

Ю.А. Македонова^{1,2},
к.м.н., доцент кафедры терапевтической
стоматологии; с.н.с. лаборатории
моделирования патологии

И.В. Фирсова¹,
д.м.н., доцент, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии

Д.В. Михальченко¹,
д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики
стоматологических заболеваний

С.В. Поройский^{1,2},
д.м.н., доцент, проректор по учебной
работе; зав. лабораторией моделирования
патологии

¹ ВолгГМУ

² Волгоградский медицинский научный
центр

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии геронтостоматологических заболеваний

Резюме. Красный плоский лишай является распространенным заболеванием среди патологии слизистой оболочки рта. Его полиэтиологичность обуславливает разные подходы к лечению. При воспалительно-деструктивном процессе происходят многочисленные нарушения, в том числе и в микроциркуляторном русле. В данной работе методом лазерной доплеровской флоуметрии изучены микроциркуляторные нарушения ротовой полости у больных красным плоским лишаем до лечения и спустя 12 месяцев после лечения. Всем пациентам в схему комплексного лечения местно были включены аппликации тизоля с вазотомом (L-аргинином), системное лечение заключалось в назначении препарата, обладающего эндотелиопротективным свойством. Проведено изучение параметров базального кровотока и амплитудно-частотный анализ методом вейвлет-преобразования. Полученные результаты сопоставляли с показателями здоровых лиц в средней возрастной категории. Аппликации тизоля с L-аргинином увеличивают вазомоторную активность сосудов, вклад низкочастотных изменений микроциркуляции, скорость локального кровотока.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, красный плоский лишай, полость рта, микроциркуляция

Summary. Red flat lichen is a common disease among pathologies of the oral mucosa. The polyetiologic nature of this disease causes different approaches to treatment. In the inflammatory-destructive process, numerous disorders occur, including in the microcirculatory bed. In this work, the method of laser Doppler flowmetry was used to study microcirculatory disorders of the oral cavity in patients with red planus before treatment and after 12 months. All patients in the complex treatment scheme included Tisolium applications with L-arginine, the systemic treatment consisted in the appointment of a drug with an endothelioprotective property. The study of basal blood flow and amplitude-frequency analysis by the wavelet transform method. The results were compared with the indices of healthy individuals in the middle age category. Application of Tisolium applications with L-arginine drug increases the vasomotor activity of the vessels, the contribution of low-frequency flaxemias, the rate of local blood flow.

Key words: laser Doppler flowmetry, red flat lichen, oral cavity, microcirculation

В настоящее время проблема этиологии и патогенеза красного плоского лишая (КПЛ) остается до конца не изученной и актуальной, так как на фоне роста распространенности отмечаются резистентность к общепринятым методам лечения, увеличение частоты осложненных форм и атипичного их течения. Это повышает риск озлокачествления и вовлечения в патологический процесс не только кожи, но и слизистых оболочек рта (СОР), желудочно-кишечного и мочеполового трактов [5, 10].

В последнее время в стоматологической практике все больше внимания уделяют исследованиям капиллярного кровотока в ротовой полости, так как роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе

воспалительно-деструктивных заболеваний СОР и ее производных достаточно высока [7]. Индивидуально-типологические характеристики капиллярного кровотока, как генетически обусловленного фактора, вероятнее всего провоцируют возникновение поражений тканей СОР или же обуславливают их специфику у ряда больных. Это весомый аргумент в пользу проведения тщательного обследования местного состояния микроциркуляции и/или ее нарушений в тканях полости рта.

Микроциркуляторная система — одна из тех важных систем, в которой различные болезни проявляются на начальных этапах развития [1, 2]. Может определяться причинно-следственная связь между нарушением

капиллярного кровотока и первичным развитием многих патологических состояний, определяя дальнейший исход заболеваний, а не являясь лишь их следствием [2]. Огромное количество старческих заболеваний напрямую коррелирует с теми или иными нарушениями базального кровотока и вклада активных и пассивных факторов, обеспечивающих внутрисосудистые колебания [8].

