На правах рукописи

ЖИЛОКОВ ЗАУР ГИДОВИЧ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОАЛЬВЕОЛЯРНОГО АППАРАТА ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ессентуки, 2024

Работа выполнена на кафедре физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:
Куликова Наталья Геннадьевна доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиотерапии ФНМО медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России.

Официальные оппоненты:

Корчажкина Наталья Борисовна доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-образовательной работе и реабилитации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования,

Гильмутдинова Лира Талгатовна доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится _____2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России по адресу г. Пятигорск, проспект Кирова, 30 и на сайте http//www.skfmba.ru.

Автореферат разослан «____»_____2024 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 999.237.02,

кандидат медицинских наук, доцент Е.Н. Чалая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из актуальных проблем восстановительной медицины является разработка перспективных методов ранней реабилитации, позволяющей усилить регенераторно-репаративные процессы в травмированных тканях, что крайне важно для оперированных пациентов [Грудянов А.И. и соавт., 2010-2018; Корчажкина Н.Б., 2022]. По современным данным в 13,5-30,0% случаев после различных стоматологических операций, в том числе, имплантационных, развиваются воспалительные осложнения [Hågensli N., Stenvik A., Espeland L., 2014]. Важно отметить, что все оперативные вмешательства нарушают целостность тканей организма, формируют постхирургический стресс-ответ, включающий нейроэндокринные, сосудистые, дисметаболические, геморегуляционные расстройства, которые не всегда эффективно корригируются лекарственными препаратами [Bullen R.N., Kook Y., Kim K., Park J.H., 2021]. Следует отметить, что микрососуды, вовлекаясь в постстрессовый механизм послеоперационного периода, требуют особенно мягкой коррекции. Задачи ранней послеоперационной реабилитации стоматологических пациентов: профилактирование воспалительных осложнений и затяжного репаративного периода, связанных с эндотелиально-микроциркуляторными, лимфодренажно-транспортными сдвигами и тканевой гипоксией [Hågensli N., Stenvik A., Espeland L., 2014; Bullen R.N., Kook Y., Kim K., Park J.H., 2021]. Развивающаяся в результате послеоперационного стресса тканевая гипоксия клеток [Парфенова С.В. и соавт., 2017-2019; Wagner A.M., Oschatz E., et al., 2022] усугубляется эндотелиальным дисбалансом, меняя геморегуляторные реакции, вызывая физиологические сдвиги между структурными показателями васкулоэндотелиального фактора [Karabut M.M., Kiseleva E.B., Feldchtein F.I., Altshuler G.B., 2018]. При этом доказана целесообразность применения методов физиотерапии в раннем послеоперационном периоде [Баграмов Р. И., Александров М. Т., Сергеев Ю. Ю., 2020; Allen E.P., Gladkova N.D., Fomina Y.V., 2019; Куликова Н.Г., 2022-2023]. Ранее низкоинтенсивное лазерное излучение применяли в период поздней реабилитации, когда вставал вопрос о лечении верифицированных после операции воспалительных осложнений, однако с целью применения его непосредственно на завершающем этапе операции для повышения клинической эффективности, вопрос никем не поднимался, что усиливает значимость проблемы. С другой стороны, нет систематизированных данных по опыту применения в стоматологии комбинирования лазерного излучения с модулированием разных длин волн, что направленно или опосредованно будет воздействовать через физиологические системы на предикторы

воспалительных осложнений. Важно отметить, что изучение физиологических реакций, в том числе эндотелиальных, на лазерные модуляции разной длины волны в условиях послеоперационного стресса у оперированных ортогнатических пациентов, несомненно, ориентированы на устранение мишеней-провокантов воспалительных осложнений. Следует отметить важность акцента именно на сосудисто-эндотелиальные реакции при воздействии низкоэнергетического лазерного излучения [Hågensli N., Stenvik A., Espeland L., 2014-2018], поскольку он обеспечивает высокую безопасность и эффективность в силу специфических биофизиологических и биомодулирующих эффектов [Зеленский В. А., Куликова Н. Г, Оверченко А. Б., 2010-2019; Москвин С.В., 2018-2022].

