалова Д. А. Экспериментально-клиническое изучение особенностей регенерации слизистой оболочки полости рта с использованием полимерной мембраны: диссертация канд. мед. наук / Д. А. Мочалова. – Нижний Новгород. – 2015. – 158 с.
103. Мрикаева О. М. Патогенетическое обоснование применения электрохимически-активированных растворов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем (клинико-экспериментальное исследование): автореф.канд.мед.наук. – Владикавказ. – 2014. – 23 с.
104. Нажмутдинова Д.К., Матушевская Е.В., Богуш И.Г. и др. Сочетание клинических форм красного плоского лишая у одного больного // Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - № 4. - С.46 — 47.
105. Недосеко В.Б., Анисимова И.В. Алгоритм обследования больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта // Институт стоматологии. - 2003. — № 2.- С. 32-34.
106. Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С. Применение доноров оксида азота и ингибиторов NO-синтаз при увеитах, травмах и другой офтальмопатологии // Клиническая офтальмология. – 2005. - № 4 (6). – с.172–175.
107. Николаева И.В., Пономарева А.Г., Покровский В.Н. Особенности клинико-лабораторных характеристик больных красным плоским лишаем и другими видами нозологий// Стоматолог. — 2008.— №4 — С. 26-31.
108. Новиков С.В., Румакин В.П., Иванова А.С.Экспериментальное гистологическое исследование костных регенератов, полученных из костных аутоаугментатов различных донорских зон кроликов // Пародонтология. – Т17.№4. – 2012. – с.55-59

109. Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2010 – 159 с.
110. Носков В.Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике / В.Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 6. — С.14—17.
111. Овечкина М.В. Лечение заболеваний пародонта методом плазмолифтинга / М.В. Овечкина // Стоматология XXI века. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая памяти основателя стоматологического факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктора медицинских наук, профессора Хамитова Фидагия Сабировича: матер. конф. - Чебоксары, 2015. - С. 67-68
112. Овечкина М.В., Цыплаков Д.Э., Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф. Изучение патоморфологических изменений тканей десны при лечении хронических воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта с использованием регенеративного метода на основе аутологичной тромбоцитарной плазмы. Часть II // Пародонтология. – Т.20.№3 (76). – 2015. – с.23-26
113. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р., Тачалов В.В., Лобода Е.С. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) // Пародонтология. – Т.19.№2.- 2014. - с.3-5.
114. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта // Дальневосточный медицинский журнал - 2010. - № 4. - С – 32-34.
115. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б. Антиген Кл-67 в качестве маркера пролиферативных процессов в эпителии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Дальневосточный журнал инфекционной патологии — 2011. — № 1. -С-72-74

116. Оскольский Г.И., Щеглов А.В. Состояние местного иммунитета полости рта и его динамика после одонтопрепарирования // Дальневосточный медицинский журнал. - 2006. - № 4. - С. 83 - 89;
117. Пашковская А. Э., Иконникова И. Б., Янушевич О. О. Антигомотоксичный препарат Траумель С и его применение в медицине // Российская стоматология. - №2. – 2011. – с.4-8.
118. Перспективы исследования смешанной слюны у детей при хронических заболеваниях / В.А. Филонов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №1. – С.113-116.
119. Петрова Л. В. Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Петрова Лидия Владимировна. – М., 2002. – 27 с.
120. Петрова Л. В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта / Л. В. Петрова, Н. Е. Кушлинский, Л. В. Ильина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 5. – С. 7-8.
121. Петрова Т. Г. Дисбаланс цитокинов в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта у пациентов с лимфомами // Сибирский консилиум. - 2007. - Т. 62, № 7. С. – 63-69.
122. Петрова Т. Г., Ефремов А. В. Особенности баланса цитокинов и секреторного А в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта у больных лимфомами // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2008. - № 4. —С. 11 - 12.
123. Пospelов А. И. Дерматологические исследования / А. И. Пospelов // Из клиники доктора Полотебнова А. Г. – СПб., 1886–1887. – Вып. 1–2. – С. 47.
124. Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в дерматокосметологии и стоматологии - Технология Плазмолифтинг (PLASMOLIFTING) / Р.Р. Ахмеров, О.И. Короткова, М.В. Овечкина с соавт. // Пластическая хирургия и косметология. - 2013. - №1. - С. 94-105

125. Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в дерматокосметологии и стоматологии. Технология PLASMOLIFTING™ / Р.Р. Ахмеров, О.И. Короткова, М.В. Овечкина с соавт. // Пластическая хирургия и косметология. - 2013. - № 1. - С. 94-104.
126. Применение богатой тромбоцитами плазмы для заживления маргинальной десны после этапа препарирования культи зуба под металокерамическую коронку / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, Р.И. Зорин с соавт. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. — Волгоград.- 2012. — 182 с.
127. Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Григорьянц Л.А., Стебелькова М.Л., Рассадин А.М., Алябьев Ю.С., Бадалян В.А., Богатов В.В., Вахтин В.И., Корж Г.М., Виноградов А.Б., Ватлин А.Г. Лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта с применением лазерного и магнито-лазерного излучений // Пародонтология. - №4. – 2008. – с. 36-42
128. Рабинович О.Ф. Лечение больных красным плоским лишаем иммуномодулирующими препаратами «Ликопид» и «Полиоксидоний» // Иммунология. — 2004. — №4.-С. 226-229.
129. Рабинович О.Ф., Пинегин Б.В., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Опыт применения «Ликопида» при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматолог-практик. - 2008. - № 3. -С. 18 - 20.
130. Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Древетняк Н. А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – 2013. – Т.26(65). - №4. – С. 147-157.
131. Рациональная фармакотерапия в стоматологии: Рук. для практикующих врачей / Г.М. Барер, Е.В. Зорян, В.С. Агапов, В.В. Афанасьев и др.; Под общ. ред. Г.М. Барера, Е.В. Зорян. — М.: Литтерра, 2006. — 568 с.

132. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
133. Ронь Г.И., Акмалова Г.М. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Пародонтология.- Т.19.№1. -2014. -с.24-26
134. Ронь Г.И., Еловикова Т.М. «Способ введения препаратов в ткани зубов». Патент РФ № 2214815, 2003 г
135. Ротовая полость и её секреты как система антибактериальной и антирадикальной защиты организма [Текст] / П.Г. Сторожук, И.М. Быков, В.В. Еричев, И.А. Сторожук, Н.И. Быкова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 350-357.
136. Русинов В. И. Качество жизни и социальная адаптация больных красным плоским лишаем в процессе этапного лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.52 / Русинов Владимир Иванович. – Волгоград, 2009. – 26 с.
137. Рустамова С. С. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с использованием лазера красного спектра: автореф.канд.мед.наук. – Москва. – 2002. – с.23.
138. Рыбаков А. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта / А. И. Рыбаков, Г. В. Банченко. – М.: Медицина, 1978. – 231 с.
139. Сабанов В. И. Средние величины. Порядок составления и обработки вариационного ряда. Оценка достоверности результатов исследования: методическое пособие / В. И. Сабанов, Е.Р. Комина. – Волгоград: Офсет, 1996. – 30 с.
140. Сабанцева Е. Г. Патофизиологическая характеристика расстройств микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта / Е. Г. Сабанцева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 30-36.

141. Самойлова О.П. Влияние комплексного лечения на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность плазмы крови у больных красным плоским лишаем эрозивно-язвенной формы слизистой оболочки полости рта // Сибирский медицинский журнал- 2007. -№ 1.-С. 13-15.
142. Самойлова О.П. Оценка эффективности местной терапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на фоне первичного гипотиреоза: Автореферат, дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2008. - 22 с.
143. Севбитов А.В., Невдах А.С., Платонова В.В. Новый подход к лечению травматогенных эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов // Пародонтология. – Т.21.№3 (80). – 2016. – с.12-14
144. Северина Т. В. Изменение состояния капиллярного кровотока слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите // Кубанский научный медицинский журнал. - №1. – 2009. – с. 112-115
145. Седова Л.А. Роль антиоксидантной терапии при лечении больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Тезисы научных работ II Московского форума. Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики, Москва, 17-19 октября 2012. - с.41-42.
146. Седова Л.А. Оптимизация лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Тезисы научных работ XXXIV ежегодной итоговой научно-практической конференции молодых ученых МГМСУ, - Москва, 2012.- с.23-24.
147. Седова Л.А. Сравнительные результаты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта //Тезисы научных работ III Московского форума. Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики, Москва, 16-18 октября, 2013, с.85-86.
148. Седова Л.А., Ю.Н. Перламутров, А.В. Терещенко, Ольховская К.Б. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая