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. Структурные изменения микрососудов отмечаются в условиях значительных функциональных нагрузок и при патологических нарушениях в организме [3].

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 и высокой квалификации [3, 11].

В литературе имеются ссылки на исследования, посвященные вопросам микроциркуляции в СОР [4]. Работы по изучению микрососудов в полости рта можно разделить на исследования микроциркуляции СОР 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 СОР выступает как доступная область для исследования системных нарушений микроциркуляции организма в целом [9].

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 [оксид азота (II), монооксид азота] в организме и тем самым восстановит питание СОР [6]. Так как при КПЛ СОР 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.

Цель исследования: оценить функциональное состояние системы микроциркуляции СОР у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ и сравнить с показателями здоровых людей, а также в динамике лечения пациентов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ЛДФ пациентам в возрастной категории 45–59 лет проводили в стоматологическом кресле, в положении сидя. Кровоток в СОР измеряли отечественным прибором ЛАКК-ОП — лазерным анализатором капиллярного кровотока, серийно изготавливаемым НПП «ЛАЗМА». На выходе прибора регистрировали следующие показатели амплитуд сигнала:

- средний поток перфузии крови M в интервале времени регистрации в перфузионных единицах (пф. ед.);
- параметр σ или флукс (flux) — среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего значения потока крови, характеризующий величину изменчивости микроциркуляции во времени (пф. ед.);
- интегральный показатель вариаций Kv данного процесса (%), расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции.

Методом вейвлет-преобразования проводили амплитудно-частотный анализ показателей у здоровых людей (контрольная группа) и в группе сравнения.

Больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ лечили аппликациями лекарственной композиции тизоля с L-аргинином, а системная терапия заключалась в назначении следующих препаратов:

- иммуномодулятор «Имудон» по 8 таблеток для рассасывания в день в течение 10 дней, при этом интервал между приемом таблеток должен быть не меньше одного часа;
- вазодилатор 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.

Функциональное исследование микроциркуляции проводили в группе здоровых лиц (контрольной) из 20 человек и у 30 больных эрозивно-язвенной формой КПЛ до начала лечения и через 12 месяцев после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании данных ЛДФ установлено, что у больных КПЛ параметры базального кровотока и амплитудно-частотный спектр отличались от здоровых людей (табл. 1). При расчете средних значений изменения перфузий (M , σ и Kv) получена достоверная разница по отношению к контрольной группе. Так, параметр M в области эрозий и язв и на симметричной стороне был достоверно ($p < 0,05$) в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. Флукс же оказался в 2,8 раза меньше, чем в контрольной группе, в патологическом участке и в 2,5 раза — на симметричной стороне. Коэффициент вариации в контрольной группе оказался в 4,2 раза больше, чем у пациентов в области эрозивно-язвенных поражений, и в 3,5 раза выше, чем у пациентов в симметричной области.

Таблица 1. Параметры базального кровотока

Группа	M, п.ф. ед.	σ , п.ф. ед.	Kv,%
Контроль	22,81±0,51	5,24±0,34	23,0±0,1
Больные (патология)	31,68±0,55	1,87±0,03	5,5±0,2
Больные (симметрия)	31,37±0,10	2,06±0,04	6,6±0,1

Примечание. У больных КПЛ показатели достоверно ($p<0,05$) отличаются от контроля.

Таблица 2. Динамика изменения скорости локального кровотока в сосудах микроциркуляторного русла СОР через 1 год от начала лечения

Группа	M, п.ф. ед.	σ , п.ф. ед.	Kv,%
Контроль	22,81±0,51	5,24±0,34*	23,0±0,1*
Больные (патология)	19,33±1,44	3,22±0,32*	15,5±0,5*
Больные (симметрия)	21,78±1,09	4,23±0,04*	21,3±1,2

* Различия от контрольной группы достоверны ($p<0,05$).