Степень разработанности проблемы

Акцент на послеоперационную эндотелиальную дисфункцию обусловлен важностью устранения высоких рисков послеоперационных воспалительных осложнений, на которые ранее обращали внимание многие специалисты [Демина К. Ю., Гришилова Е. Н., Бражникова А. Н., 2014; Москвин С.В., 2020; Karabut M.M. et al., 2018, Гаража С.Н., 2018].

Гипотеза исследования

Выдвинута гипотеза о том, что низкоинтенсивное лазерное излучение в комбинированном исполнении с модуляцией разной длины волны (красный спектр длиной волны 635 нм и инфракрасный спектр 904 нм) суммационно воздействуют на патогенетические мишени воспалительных осложнений послеоперационного периода, протектирующихся эндотелиальной дисфункцией.

Цель исследования

Оценить эффективность влияния на эндотелиальную дисфункцию комбинированной методики лазерного излучения с модуляцией излучения разной длины волны у оперированных ортогнатических пациентов для профилактики воспалительных осложнений послеоперационного периода.

Задачи исследования

1. По данным адаптометрических шкал, стоматологических индексов, лабораторно-функциональных показателей оценить клинико-стоматологический статус и эндотелиальное функционирование у ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде.
2. Разработать и научно обосновать комбинированный метод, включающий инфракрасное лазерное излучение (904 нм) и красный спектр лазерного излучения (635 нм) с целью снижения воспалительных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией у оперированных ортогнатических пациентов.

3. Провести сравнительный анализ между влиянием инфракрасного лазерного излучения (904 нм), красного спектра лазерного излучения (635 нм) и разработанного метода комбинированного лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) на клинические оценочные показатели, стоматологические индексы и воспалительные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов.

4. Дать оценку преимуществ курсового воздействия комбинированным лазерным излучением разной длины волны (904 нм и 635 нм) в отношении эндотелиального функционирования по уровням VEGF-A1 и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2) по сравнению с инфракрасным лазерным излучением (904 нм) и красным спектром лазерного излучения (635 нм).

5. Представить сравнительные данные отдаленных результатов (6 месяц) влияния комбинированного лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), инфракрасного лазерного излучения (904 нм), красного спектра лазерного излучения (635 нм) на клинико-стоматологический статус и эндотелиальное функционирование у оперированных ортогнатических пациентов.

Научная новизна исследования

Проведена оценка характера эндотелиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, которая свидетельствует о крайне низких значениях плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов с установленной закономерностью эндотелиального функционирования в виде сдвигов в физиологическом соотношении между уровнем плазменного фактора VEGF-A и его рецепторами, при прогрессирующем снижении уровней VEGF-A, sVEGF-A/ R1 и sVEGF-A/ R2 в плазме крови, что усугубляется высоким уровнем их сдвигов от физиологических значений.

Выявленные в ходе исследования единичные воспалительные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов (флегмона, абсцесс, острый травматический или частичный пульпит), получивших модулированный спектр лазерного излучения разной длины волны, в 5 раз ниже, чем аналогичные показатели у пациентов без лазерной терапии, получивших фармакологическое лечение, что отражает степень их вовлеченности в эндотелиальное функционирование. Последнее подтверждается корреляцией между болью в ране, индексом (PBI) по Мюхлеман и индексом Пурсело (RI-PARMA) у оперированных ортогнатических пациентов, более выраженных у пациентов без лазерной терапии и отсутствием этой связи у пациентов, получивших лазерное излучение, что позволяет резюмировать о высокой вероятности сигнального значения исходных стоматологических индексов и стоматологического статуса в формировании ранних воспалительных осложнений послеоперационного периода ($r = -0{,}574$; $p < 0{,}01$). Математический анализ