- слизистой оболочки полости рта. // Вестник дерматологии и венерологии.- 2012.- № 6.- с. 56-59.
149. Седова Л.А. Антиоксидантная терапия экссудативно-гиперемической формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Научно-практический журнал «Врач-аспирант». - 2013.- № 4 (59).- с.104-110.
 150. Симкачёва М.В., Козулин Е.А., Тимошин С.С. Характеристика пролиферативного и цитокинового статуса больных красным плоским лишаем в процессе лечения тимодепрессином // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - N 4. - С. 56-57.
 151. Сирак С.В. Исследование гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы красной каймы губ в норме и при патологии (клинические аспекты) / С.В.Сирак, Е.В. Щетинин., Е.М.Киржинова, О.Н.Игнатиади, М.К.Демурова, М.Ю.Вафиади // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. - Т.10, №1(37). - С. 76-80.
 152. Сирак С.В. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах/ С.В.Сирак, В.В.Чеботарев, А.Г.Сирак, А.А.Григорьян //Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2013. - Т. 8. - №1. - С. 59-62.
 153. Сирак С.В., Зекерьяева М.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте // Пародонтология. – т.15№1. – 2010. – с.46-50
 154. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Киржинова Е.М., Ханова С.А. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: возможности местного лечения на фоне общей терапии // Пародонтология. – Т.20. №1 (74). – 2015. – с.26-30
 155. Служаев И.Ф., Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, лечение // Дальневосточный медицинский журнал -2010,- №2.-С. 132-136.

156. Случай экзацербации красного плоского лишая на фоне иммуномодулирующей терапии Текст. / Н. С. Потекаев, Л. Р. Плиева, С. И. Шкребец, А. А. Колодий, М. В. Бодренко // Клиническая дерматология и венерология. 2010. - № 6. - С. 23-25.
157. Смагина Т.А. "Фармакотехнологические исследования комплексных препаратов с Тизолем". Материалы межрегиональной научно-практической конференции "Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль", г.Екатеринбург, 2010 г.№3.с.70-75
158. Смирнова Ю.А. Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки рта / Ю.А. Смирнова, Т.Н. Позднякова // Материалы всероссийской научно-практической конференции. «Актуальные проблемы стоматологии». - М., 2011. - С. 120-125.
159. Смирнова Ю.А. Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки рта / Ю.А. Смирнова, Т.И.Позднякова // Дентал - Форум. - 2013. - №1. - С. 34-37
160. Смирнова Ю.А. Использование скрининговых методов диагностики для выявления предраковых изменений слизистой оболочки рта / Ю.А. Смирнова // Cafedra - 2013. - №1. - С. 23-24
161. Смирнова Ю.А. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки рта /Ю.А.Смирнова, Т.И.Позднякова, Е.А.Волков, Н.Н. Булгакова и др. // Дентал - Ревю. - 2013. - №2. - С. 46-47
162. Смирнова Ю.А. Изучение распространенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта на основании использования скрининговых методов диагностики / Ю.А.Смирнова, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова, Е.А.Волков //Дентал-Ревю,-2013.-№3,- С. 186-187
163. Соловьев М. М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) / М. М. Соловьев // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 42.с.

164. Солодкий В.Г., Овечкина М.В. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии // Пародонтология. – Т.21.№3 (80). – 2016. – с. 62-66
165. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М. и др. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учебное пособие. – Иркутск: ИГИУВ, 2006. – 71 с.
166. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // Журнал АМН Украины. – 2004. - № 10 (1). – с. 340–352
167. Сундуков В. Ю. Причины нарушений микроциркуляции и способы их коррекции у больных пародонтитом при системной красной волчанке: автореф.дисс.канд.мед. наук, Москва. – 2012. – 24 с.
168. Сурдина Э.Д., Исаков В.А., Цимбалистов А.В., Смирнова М.А., Шмелева Т.В. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта (результаты пилотного исследования) // Пародонтология. – 2010. – Т.15.№2. – с.13-17
169. Сурдина Э.Д., Родионов Г.Г., Силин А.В., Плавинский С.Л., Каспина А.И., Болотова М.Е., Ворошилова Т.М. Оценка микробиоты полости рта, тонкой и толстой кишки у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта // Пародонтология. - №2. – 2017. – с.47-52
170. Сухова Т.В., Рослякова О.В., Лемецкая Т.И., Волков Е.А. Особенности эмоционально-личностной сферы больных хроническим генерализованным пародонтитом и плоским лишаем слизистой рта. Применение «мексидола» в комплексном лечении этих заболеваний Пародонтология. - №4. – 2008. – с. 44-49
171. Трезубов В.Н., Сапронова О.Н., Кусевицкий Л.Я., Семенов З.К. Использование антисептического препарата «Аргакол» при лечении протетических поражений слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. – Т.15.№4. – 2010. – с.44-45

172. Тиунова Н.В. Анализ предраковых заболеваний кожи, слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в крупном промышленном городе / Н.В. Тиунова, Н.А. Янова // Образование, наука и практика в стоматологической службе Севера: материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Якутск, 2009. - С. 213-215.
173. Тиунова Н.В. Клинико-эпидемиологическая оценка предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в крупном промышленном городе на примере Нижнего Новгорода I Н.В. Тиунова, Н.А. Янова // Клиническая стоматология. - 2009. - № 3. - С. 32-34.
174. Тиунова Н. В. Оптимизация комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Тиунова Наталья Викторовна. – Н. Новгород, 2009. – 25 с.
175. Тиунова Н.В. Оптимизация местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н.В. Тиунова // Нижегородский медицинский журнал. - 2008. - № 2, вып. 2. - С. 120-121.
176. Тиунова Н.В. Эффективность препарата «Тенотен» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н.В. Тиунова, Л.М. Лукиных // Клиническая стоматология. - 2009. - № 2. - С. 38-39.
177. Филиппова Е.В., Иорданишвили А.К., Либих Д.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта, губ и языка у людей пожилого и старческого возраста // Пародонтология. - 2013. - Т. 18. № 2. - С. 69-72.
178. Фирсова И.В., Воробьев А.А., Македонова Ю.А., Журавлева М.В, Мокрова Е.А. Экспериментальная модель для исследования влияния метода комбинированного плазмолифтинга на слизистую оболочку полости рта.// Пародонтология. - №3 (76). – 2015. – с.28-33.
179. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 1 (45). - С. 3-6.

180. Ханова С.А., Сирак С.В., Быков И.М., Сирак А.Г Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Пародонтология. - 2014. - Т. 19. №2. - С. 13-18.
181. Ханова С.А., Сирак С.В., Копылова И.А., Сирак А.Г. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (практические рекомендации) // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 3. - С. 177.
182. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Арутюнов Д.С., Фомичева Е.М., Унанян А.А., Арутюнов С.Д. Экспериментальное обоснование применения биополимерных пленок, содержащих препараты иммуномодулирующего и антибактериального действия, для лечения заболеваний пародонта // Пародонтология. – Т.15№1. – 2010. – с.57-60.
183. Чеботарев В.В. Поражения слизистой оболочки полости рта и кожи в практике стоматолога и дерматовенеролога (руководство для врачей) / В.В.Чеботарев, С.В.Сирак, А.Г.Сирак, Н.В.Чеботарева // Ставрополь, 2015. – 320 с.
184. Чернышева Н.Д. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита //Пародонтология. – 2011. – Т.16.№3. – с.10-11
185. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д. Характеристика микрофлоры полости рта у больных с красным плоским лишаем // Пародонтология. - 2014. - № 4 (73). - С. 41-43.
186. Шилова Ю. Н. Состояние эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта курящих молодых людей / Ю. Н. Шилова, С. И. Токмакова // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Прил. № 1. – С. 180-181.
187. Шумский А. В. Красный плоский лишай полости рта: монография / А. В. Шумский, Л. П. Трунина. – Самара: Самарский медицинский институт - 2004. – 162 с.
188. Щеткина М. В. Применение Тимодепрессина в комплексной терапии красного плоского лишая с морфологическим и клинико-лабораторным

- обоснованием : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Щеткина Мария Васильевна. – М., 2009. – 22 с.
189. Янушевич О.О., Никулина О.М., Докторов А.А., Рунова Г.С., Воложин А.И. Тромбоцитарно-обогащенная плазма крови в сочетании с «гапколом» для ускорения репаративной регенерации челюсти в эксперименте // Пародонтология. - №2. – 2008. –с. 10-14
 190. Янушевич О.О., Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н., Орехова Л.Ю. Терапевтическая стоматология - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 760 с.
 191. Яременко А.И., Ткаченко Т.Б., Орехова Л.Ю., Силин А.В., Корешкина М.И. Алгоритм применения нестероидных противовоспалительных препаратов в стоматологической практике // Пародонтология. – Т.21.№3 (80). – 2016. – с.47-52
 192. Ярилин А. А. Иммунология. Издательство ГЭОТАР – Медиа. – 2010. – 748 с.
 193. A case of lichen planus pemphigoides successfully treated with a combination of cyclosporine a and prednisolone / K. Washio, A. Nakamura , S. Fukuda // Case Rep Dermatol. – 2013. – V. 5, N 1. – P. 84-87.
 194. A comparative study of apoptosis in reticular and erosive oral lichen planus. / J.M. Brant, M.C. Aguiar, H.A. Grandinetti // Braz Dent J. – 2012. – V. 23, N 5. – P. 564-569.
 195. Acay RR. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67 / RR Acay, CR Felizzola // Oral Oncology [Oral Oncol]. – 2006. – V. 42, N 5. – P 475-480.
 196. Adibrad M. Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures / M. Adibrad, M. Shahabuei, M. Sahabi // Journal of Oral Implantology. – 2009. – Vol. 35 (5). – P. 232-237.