Усредненное распределение амплитуд ритмов кровотока, выполненное с помощью оценки амплитудно-частотного спектра, у здоровых лиц выявило, что в данной группе преобладают низкочастотные колебания. Доминирующим является вазомоторный ритм: VLF-колебания — 25%, LFн — 21%; LFм — 39%; HF — 12%; CF — 3%. Анализ амплитудно-частотного спектра у больных КПЛ в симметричных точках СОР и в очаге поражения показал невысокую степень асимметрии, статистический анализ данных ЛДФ 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 LFн-колебаний составила 17%; LFм — 18%, VLF — 26,5%; HF и CF — 17,5 и 21% соответственно. Таким образом, у больных КПЛ отмечается снижение вазомоторного механизма (снижение эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний), вазоконстрикция сосудов (снижение параметров базального кровотока). Следует отметить, что в микроциркуляторном русле частотный диапазон секреторной активности эндотелия и синтеза NO совпадают, что характеризует наличие функциональной связи между данными синтеза оксида азота и флуксуциями (частотными ритмами регуляции кровотока) эндотелиального генеза и свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции.

В группе здоровых лиц преобладал активный фактор, который контролирует состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное

русло. Вклад пассивного фактора — амплитуды дыхательной и пульсовой волны — был минимальный. У больных КПЛ, наоборот, вклад флуксуций дыхательного и сердечного ритмов превалирует относительно миогенных, эндотелиальных 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.

Через 12 месяцев на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, характеризующаяся микроциркуляторными изменениями в полости рта. Так, вазомоторная активность микрососудов достоверно изменилась относительно показателя до лечения и практически приблизилась к значениям контрольной группы (табл. 2).

Характер изменения величины среднего потока крови, параметр M, характеризующий повышение или снижение перфузии, без уровня флукса оценить однозначно не представляется возможным. Уровень флукса достоверно увеличился на 58,1% спустя 12 месяцев наблюдения относительно показателя до лечения, однако среднеквадратичное отклонение в патологической области было на 62,7 и на 23,9% на стороне симметрии меньше относительно контрольной группы. В симметричной области отмечено высокое значение вазомоторной активности сосудов, коэффициент вариации достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе здоровых людей. В области эрозивно-язвенных поражений также отмечено достоверное увеличение вазомоторной активности сосудов в 2,8 раза относительно первоначального значения.

Спустя 12 месяцев анализ амплитудно-частотного спектра методом вейвлет-преобразования выявил, что амплитуды колебаний преобладают в эндотелиальном диапазоне (табл. 3).

Перераспределение регуляций тонуса микрососудов СОР, в частности усиление эндотелиальной активности, происходило на фоне уменьшения колебаний пассивного фактора. Установлено, что вклад амплитуды колебаний пульсовой и дыхательной волны достоверно уменьшился, составив 12 и 10% соответственно. При этом увеличивался вклад низкочастотных флуксуций, вероятно, на фоне приема вазотона, который является мощным вазодилататором и эндотелиопротектором, обеспечивающий материал для синтеза NO эндотелиоцитами. Местное применение тизола с L-аргинином также увеличивало вазомоторную активность сосудов, вклад низкочастотных флуксуций и скорость кровотока.

Увеличение регуляций активных факторов контроля микроциркуляторной системы происходило на фоне снижения амплитуды аperiodических флуксуций.