позволил установить отрицательные корреляции между эндотелиальными показателями и болью в ране у оперированных ортогнатических пациентов: между уровнем плазменного сосудистого фактора VEGF-A и болью в ране ($r = - 0,574$, $p <0,05$), которые нивелировались комбинированной ЛТ (с $r = - 0,574$ до $r = - 0,228$ ($p <0,05$). У пациентов после стандартной терапии уровни VEGF-A длительное время оставались пониженными, несмотря на инактивацию боли в ране. Было установлено, что после лазерной терапии разной длины волны нивелировалась корреляция между индексным показателем рецептора фактора роста sVEGF-A/R2 и болью в ране по системе ВАШ: с $r = -0,319$ ($p <0,05$) до - $r = -0,274$ ($p <0,01$), между уровнем в плазме крови sVEGF-A/R1 и болью в ране: с $r = -0,43$ ($p <0,01$) до $r = -0,016$ ($p <0,05$), что отсутствовало после лазерного воздействия одной длиной волны и в группе со стандартной терапией.

Выявлено, что улучшение уровневых показателей рецепторов плазменного фактора после комбинированной лазерной терапии способствовало восстановлению физиологического соотношения между его рецепторами: sVEGF-A/R1: с 0,57 [0,5; 0,64] усл.ед. до 1,5 [1,45; 1,55] усл.ед. ($p <0,001$) и sVEGF-A/R2: с 0,005 [0,0048; 0,0052] усл.ед. до 0,019 [0,015; 0,023] усл.ед. ($p <0,01$), что отсутствовало после лазерного воздействия одной длиной волны и в группе со стандартной терапией.

Комбинированная лазерная терапия разной длины волны (904 нм и 636 нм) основана на устранении эндотелиальной дисфункции, для которой характерно отклонение от физиологической нормы уровней васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования установлено, что у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде стоматологический статус характеризуется значительными сдвигами со стороны стоматологических индексов (кровоточивости, воспаления, резистентности сосудов и гигиены), коррелирующих с эндотелиальным функционированием. Результаты исследования расширяют теоретические знания о влиянии лазерного излучения в диапазоне 635 нм и 904 нм в виде монофакторов и при комбинированном воздействии у оперированных ортогнатических пациенток.

Впервые научно обосновано, что комбинирование лазерного излучения разной длины волны (635 нм и 904 нм) профилактирует воспалительные осложнения послеоперационного периода, нивелирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции, связанной с послеоперационным стрессом, что подтверждается уменьшением коллатерального отека и послеоперационной боли по системе ВАШ в ране, повышением регенераторных резервов. Можно констатировать факт снижения боли в ране и более

высокий регенеративный потенциал обеспечиваются на более эффективной коррекцией эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов, получивших в раннем послеоперационном периоде лазерный спектр электромагнитного излучения в виде комбинации разной длины волны (904 нм и 635 нм), что важно в практическом их применении у оперированных ортогнатических пациентов.

Методология и методы исследования

Методология исследования, представленная в диссертации, основывается на клиническом подходе к анализу оперированных ортогнатических пациентов и сформирована на основе последних достижений отечественных и зарубежных авторов, отражающих особенности эндотелиальной дисфункции и воспалительных послеоперационных осложнений у данной категории пациентов. В работе учитываются современные диагностические и физиотерапевтические подходы у оперированных ортогнатических пациентов для профилактики воспалительных осложнений послеоперационного периода. Диссертационная работа является открытым рандомизированным контролируемым исследованием с оценкой непосредственных результатов курсового лечения и в отдаленном периоде наблюдения (6 месяц) в параллельных группах сравнения. Проведенное исследование направлено на достижение клинической эффективности у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

В работе использовали комплекс необходимых методов согласно разработанному дизайну, включающий сбор анамнеза, жалоб, лабораторные, лучевые методы диагностики и контроля, расчет стоматологических индексов, оценку стоматологического статуса до/после операции, курсового лечения и через 6 месяцев наблюдения. Проведено статистический анализ данных, детально определивших достоверность клинической эффективности разработанной методики. Предварительно получали согласие пациента на участие в исследовании. Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры физиотерапии ФНМО МИ РУДН по теме: «Современные немедикаментозные технологии лечения и реабилитации взрослых со стоматологической патологией» согласно плану НИР РУДН (регистрационный номер № 1082425099).