197. Agis H. Prolyl hydroxylase inhibitors increase the production of vascular endothelial growth factor by periodontal fibroblasts / H. Agis, G. Watzek, R. Gruber // J. Periodontol. Res. – 2012. – Vol. 47. – P. 165-173.
198. Ajay P. Mahajan Reliability study of Mahajan's classification of gingival recession: A pioneer clinical study. / Mahajan Ajay, Kashyap Divya, Kumar Amit // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2014. – Jan-Feb, 18 (1). – P. 38-42.
199. Al-Mutairi N., Joshi A., Zaki A. Acute generalized lichen planus treated, with weekly betamethasone 5-mg oral mini-pulse therapy // J Drugs Dermatol. -2005. - Vol. 4, № 2. P. 218 - 220.
200. A multidisciplinary approach for the management of pathologic tooth migration in a patient with moderately advanced periodontal disease / Y.I. Kim, M.J. Kim, J.I. Choi et al. // Int. J. Periodontics Restorative Dent. - 2012. - Vol.32. - P. 225-230.
201. Anbar T. E. A clinical and epidemiological study of lichen planus / T. E. Anbar, M. Barakat, S. F. Ghannam // J Dermatolog Treat. – 2005. – N 13. – P. 95-99.
202. Andrade P.F. Comparison between micro- and macrosurgical techniques for the treatment of localized gingival recessions using coronally positioned flaps and enamel matrix derivative / P.F. Andrade, M.F. Grisi, A.M. Marcaccini // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 1572-1579.
203. Anselme K. Relative influence of surface topography and surface chemistry on cell response to bone implant materials. Part 2: biological aspects. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H / K. Anselme, A. Ponche, M. Bigerelle // Journal of engineering in medicine. – 2010. – Vol. 224. – P. 1487-1507.
204. Antonio D'Addona. Soft and Hard Tissue Management in Implant Therapy. Part I: Surgical Concepts / D'Addona Antonio, Ghassemian Marjan, Raffaelli Luca // International Journal of Biomaterials – 2012. – Article ID 531202 1-8.
205. Anuradha C.H., Reddy B.V., Nandan S.R., Kumar S.R. Oral lichen planus // A review. N Y State Dent J. 2008. - Vol. 74, № 4. -P. 66- 68.

206. Application of Platelet-Rich Plasma for Enhanced Bone Regeneration in Grafted Sinus / Paul W. Poeschl, Farzad Ziya-Ghazvini, Kurt Schicho // Journal Oral Maxillofacial Surgery.- 2012.- Vol. 70(3). – P. 657-664.
207. Arancibia R. Tumor necrosis factor- α inhibits transforming growth factor- β -stimulated myofibroblastic differentiation and extracellular matrix production in human gingival fibroblasts / R. Arancibia, A. Oyarzún, D. Silva // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – P. 683-693.
208. Ardeshir Lafzi. Subepithelial connective tissue graft with and without the use of plasma rich in growth factors for treating root exposure / Lafzi Ardeshir , Faramarzi Masoumeh , Shirmohammadi Adileh // J. Periodontal. Implant. Sci. – 2012. – Vol. 42. – P. 196-203.
209. Arunachalam L.T. Effect of low level laser therapy on revascularization of free gingival graft using ultrasound Doppler flowmetry / L.T. Arunachalam, U. Sudhakar, A.S Janarthanam // J Indian Soc Periodontol. – 2014. May-Jun, 18 (3). – P. 403-407.
210. Asaad T., Samdani A.J. Association of lichen planus with hepatitis C virus infection // Ann Saudi Med. 2005. - Vol. 25, № 3. - P. 243 - 246.
211. Ashish Kumar. A new classification system for gingival and palatal recession / Kumar Ashish , Sujata Surendra Masamatti // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2013. – Mar-Apr, 17 (2). – P. 175-181.
212. Assessment of bone vascularity in the anterior mandible using laser Doppler flowmetry / H.W. Verdonck, G.J. Meijer, P. Kessler, F.H. Nieman, C. de Baat, P.J. Stoelinga // Clin Oral Implants Res. 2009. - Vol. 20, no. 2 - P. 140-144.
213. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Oral Lichen Planus in Malayalam-Speaking Ethnicity from South India (Kerala) / I. Chauhan, L. Srinivas, S. Sathyan [et al.] // J Interferon Cytokine Res. – 2013. – N 3. – P. 48.
214. Au J. Oral lichen planus / J. Au, D. Patel, JH Campbell // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. – 2013. – N. 1. – P. 93-100.
215. Auluck A., Pai K.M. Oral lichenoid lesions // Br Dent J. - 2005. - Vol. 199, № 4.- P. 188.

216. Baeyens W. The use of platelet concentrates: platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in bone reconstruction prior to dental implant surgery / W. Baeyens, R. Glineur, L. Evrard // Service de Stomatologic et de Chirurgie Maxillofacial Hospital Erasme, Bruxelles. Rev Med Brux. - 2010 - Vol. 31(6). - P. 521-527.
217. Bagan J. Oral lichen planus and diabetes mellitus / J. Bagan, J. Donat, Penaroocha M. et al. Sunchis // Bull. Group-Rech. Sci. Stomat. Odontol. – 1993. – Vol. 36, № 1–2. – P. 3–6.
218. Bardellini E. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus : A 12-years retrospective study / E. Bardellini [et al.] // Acta Odontol Scand. – 2013. – V. 71, N 3-4. – P. 834-840.
219. Bascones, C., Gonzalez-Moles M.A., Esparza G. et al. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus. Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation // Arch Oral Biol. - 2005. - Vol. 50, № 10. - P. 873 - 881.
220. Bergstrand S., Lindberg L.G., Ek A.C. et al. Blood flow measurement at different depths using photoplethysmography and laser Doppler techniques // Skin. Res. Technol. — 2009. — Vol. 15. — P. 139–147.
221. Bermejo-Fenoll A. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain / Journal Of Oral Pathology & Medicine : Official Publication Of The International Association Of Oral Pathologists And The American Academy Of Oral Pathology / A. Bermejo- Fenoll // J Oral Pathol Med. – 2010. – V. 39. – P. 491-649.
222. Bmi1 expression in oral lichen planus and the risk of progression to oral squamous cell carcinoma / L. Ma, H. Wang, H. Yao [et al.] // Ann Diagn Pathol. – 2013. – N 3. – P 28.
223. Bombardier C.H., Wadhwani R., La Rotonda C. Health promotion in people with multiple sclerosis // Phys Med Rehabil Clin N Am. - 2005. - Vol. 16, № 2. -P.557 - 570.

224. Brown J.M. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism / J.M. Brown, K. Nemeth, N.M. Kushnir-Sukhov, // Clin Exp Allergy. – 2011. – Vol. 41. – P. 526-534.
225. Carbone M., Arduino P. G., Carrozzo M. et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. // J Oral Pathol Med. – 2009. - 38 (2). - P. 227—233.
226. Carranza N. Reconstruction of interdental papilla with an underlying subepithelial connective tissue graft: technical considerations and a case reports / N. Carranza, C. Zogbi // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2011. – Vol. 31 (11). – P. 45-50.
227. Carrozzo M., Brancatello F., Dametto E. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6 // J Oral Pathol Med. - 2005. - Vol. 34, № 4. - P. 204 - 208.
228. Carrozzo M., Thorpe R. Oral lichen planus: a review // Minerva Stomatol. — 2009. Vol. 58, № 10. - P. 519 - 537.
229. Carrozzo M., Uboldi de Capei M., Dametto E. Tumor necrosis factor-alpha and, interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus // J Invest Dermatol. - 2004. - Vol. 122, № 1. - P. 87 - 94.
230. Chambrone L. Evidence-based periodontal plastic surgery. II. An individual data meta-analysis for evaluating factors in achieving complete root coverage / L. Chambrone, C.M. Pannuti, Y.K. Tu // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83. – P. 477-90.
231. Chen Y. MMPs, TIMP-2, and TGF-beta1 in the cancerization of oral lichen planus / Y Chen, W Zhang // Head & Neck [Head Neck]. – 2008. – V. 30, N 9. – P. 1237-1245.
232. Choi C.M., Bennett R.G. Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow // Dermatol. Surg. — 2003. — Vol. 29. — P. 272–280.
233. Choonhakarn C., Busaracome P., Sripanidkulchai B., Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial // Br J Dermatol. - 2008. - 158 (3). – P. 573—577.