Спектральный анализ ритмических составляющих кровотока установил, что при патологии и на симметричной стороне нарушается

Таблица 3. Соотношение частот к амплитуде колебаний

Диапазон частот	VLF	LFн	LFм	HF	CF
A	1,175±0,020	1,735±0,040	0,760±0,010	0,685±0,069	0,590±0,040
F	0,019±0,000	0,028±0,001	0,139±0,007	0,335±0,020	1,005±0,020
A/3q	17,124±0,020	13,600±0,200	6,033±0,160	5,570±0,600	4,590±0,300
A/M	10,95±0,66	8,90±0,64	3,67±0,12	2,89±0,17	3,28±0,36

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. У больных эрозивно-язвенной формой КПЛ по данным ЛДФ отмечается снижение вазомоторной активности сосудов и скорости кровотока, вазоконстрикция сосудов, достоверное уменьшение амплитуд низкочастотных колебаний, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции в полости рта. Расстройства микроциркуляции достаточно однообразны как в очаге поражения, так и на симметричной патологически неизменной стороне. Отмечается локальный спазм артериоларных сосудов, гипоксия 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 вазоспастической форме. Показатель микроциркуляции выше нормы, флукс снижен, амплитуда вазомоторных волн снижена, а амплитуда дыхательной и особенно пульсовой волны значительно повышена, K_v ниже нормы. Монотонный тип ЛДФ-грамм с высокой перфузией (гиперемический) отличается высоким показателем перфузии и монотонными колебаниями тканевого кровотока, обусловленными низкими показателями флукса и K_v . При этом значительный вклад дыхательных и пульсовых компонентов, наряду со сниженным тонусом вазомоторных колебаний, свидетельствует об относительном ослаблении симпатических влияний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 флуксуций выражены тем больше, чем глубже расстройства кровотока и микроциркуляции. Значит, по мере снижения вклада вазомоторных в активную модуляцию микроциркуляторной гемодинамики возрастает компенсаторная роль других регуляторных механизмов. При воспалении СОР достаточно рано наступают сосудистые нарушения микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении венозного застоя, снижении обменных процессов, уменьшении вазомоторной активности сосудов, снижении скорости локального кровотока.

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

Особо следует отметить, что при КПЛ наблюдаются обратимые изменения гемодинамики, что соответствует компенсированным нарушениям, т.е. при раннем выявлении данной патологии и раннем начале лечения структурные и гемодинамические расстройства можно нивелировать и приблизить к показателям здоровых людей данной возрастной группы. Таким образом, данные ЛДФ-метрии у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ позволяют скорректировать существующие схемы патогенетической и симптоматической терапии, отражая тяжесть клинических проявлений СОР у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. — *Казанский медицинский журнал*. — 2014; 1 (95): 63—9.
2. Козлов В.И., Азизов Г.А., Ибрагим Р.Х. и др. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека. — *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. — 2005; 1: 77—8.
3. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация. — *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. — 2007; 1: 75—6.
4. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей. — М., 2001. — 22 с.
5. Лукиных Л.М., Тунова Н.В. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. — *Мазстро стоматологии*. — 2009; 4: 79—81.
6. Максимовская Л.Н., Джамалдинова Т.Д., Соколова М.А. Состояние системы микроциркуляции тканей десны у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне различных стадий ГЭРБ. — *Стоматология для всех*. — 2011; 1: 14—7.
7. Сабанцева Е.Г. Патофизиологическая характеристика расстройств микроциркуляции при

воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта. — *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. — 2006; 1: 30—6.

8. Северина Т.В. Изменение состояния капиллярного кровотока слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. — *Кубанский научный медицинский журнал*. — 2009; 1: 112—5.

9. Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Temkin E.S. et al. Justification of the Effectiveness of Plasmolifting™ Procedure in Treatment of Patients with Erosive and Ulcerative Lesions of the Oral Cavity. — *Research Journal of Medical Sciences*. — 2016; 10 (3): 64—6. doi: 10.3923/rjmsci.2016.64.68

10. Choi C.M., Bennett R.G. Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow. — *Dermatol Surg*. — 2003; 29 (3): 272—80.

11. Firsova I.V., Makedonova Iu.A., Mikhailchenko D.V. et al. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy. — *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. — 2015; 6 (6): 1711—6.