Основные положения, выносимые на защиту

1. В раннем послеоперационном периоде у оперированных ортогнатических пациентов отмечен высокий уровень сдвигов со стороны стоматологического статуса и стоматологических индексов, которые усугубляются формированием эндотелиальной

дисфункции, проявляющейся низким уровнем васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и нарушением физиологического соотношения между его рецепторами (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) в плазе крови.

2. Эндотелиальная дисфункция и воспалительные послеоперационные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов взаимосвязаны патогенетическими звеньями формирования и избирательной чувствительностью к лазерному излучению разной длины волны (КрЛТ - λ=635 нм, НИЛИ - λ=904 нм), что подтверждается непосредственными результатами курсового лечения и отдаленным периодом наблюдения (6 месяц).

3. Освечивание зоны раны лазерным излучением красного (635 нм) или инфракрасного спектра (904 нм) в виде моновоздействий в раннем послеоперационном периоде не обеспечивает достоверного нивелирования эндотелиальной дисфункции и не снижает риски воспалительных послеоперационных осложнений, как отмечено после комбинированной методики лазерного излучения разной длины волны у оперированных ортогнатических пациентов.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют п.4 паспорта специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия в части разработки и внедрения здоровьесберегающих технологий с использованием средств немедикаментозной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов достигнута за счет репрезентативного объема выборки исследованных и пролеченных пациентов, обеспечена представительностью выборки, количественным и качественным анализом достаточного первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки полученных материалов. Результаты исследования отвечают современным представлениям о данной проблеме и могут быть применены для лечебно-диагностических целей.

Апробация диссертации и внедрение результатов в практику

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры физиотерапии ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов» (РУДН) им. П. Лумумбы Министерства образования и науки Российской Федерации, сотрудников клинического и стоматологического центра «Видентис» (г. Москва, 2024 г.). Результаты диссертационной работы были представлены на Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-

курортное лечение» (Москва, 2021, 2022); Международном конгрессе «Современные технологии реабилитации» (Осло, Норвегия, 2021); Международной научно-практической конференции «Образовательная неделя. Наука. Практика». Секция: «Современные аспекты физиотерапии и реабилитация больных с коморбидной патологией*» (РУДН)* (Москва, 2022, 2023, 2024). Результаты проведенных исследований внедрены в работу стоматологических отделений ЛПУ Московской области: стоматологический медицинский центр «Видентис» (Москва), стоматологический центр «Виэстетик» (Москва), стомато-хирургическое отделение центра «Династия» (Москва), в учебный процесс кафедры физиотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ полученных результатов по проблеме настоящего исследования, разработал дизайн исследования, на всех этапах исследования работал как хирург-стоматолог, врач-физиотерапевт и научный сотрудник. Самостоятельно выполнил лазерную терапию у оперированных пациентов. Автор лично провел статистический анализ полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил публикации и презентации. В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия автора составляет не менее 90%.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, входящих в категорию К1, 4 статьи – в категорию К2, 2 статьи – в категорию К3 Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Оформлен Патент на изобретение №2777690 от 01.10.2021г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4-х глав с описанием результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты иллюстрированы 17 таблицами, 22 рисунками. Библиографический указатель включает 313 источников: из них 126 – отечественных, 187 - зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации и основано на результатах наблюдения 121 оперированного ортогнатического пациента: 59 мужчин (48,7%) и 62

женщины (51,3%). Оперативное имплантационное ортогнатическое лечение проведено в условиях клинического стоматологического центра «Видентис» (Москва) с последующим наблюдением за пациентами в палате дневного стационара и в амбулаторных условиях, когда проводилась курсовая лазерная терапия. Перед оперативным вмешательством всем пациентам рекомендовали полоскание полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата в течение одной минуты. После операции всем пациентам проводили медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартом оказания медицинской помощи для оперированных ортогнатических пациентов (приказ Минздравсоцразвития России от 30.05.2006г. № 433 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с ортогнатической хирургической патологией»; Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения) по ведению оперированных стоматологических больных, 2014).