234. Chung C.H., Yang Y.H., Wang T.Y. et al. Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan // J Oral Pathol Med. 2005. - Vol. 34, № 8. - P. 460 - 466. :
235. Clinical evaluation of subepithelial connective tissue graft and guided tissue regeneration for treatment of Miller's class 1 gingival recession (comparative, split mouth, six months study) / S.R. Trivedi, N.V. Bhavsar, K. Dulani, R. Trivedi // J. Clin. Exp. Dent. – 2014. – N 6 (3). – P. 218-224.
236. Conjunctival lichen planus in a patient with herpes simplex virus keratitis Text. / M. B. Crosby, C. V. Crosby, T. H. Wojno, H. E. Grossniklaus // Cornea. -2009. Vol. 28 (8). - P. 936-937.
237. Corrocher G., Di Lorenzo G., Martinelli N. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. J Clin Periodontol. - 2008. - №35 (3) – P. 244—249.
238. Pendor Sunil. Coverage of Gingival Fenestration Using Modified Pouch and Tunnel Technique: A Novel Approach // Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Dentistry. – 2013. – N 1. – P. 1-5.
239. Davies L.C. Oral mucosal progenitor cells are potently immunosuppressive in a dose-independent manner / L.C. Davies, H. Lonnie, M. Locke // Stem. Cells. Dev. – 2012. – N 21. – P. 1478-1487.
240. De Rossi S.S., Ciarrocca K.N. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis // Dent Clin North Am. - 2005. - Vol. 49, № 1. - P. 77 - 89.
241. De Souza FA. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax, and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma / FA De Souza, TC Paradella, YR Carvalho // Annals Of Diagnostic Pathology [Ann Diagn Pathol]. – 2009. – V. 13, N 5. – P. 308-312.
242. Donovan J.C., Hayes R.C., Burgess K. et al. Refractory erosive oral lichen planus associated with hepatitis C: response to topical tacrolimus ointment // J Cutan Med Surg. 2005. - Vol. 9, № 2. - P. 43 - 46.

243. Dvornikov A. Investigation of gene expression in HBD-2 and TLR2 in the skin of patients with lichen planus cranes./A. Dvornikov, L. Kruglova, A. Shachnovich//XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey – 2011. - 1276 P.
244. Ebner H. Die nervosa Peripherie beim Lichen ruber planus / H. Ebner, G. Lassman // Arch. Derm. Res. – 1977. – 5(260). – S. 103-110.
245. Ebrahimi M. Decreased expression of the p63 related proteins beta-catenin, E-cadherin and EGFR in oral lichen planus / M. Ebrahimi, L. Boldrup, YB Wahlin // Oral Oncology [Oral Oncol]. – 2008. – V. 44, N 7. – P. 634-638.
246. Ebrahimi M. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus / M. Ebrahimi, L. Boldrup // Oral Oncology [Oral Oncol]. – 2008. – V. 44, N 2. – P. 156-161.
247. Efficacy of subgingival application of Xanthan-based Chlorhexidine gel adjunctive to full-mouth root planing assessed by real-time PCR: a microbiologic and clinical study / M.T. Chitsazi, A. Kashefimehr, R. Pourabbas et al. // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects. - 2013. - Vol.7. - P. 95-101.
248. Epidermoid carcinoma complicating esophageal lichen planus without cutaneous or oral involvement Text. / A. Aubert, P. Hammel, T. Perniceni // Gastrointest Endosc. 2011. - Vol. 74 (1). - P. 221-223.
249. Ergun S., Troala S.C., Warnakulasuriya S. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus // J Oral Pathol Med. - 2010. - №2. – P. 34-37
250. Fang F.C. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity // J. Clin. Invest. 1997. - Vol. 99.N 12. - P. 2818–2825.
251. Favourable effects of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* on experimental periodontitis in rats / M.R. Messori, L.J. Pereira, R. Foureaux et al. // Arch Oral Biol. – 2016. Feb 26; 66: 108-119. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.02.014. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945169>

252. Femiano F., Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 40 -44.
253. Ficarra G., Baroni G., Massi D. Pyostomatitis vegetans: cellular immune profile and expression of IL-6, IL-8 and TNF-alpha // *Head Neck Pathol*. 2010. - Vol. 4, № 1.-P. 1-9.
254. Flatharta C.O. HTR RNA component as a marker of cellular proliferation in oral lichen planus // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008. - Vol. 9, № 2. - P. 287 -290.
255. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel / J.E. Fernandez-Barbero, P. Galindo-Moreno, G. Avila-Ortiz et al. // *Clin Oral Implants Res*. – 2006. - Vol. 17. - P. 687-693.
256. Fu J., Chen W., Sun Z. Gene expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in oral lichen-planus // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. - 2005. - Vol. 40, № 6. - P. 455 - 458.
257. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion // *Prog. Appl. Microcirc*. — 1983. — Vol. 3. — P. 66–82.
258. Galli S.J. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils / S.J. Galli, N. Borregaard, T.A. Wynn // *Nat Immunol*. – 2011. – N 12. – P. 1035-1044.
259. Generalized bullous lichen planus Text. / O. Ferreira, A. Calistru, T. Baudrier [et al.] // *18th Congress of the EADV : Abstracts*. Berlin, 2009. - P. 581
260. Ghaleyani P. Salivary IgA and IgG in oral lichen planus and oral lichenoid reactions diseases / P. Ghaleyani, F. Sardari, M. Akbari // *Adv Biomed Res*. – 2012. – N 1. – P. 73.
261. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration / F. Wang, M. Yu, X. Yan [et al.] // *Stem. Cells. Dev*. – 2011. – N 20. – P. 2093-2102.
262. Grinspan B. Lichen ruber planus de la buccale son association a un diabete / B. Grinspan, J. Diaz, L. Villapol, J. Schnederman // *Bull. Soc. Franc. Derm.-Syph*. – 1996. – Vol. 73, № 6. – P. 898–899.

263. Grinspan D. Liguén rojoplano erosivo de la mucosa bucal. Su asociación con diabetes / D. Grinspan, L. Villapol, S. et al. Dias // Actas de la 5ª Conferencia Ibero Latinoamericana de Dermatología. – Buenos Aires, 1965. – P. 1243.
264. Gümrü B. A. Retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey / B. A. Gümrü // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2013. – V. 18, N 3. – P. 427-432.
265. Hadzi-Mihailovic M. Expression of Fas/FasL in patients with oral lichen planus / M. Hadzi-Mihailovic // Journal Of B.U.ON : Official Journal Of The Balkan Union Of Oncology [J BUON]. – 2009. – V. 14, N 3. – P. 487-493.
266. Halevy S. Abnormal glucose tolerance associated with lichen planus / S. Halevy, E. Fenerman // Acta Dermatol. Venerol. – 1979. – Vol. 59. – P. 167–171.
267. Hoff D.A., Gregersen H., Hatlebakk J.G. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring // W. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15. — P. 198–203.
268. Holloway A.F., Rao S., Shannon M.F. Regulation of cytokine gene transcription in the immune system // Mol. Immunol. - 2002. - V. 38. - P. 567–580.
269. HTR RNA component as a marker of cellular proliferation in oral lichen planus / C.O. Flatharta, S. Flint; M. Toner [et al.] // Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention : APJCP [Asian Pac J Cancer Prev]. – 2006. – V. 9, N 2. – P. 287-290.
270. Humeau A., Steenbergen W., Nilsson H., Stromberg T. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches // Med. Biol. Eng. Comput. — 2007. — Vol. 45. — P. 421–435.
271. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence / E. Bucci, M. Mignogna, S. Fedele [et al.] // Oral Oncol. – 2004. – V. 40, N 2. – P. 120-130.
272. Iraj F., Faghihi G., Asilian A. et al. Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. J Res Med Sci. – 2011. - №16 (12). – P. 1578—1582

273. Jafarzadeh H. Laser Doppler flowmetry in endodontics: a review [Текст] / H. Jafarzadeh // IntEndod J. - 2009. - Vol. 42, № 6. – P.476-490.
274. Jainkittivong A., Kuvatanasuchati J., Pipattanagovit P., Sinheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 2007. - Vol. 104, № 1. - P. 61 - 66.
275. Jiarong Liu Epithelial-Mesenchymal Interactions as a Working Concept for Oral Mucosa Regeneration / Liu Jiarong, J. Mao. Jeremy, Chen Lili // Tissue engineering. Part B. – 2011. – N 1. – P. 25-31.
276. Kalogerakou F., Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K., Antoniadis D.Z. Detection of T cells secreting type 1 and type 2 cytokines in the peripheral blood of patients with-oral lichen planus // Hippokratia. - 2008. - Vol: 12, № 4. - P. 230 -235.
277. Khanna SS. Circulating immune complexes and trace elements (Copper, Iron and Selenium) as markers in oral precancer and cancer : a randomised, controlled clinical trial. / SS Khanna, FR Karjodkar // Head & Face Medicine [Head Face Med]. – 2006. – V. 2. – P. 33.
278. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // J. Leukocyte Biol. - 2005. - Vol. 77, N 1. - P. 529–557.
279. Kvesi G. Evaluation of clinical data and immuno-modulating treatment of " . patients with oral lichen planus // Fogorv Sz. -2001.-Vol. 94, № 1.-P. 9- 14. .
280. Liu W., Dan H., Wang Z. et al. IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population // Inflammation. — 2009. -Vol. 32,№3.-P. 176-181.
281. Liu Y., Messadi D.V., Wu H., Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer // Med Hypotheses. — 2010. - Vol. 75, № 6. - P. 492 - 494.
282. Loboda A, Markevych V. [Crystallographic investigations of urine at newborns with ischemic nephropathy]. Morphologia. – 2012. - №6(2). – P.14-18.
283. Lowe N. J. HLA-Antigen in lichen planus / N. J. Lowe, A. G. Cudworth, J. C. Woodrow // Brit. I. Dermatol. – 1976. – Vol. 95. – P. 169–171.

284. Lowental U. Ein modernes Konzept des Lichen ruber planus der Mundschleimhaut / U. Lowental, S. Pusanti // I. Oral Med. – 1987. – Vol. 39, № 4. – S. 224–226.
285. Malhotra A. K., Khaitan B. K., Sethuraman G., Sharma V. K. Betamethasone oral minipulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. J Am Acad Dermatol – 2008. - № 58. – P.596—602.
286. Manolache L. Lichen planus patients and stressful events / L. Manolache, D. Secoleanu-Petrescu, V. Benea // J Eur Acad Dermatol Venerol. – 2008. – N 22. – P. 437-441.
287. Markevich V.E., Kirilenko E.A., Petrashenko V.A., Zablotskaya T.U., Bilokon T.A. [Methods of wedge dehydration of biological fluids]. Morphologia. – 2014 - №8(1). – P.113-117.
288. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R.E. Marx // Implant Dentistry. - 2001. – P. 225—228.
289. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. E. Marx // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2004. - Vol. 62. - P. 489-496.
290. Mattsson U., Magnusson B., Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. - 2010. - Vol. 110, № 1. - P. 19 - 25.
291. Mattila R., Alanen K., Syrjnen S. Immunohistochemical study on topoisomerase II alpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions // Arch Dermatol Res. - 2007. - Vol. 298, № 8. - P. 381 -388.
292. Microcirculation impairment in periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis combined with metabolic syndrome / E.K. Krechina, O.A. Zorina, A.M. Molchanov, A.M. Shilov // Stomatologiya. – 2016. – Vol.95, № 1. - P: 27-30.
293. Microbial interactions and differential protein expression in *Staphylococcus aureus* - *Candida albicans* dual-species biofilms / B. M. Peters, M.A. Jabra-Rizk,

- M.A. Scheper [et al.] // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2010. – V. 59, N 3. – P. 493-503.
294. Micronuclear and sister chromatid exchange analyses in peripheral lymphocytes of patients with oral lichen planus-a pilot study / S. Ergun, S. Warnakulasuriy, N. Duman [et al.] // Oral Diseases [Oral Dis] – 2009. – V. 15, N 7. – P. 499-504.
295. Morales D. K. Candida albicans interactions with bacteria in the context of human health and disease / D. K. Morales, D. A. Hogan // PLoS Pathog. – 2010. – V. 29, N 6 (4). – P. 111-123.
296. Obuhova L.M., Vedunova M.V., Kontorchshikova C.N., Dobrotina N.A. [The morphological blood plasma analysis at endointoxication]// Vestnik UNN. – 2007. - №(6). – P.104-107.
297. Of Myc Status In Oral Lichen Planus In Patients With Progression To Oral Squamous Cell Carcinoma / S. Segura, E. Rozas-Muñoz, A. Toll [et al.] // Br J Dermatol. – 2013. – N 6. – P. 32.
298. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon / M. Bissong, C.C. Azodo, M.A. Agbor et al. // Odontostomatol Trop. – 2015. – Vol.38, №150. - P:49-57.
299. Oral lichen planus : a report and review of an autoimmune-mediated condition in gingiva / G. Pendyala, S. Joshi, J. Kalburge [et al.] // Compend Contin Educ Dent. – 2012. – Sep. 33, N 8. – P. 102-108.
300. Oral lichen planus : a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania / S. Tovar, I. Parlatescu, C. Gheorghe [et al.] // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2013. – V 1, N 18(2). – P. 201-206.
301. Oral lichen planus : a retrospective study of 690 British patients / M. Ingafou [et al.] // Oral Dis. – 2006. – N 10. – P. 335-340.
302. Oral lichen planus : Focus on etiopathogenesis / M.R. Payeras, K. Cherubini, MA. Figueiredo [et al.] // Arch Oral Biol. – 2013. – N 9. – P. 52.

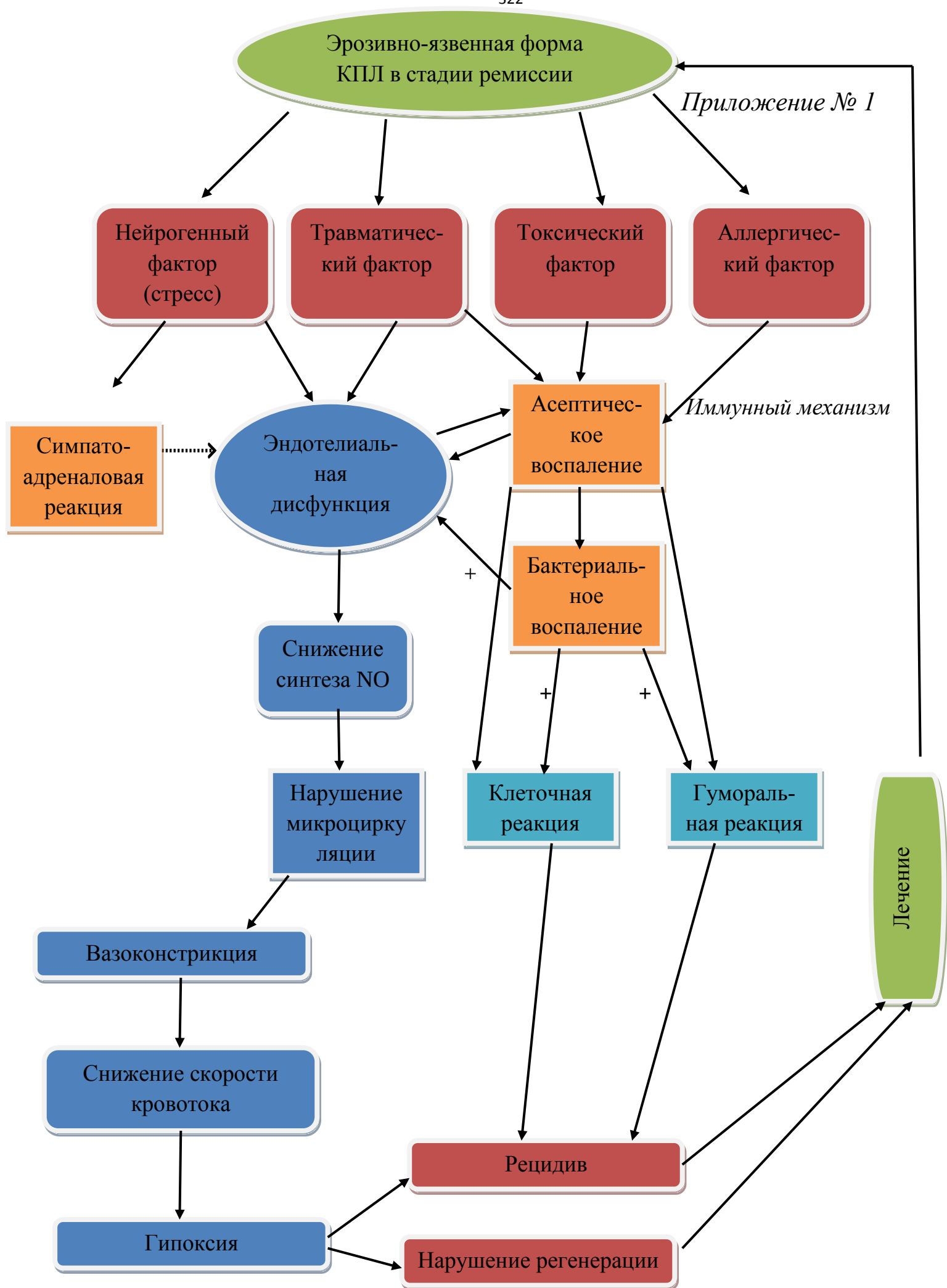
303. Pavlotsky F., Nathansohn N., Kriger G. et al. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* – 2008. - № 24. – P.83—86.
304. Pitche P., Saka B., Kombate K., Tchangai-Walla K. Treatment of generalized cutaneous lichen planus with dipropionate and betamethasone disodium phosphate: an open study of 73 cases // *Ann Dermatol Venereol.* - 2007. - №134 (3 Pt 1). – P.237—240.
305. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus - A controlled study / G. Artico, R. Freitas, A. Santos Filho [et al.] // *Oral Dis.* – 2013. – N 7. – P. 32.
306. Probing local tissue changes in the oral cavity for early detection of cancer using oblique polarized reflectance spectroscopy : a pilot clinical trial / LT. Nieman, CW. Kan; A. Gillenwater [et al.] // *Journal Of Biomedical Optics [J Biomed Opt]*. – 2008. – V. 13, N 2. – P. 24.
307. Psychological profile (anxiety and depression) in patients with oral lichen planus : a controlled study. / S.K. Hirota, R.A. Moreno, C.H. Dos Santos [et al.] // *Minerva Stomatol.* – 2013. – V. 62, N 1-2. – P. 51-56.
308. Ram S., Siar C.H. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions // *Int J Oral Maxillofac Surg.* - 2005. - Vol. 34, № 5. - P. 521 - 527.
309. Regenerative surgery performed with Platelet-Rich Plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue / F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli at al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*- 2012. - Vol. 16. - P. 1222-1226
310. Rhodus N.L., Cheng B., Ondrey F. Th1/Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus // *Mediators Inflamm.* - 2007. - 125 P.
311. Rhodus N.L., Cheng B., Bowles W. et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone // *Oral Dis.* 2006. - Vol. 12, № 2. - P. 112 - 116.

312. Ryabova D.A., Orlinskaya N.Y., Tsybusov S.N., Homutinnikova N.E., Lapshin R.D., Durnovo E.A. Application of polymer phospholipid matrix for closing open wounds on oral mucosa. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016. – V.8(1).- P. 55–63
313. Roeykens H. Use of laser Doppler flowmetry in dentistry [Текст] / H. Roeykens, S. Nammour, R. De Moor // *Rev Beige Med Dent*. 2009. - Vol. 64, no. 3 - P. 114-128.
314. Rossi M., Ricco R., Carpi A. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2004. — Vol. 31. — P. 303–310.
315. Salazar-Sanchez N., Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F. et al. Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized doubleblind study // *J Oral Pathol Med.* - 2010. - №39. – P. 735—740.
316. Sawai M.L. An evaluation of a periodontal plastic surgical procedure for the reconstruction of interdental papillae in maxillary anterior region: A clinical study / M.L. Sawai, R.M. Kohad // *Journal of Indian Society of Periodontology.* – 2012. – N 16 (4). – P. 533-583.
317. Sergueef N., Nelson K.E., Glonek T. The effect of light exercise upon blood flow velocity determined by laserDoppler flowmetry // *J. Med. Eng. Technol.* — 2004. — Vol. 28. — P. 143–150.
318. Setterfield J. F. The management of oral lichen planus / J. F. Setterfield, M. M. Black, S. J. Challacombe // *Clin-Exp-Dermatol.* – 2000. – May, 25(3). – P. 176–182.
319. Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Different Clinical SubtypeS of Oral Lichen Planus. Iran /M. Mardani, J. Ghabanchi, MJ. Fattahi [et al.] // *J Med Sci.* – 2012. – V. 37, N 4. – P. 233-237.

320. Shatokhina S.N., Selivanova E.V. Specificities of the morphological picture of urine in the fullterm and premature neonate in the early neonatal period// *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. – 2009. - №4(2). – P.81-84.
321. Shaker O.G., Hantar N., El-Tahlawi S. Detection of myxovirus resistance protein A in lichen planus lesions and its relationship to hepatitis C virus // *Br J Dermatol*. - 2009. - Vol. 160, № 5 - P. 980 - 983'.
322. Shi P. Podoplanin and ABCG2 : malignant transformation risk markers for oral lichen planus / P. Shi, W. Liu // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication Of The American Association For Cancer Research, Cosponsored By The American Society Of Preventive Oncology [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev]*. – 2010. – V. 19, N 3. – P. 844-849.
323. Simark-Mattsson C. Reduced immune responses to purified protein derivative and *Candida albicans* in oral lichen planus / C. Simark-Mattsson, C. Eklund // *J Oral Pathol Med*. – 2013. – N 4. – P. 49.
324. Squamous cell carcinoma arising from an oral lichenoid lesion : a case report / A. Taghavi Zenouz, M. Mehdipour, R. Attaran [et al.] // *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. – 2012. – V. 6, N 1. – P. 29-32.
325. Sreenivasan V. The malignant potential of oral lichen planus-confusion galore / V. Sreenivasan // *Oral Surgery*. – 2013. – V. 115, N 3. – P. 415.
326. Stuttgen G. Lichen planus heute / G. Stuttgen // *Z. Hautkr.* – 1978. – Vol. 53, № 21. – P. 766–776.
327. Tar I. The oral lichen planus: doubts and evidence / I. Tar, I. Márton // *Fogorvosi Szemle*. – 2009. – V. 102, N 3. – P. 103-109.
328. Tao X.A., Li C.Y., Rhodus N.L. Simultaneous detection of IFN-gamma and IL-4 in lesional tissues and whole unstimulated saliva from patients with oral lichen planus // *J Oral Pathol Med*. - 2008. - Vol. 37, № 2. - P. 83 -87.
329. The effect of *Streptococcus mutans* and *Candida glabrata* on *Candida albicans* biofilms formed on different surfaces / T. Pereira-Cenci, D.M. Deng, E.A. Kraneveld, [et al.] // *Arch. Oral Biol*. – 2008. – V. 53, N 8. – P. 755-764.

330. The frequency and malignant transformation rate of oral lichen planus and leukoplakia-a retrospective study / B.R. Brzak, M. Mravak-Stipetić, I. Canjuga [et al.] // Coll Antropol. – 2012. – Sep. 36, N 3. – P. 773-777.
331. Torrente-Castells E. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases / E. Torrente-Castells // Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal. – 2010. – V. 15, N 5. – P. 685-690.
332. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus / M. Carrozzo, M. Ubaldi de Capai, E. Dametto [et al.] // J Invest Dermatol. – 2004. – N 122. – P. 87-94.
333. Umeda J.E., Demuth D.R., Ando E.S. et al. Signaling transduction analysis in gingival epithelial cells after infection with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. // Mol. Oral Microbiol. - 2012. - Vol.27(1). - P.23-33.
334. Usatine R. P., Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. – 2011. - №84 (1). – P. 53—60.
335. Vachiramon V. Bilateral Linear Lichen Planus Pigmentosus Associated with Hepatitis C Virus Infection Text. / V. Vachiramon, P. Suchonwanit, K. Thadanipon // Case Rep. Dermatol. - 2010. - Vol. 2 (3). - P. 169-172.
336. Yelizarov A.I., Zablotskaya T.Yu. Method of quantitative assessment of images with central symmetry on the example of biological fluids facies. Visnyk KDPU. – 2007. - (1, part 1). – P. 8-13.
337. Yildirim B. Prevalence of Herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus Text. / B. Yildirim, B. Sengucen, C. Demir // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. - 2011. - Vol. 16 (2). - P. 170-174.
338. Zakharova G.P., Tyrnova Ye.V., Shabalin V.V., Kliachko L.L. [Morphological study of the biological fluid of nasal polyps in patients with chronic rhinosinusitis polypous]. Rossiyskaya otorinolaringologiya. – 2006. - № 6. – P. 1-6.
339. Zeng X., Xiong C., Wang Z. et al. Genotypic profiles and virulence attributes of *Candida albicans* isolates from patients with oral lichen planus // APMIS. — 2008. - Vol. 116, №4.-P. 284-291.

340. Zhang Q.Z. Human Oral Mucosa and Gingiva: A Unique Reservoir for Mesenchymal Stem Cell / Q.Z. Zhang, A.L. Nguyen, W.H. Yu // Critical reviews in oral biology & medicine. – 2012. - P. 1011-1018.
341. Zhang Y., Lin M., Zhang S. NF-Kappa B-dependent cytokines in saliva and serum from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population // Cytokine.-2008.-Vol. 41, №2 - P. 144-149.



*ПРИЛОЖЕНИЕ № 2**Алгоритм лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая*

В рамках проведенного исследования нами был разработан алгоритм лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, который проводится поэтапно.

Этап первый. Определение показаний и противопоказаний.

Показания:

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

Противопоказания

- Злокачественные новообразования общие и местные.
- Системные заболевания крови (анемии, геморрагические диатезы, нарушения системы свертывания крови, гемобластозы и другие заболевания крови)
- Аллергические реакции на антикоагулянты (гепарин).
- Лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистые, неврологические).
- Наркотическая и алкогольная зависимость.
- Больные, принимавшие иммуномодуляторы в течение предшествующих 180 дней.
- Индивидуальная непереносимость компонентов лечебных препаратов.
- Пациенты с проявлениями КПЛ на кожных покровах.
- менструальное кровотечение;
- лихорадящие состояния, высокая температура;

- острые инфекционные, в том числе вирусные заболевания, ВИЧ-инфекция, септические состояния;

- психические расстройства;

- Сахарный диабет в стадии декомпенсации

Относительные противопоказания:

- Беременность и лактация.

- Возраст 14 лет.

Этап второй. Подготовка пациента.

1. За 1 неделю до начала лечения:

- Общий анализ крови;
- Биохимический анализ крови,
- Обследование на гепатиты В, С; ВИЧ;RW

2. За три дня до начала лечения исключить прием алкоголя и других лекарственных средств.

3. За 1 день до процедуры из рациона исключить жирную, острую, кислую пищу.

Этап третий. Местное медикаментозное лечение. За основу принята схема традиционного лечения, которая включала в себя:

1. Мотивацию пациентов к предстоящему лечению; обоснование необходимости проводимого лечения, подбор средств и методов индивидуальной гигиены полости рта;
2. Профессиональную гигиену полости рта: удаление зубного налета (ручными и ультразвуковыми способами – аппаратом mini LED (Китай)) с использованием антисептика (раствор мирамистина 0,01%) с дальнейшим полированием поверхности зубов силиконовыми головками и щеткой с пастой «Detartrin» (Septodont);
3. Коррекция функциональной окклюзии, сошлифовывание острых краев зубов;
4. Избирательное пришлифовывание зубов по методике В. А. Jankelson (1972);

5. Санацию полости рта: устранение местных раздражающих факторов, а также очагов хронической инфекции: лечение зубов, пораженных кариесом и его осложнениями;
6. Оценку состоятельности ортопедических конструкций (при необходимости – их дальнейшую перебазировку или замену), консультации с врачами-ортопедами;
7. Местное применение антисептиков: 0,01% раствор Мирамистина, в виде орошений слизистой оболочки полости рта 2 раза в день в течение 10 – 14 дней;

После местного устранения травмирующих факторов лечение эрозивно-язвенной формы КПЛ проводили по следующей схеме:

8. Аппликационное обезболивание (гель «Лидохлор»).
9. Аппликации протеолитических ферментов (0,1%-ный раствор трипсина).
10. Местное применение антисептиков: 0,01% раствор Мирамистина, в виде орошений слизистой оболочки полости рта после приема пищи и чистки зубов в течение 10 – 14 дней;
11. Аппликации лекарственной композиции Тизоля с L - аргинином на пораженную слизистую оболочку.

Первоначально место поражения необходимо высушить марлевым тампоном, далее на очаг слизистой ткани наносится слой Тизоль-геля, затем послойно необходимо вносить лекарственную композицию Тизоля с L-аргинином ("Сэндвич-техника"). Нанесение слоев осуществляется через 10-15 сек., толщина каждого лекарственного слоя составляет не более 0,01 мм. Общее количество слоев - 2-6. Слои наносятся аппликаторной кисточкой или монопучковой (сенситивной) зубной щеткой. Курс лечения - 4 раза в день в течение 2 - 14 дней по показаниям.

12. Проведение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

Этап четвертый. Подготовка тромбоцитарной аутоплазмы

Забор крови проводится из локтевой вены с использованием жгута, иглы-бабочки или периферического венозного катетера (размера 19-23 G), переходника держателя для пробирок. При этом рекомендуется использовать по возможности максимально толстую иглу (катетер) с целью минимизации повреждения клеток крови. Забор крови осуществляется в специализированные вакуумные пробирки «PlasmoliphtingTM» 9 мл (стерильные, содержащие натрия гепарин по технологии «in vivo» со специализированным тиксотропным гелем). После заполнения, пробирки устанавливаются в центрифугу, соответствующую требованиям технологии «PlasmoliphtingTM». Параметры центрифугирования в соответствии с требованиями технологии (3200 оборотов в минуту в течение 5 минут для центрифуги ЕВА 20; настольная центрифуга 80-2S – 3500 оборотов 5 минут).

Пятый этап. Собственно применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

Забор тромбоцитарной аутоплазмы из пробирки производится одноразовым шприцом. Далее полученная тромбоцитарная аутоплазма объемом $3,5 \pm 0,5$ мл с одной пробирки вводится в область эрозивно-язвенных поражений, при этом используется игла для микроинъекций 30G 0,3/13 MESORAM.

Эрозивно-язвенную область слизистой оболочки полости рта необходимо обколоть со всех четырех сторон по всему периметру, на расстояние 5 мм отступив от дефекта, в количестве 0,5 - 1 мл на 3-5 мм соответственно с каждой стороны дефекта.

Расчет необходимого для приготовления количества тромбоцитарной аутоплазмы производится исходя из количества $3,5 \pm 0,5$ мл (1 пробирка): в зависимости от диаметра и площади дефекта – в среднем 1,5 -2 мл на одну эрозию, 3 - 4 мл – на две эрозии и т.д.

Процедура проводится 1 раз в 7 дней, в течение 14 дней. Таким образом, получается, что кратность процедур равна 3: в день обращения, через 7 дней и через 14 дней от начала лечения - для максимально эффективного использования факторов тромбоцитарной аутоплазмы (увеличение сроков ремиссии). Для

ускорения репаративной регенерации в полости рта достаточно обколоть два раза: в день обращения и через неделю. Через 6 месяцев после проведения последней процедуры курс лечения необходимо повторить (в том числе, и при отсутствии клинических проявлений и обострений данной патологии в полости рта) в течение первого года заболевания. Далее инъекции тромбоцитарной аутоплазмы необходимо выполнять один раз в год.

Этап шестой. Общее лечение:

1. Иммуномодулирующая терапия: препарат «Имудон» по 8 таблеток в день в течение 10 дней, для рассасывания, при этом интервал между приемом таблеток должен быть не меньше одного часа; в течение 10 дней, через 6 месяцев курс лечения повторить.

2. Эндотелиопротектор и вазодилататор: препарат «Вазотон» одновременно с приемом пищи 3 раза в день по 2 капсулы по 180 мг либо 2 раза в день по 1 капсуле по 500 мг в течение 14 дней, через 6 месяцев курс лечения повторить.

3. Седативное средство «Тенотен» - 1–2 таблетки 2 раза в сутки, в отдельных случаях частоту приема увеличивают до 4 раз в сутки. Лечение длится от 1 до 3 месяцев. Повторный курс через 6 месяцев.

В сравнительном аспекте проанализирована клиническая эффективность применения указанного алгоритма.

За весь период применения данного алгоритма при лечении больных ЭЯФ КПЛ побочных эффектов и осложнений нами не выявлено.

Следовательно, разработанный алгоритм является эффективным, результативным и безопасным средством комплексного лечения больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой полости рта.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2640930

Способ лечения красного плоского лишая в полости рта

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Фирсова Ирина Валерьевна (RU), Македонова Юлия Алексеевна (RU), Поройский Сергей Викторович (RU)*

Заявка № 2016148780

Приоритет изобретения 12 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 12 января 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 12 декабря 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 166418

**УСТРОЙСТВО ОДНОРАЗОВОЕ ДЛЯ ВНЕСЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ПОЛОСТЬ РТА**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015157241

Приоритет полезной модели 29 декабря 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 07 ноября 2016 г.

Срок действия патента истекает 29 декабря 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 166417

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ РАЗМЕРОВ
ПОРАЖЕННОЙ ПОВЕРХНОСТИ В ПОЛОСТИ РТА

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2016117083

Приоритет полезной модели 28 апреля 2016 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 07 ноября 2016 г.

Срок действия патента истекает 28 апреля 2026 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 162527

**УСТРОЙСТВО ДЛЯ ФИКСАЦИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖИВОТНОГО ПРИ ЗАБОРЕ
БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015148169

Приоритет полезной модели **09 ноября 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации **25 мая 2016 г.**

Срок действия патента истекает **09 ноября 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев





УДОСТОВЕРЕНИЕ
на рационализаторское предложение
№ 12 Дата выдачи 07.04.17

Настоящее удостоверение выдано
Македоновой Ю.А.

ф.и.о.

На предложение, признанное рационализаторским
и принятое ВОЛГОГРАДСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ
МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ

06.04.17

Когда

к использованию под наименованием

Методика лечения пациентов с красным плоским лишаем
слизистой полости рта путем включения в комплексную
терапию инъекций тромбоцитарной аутоплазмы.

 м.п. 04.2017


Ректор



УДОСТОВЕРЕНИЕ
на рационализаторское предложение
№ 10 Дата выдачи 07.04.17

Настоящее удостоверение выдано
Македовой Ю.А.

фио

На предложение, признанное рационализаторским
и принятое ВОЛГОГРАДСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ
МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ

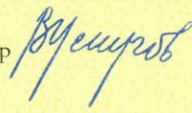
06.04.17
Когда

к использованию под наименованием

Методика применения лекарственной композиции
в качестве способа стимуляции метаболического
потенциала области эрозивных поражений
слизистой оболочки полости рта.



М.П.
4.04.2017 г.

Ректор 



УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение
№ 11 Дата выдачи 07.04.17

Настоящее удостоверение выдано
Македоновой Ю.А.

ф.и.о.

На предложение, признанное рационализаторским
и принятое ВОЛГОГРАДСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ
МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ
06.04.17

Когда

к использованию под наименованием

Комбинированный метод лечения красного
плоского лишая слизистой оболочки
полости рта.



М.П.
"4" 04 2017 г.


 Ректор



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: современные данные о возможностях и перспективах применения PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Кем предложен: заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н. Фирсовой Ириной Валерьевной, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н. Македоновой Юлией Алексеевной, профессором кафедры терапевтической стоматологии, д.м.н. Михальченко Валерием Федоровичем, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Марьмовой Еленой Борисовной, к.м.н., ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Чаплиевой Еленой Михайловной.

Источник информации: Инструктивно-методическое письмо «Возможности и перспективы PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта», разработанное на кафедре терапевтической стоматологии при участии д.м.н., доцента Фирсовой И. В., к.м.н., ассистента Македоновой Ю.А., д.м.н., профессора Михальченко В. Ф., ассистента Марьмовой Е. Б., к.м.н., ассистента Чаплиевой Е. М. и рекомендовано к печати цикловой методической комиссией стоматологического факультета ВолГМУ и Комитетом здравоохранения Волгоградской области.

Где и кем внедрено: ГАУЗ г. Камышина «Стоматологическая поликлиника № 1»

Цель внедрения: дополнить и систематизировать знания врача о возможностях и перспективах использования PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта

Ответственные за внедрение: : заведующий терапевтическим отделением структурного подразделения 1 ГАУЗ г. Камышина «Стоматологическая поликлиника №1» Егорова О.Н.

Результаты внедрения: материалы, предоставленные кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ВолГМУ, способствуют повышению качества лечения стоматологических пациентов при патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Эффективность внедрения: выявленные на кафедре терапевтической стоматологии возможности и перспективы применения PRP – терапии при лечении пациентов с заболеваниями слизистой полости рта и пародонта позволили повысить эффективность стоматологического лечения с целью скорейшего заживления соединительной ткани.

Заведующий терапевтическим отделением структурного подразделения 1
ГАУЗ г. Камышина «Стоматологическая поликлиника №1» Егорова О.Н.

Егорова



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГАУЗ «Клиническая
стоматологическая поликлиника
№10» г. Волгоград

В. П. Коноводов

20 18 г.

М.П.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: современные данные о возможностях и перспективах применения PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Кем предложен: заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н. Фирсовой Ириной Валерьевной, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н. Македоновой Юлией Алексеевной, профессором кафедры терапевтической стоматологии, д.м.н. Михальченко Валерием Федоровичем, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Марымовой Еленой Борисовной, к.м.н., ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Чаплиевой Еленой Михайловной.

Источник информации: Инструктивно-методическое письмо «Возможности и перспективы PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта», разработанное на кафедре терапевтической стоматологии при участии д.м.н., доцента Фирсовой И. В., к.м.н., ассистента Македоновой Ю.А., д.м.н., профессора Михальченко В. Ф., ассистента Марымовой Е. Б., к.м.н., ассистента Чаплиевой Е. М. и рекомендовано к печати цикловой методической комиссией стоматологического факультета ВолгГМУ и Комитетом здравоохранения Волгоградской области.

Где и кем внедрено: «Клиническая стоматологическая поликлиника №10» г. Волгограда
Министерства Здравоохранения Волгоградской области

Цель внедрения: дополнить и систематизировать знания врача о возможностях и перспективах использования PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта

Ответственные за внедрение: заведующая отделением терапевтической стоматологии ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №10» Е. В. Саяпина

Результаты внедрения: материалы, предоставленные кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ, способствуют повышению качества лечения стоматологических пациентов при патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Эффективность внедрения: выявленные на кафедре терапевтической стоматологии возможности и перспективы применения PRP – терапии при лечении пациентов с заболеваниями слизистой полости рта и пародонта позволили повысить эффективность стоматологического лечения с целью скорейшего заживления соединительной ткани.

Заведующая отделением терапевтической
Стоматологии ГАУЗ «Стоматологическая
поликлиника №10»

Е. В. Саяпина



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: современные данные о возможностях и перспективах применения PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.
Кем предложен: заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н. Фирсовой Ириной Валерьевной, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н. Македоновой Юлией Алексеевной, профессором кафедры терапевтической стоматологии, д.м.н. Михальченко Валерием Федоровичем, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Марымовой Еленой Борисовной, к.м.н., ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Чаплиевой Еленой Михайловной.

Источник информации: Инструктивно-методическое письмо «Возможности и перспективы PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта», разработанное на кафедре терапевтической стоматологии при участии д.м.н., доцента Фирсовой И. В., к.м.н., ассистента Македоновой Ю.А., д.м.н., профессора Михальченко В. Ф., ассистента Марымовой Е. Б., к.м.н., ассистента Чаплиевой Е. М. и рекомендовано к печати цикловой методической комиссией стоматологического факультета ВолгГМУ и Комитетом здравоохранения Волгоградской области.

Где и кем внедрено: Стоматологический кабинет ГБУЗ ВОКПБ №2 ОССП №1

Цель внедрения: дополнить и систематизировать знания врача о возможностях и перспективах использования PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта

Ответственные за внедрение: врач стоматолог – терапевт Саяпина Е.В.

Результаты внедрения: материалы, предоставленные кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ, способствуют повышению качества лечения стоматологических пациентов при патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Эффективность внедрения: выявленные на кафедре терапевтической стоматологии возможности и перспективы применения PRP – терапии при лечении пациентов с заболеваниями слизистой полости рта и пародонта позволили повысить эффективность стоматологического лечения с целью скорейшего заживления соединительной ткани.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: современные данные о возможностях и перспективах применения PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Кем предложен: заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, д.м.н. Фирсовой Ириной Валерьевной, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н. Македоновой Юлией Алексеевной, профессором кафедры терапевтической стоматологии, д.м.н. Михальченко Валерием Федоровичем, ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Марымовой Еленой Борисовной, к.м.н., ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Чаплиевой Еленой Михайловной.

Источник информации: Инструктивно-методическое письмо «Возможности и перспективы PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта», разработанное на кафедре терапевтической стоматологии при участии д.м.н., доцента Фирсовой И. В., к.м.н., ассистента Македоновой Ю.А., д.м.н., профессора Михальченко В. Ф., ассистента Марымовой Е. Б., к.м.н., ассистента Чаплиевой Е. М. и рекомендовано к печати цикловой методической комиссией стоматологического факультета ВолГМУ и Комитетом здравоохранения Волгоградской области.

Где и кем внедрено: клиника ООО «Магия улыбки»

Цель внедрения: дополнить и систематизировать знания врача о возможностях и перспективах использования PRP- терапии при лечении патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта

Ответственные за внедрение: врач стоматолог терапевт Терехова Т.В.

Результаты внедрения: материалы, предоставленные кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ВолГМУ, способствуют повышению качества лечения стоматологических пациентов при патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Эффективность внедрения: выявленные на кафедре терапевтической стоматологии возможности и перспективы применения PRP – терапии при лечении пациентов с заболеваниями слизистой полости рта и пародонта позволили повысить эффективность стоматологического лечения с целью скорейшего заживления соединительной ткани.

Директор клиники ООО «Магия улыбки» К.В. Лобачев