Медианный возраст пациентов 36,9 [36; 39,7] лет ($p < 0,05$). *Критерии включения*: пациенты 20-50 лет, оперированные по поводу ортогнатической патологии, подписавшие информированное согласие. *Критерии невключения*: младше 20 лет, старше 50 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, непереносимость лазерного излучения. *Критерии исключения*: пациенты, не соблюдающие протокол лечения, беременные. Дизайн исследования представлен на рисунке (Рисунок 1).

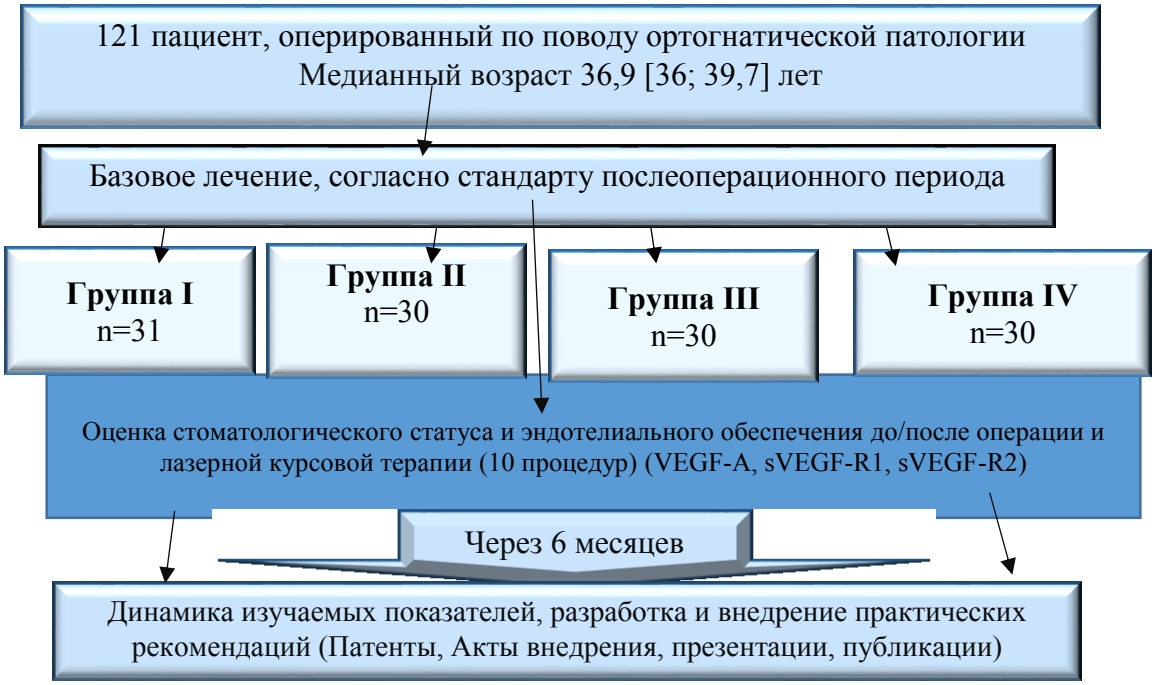


Рисунок 1 – Дизайн изучения влияния лазерной терапии разной длины волны на стоматологический статус и эндотелиальное функционирование оперированных ортогнатических пациентов

Распределение пациентов в группах с учетом характера операции (Таблица 1)

Таблица 1 – Распределение пациентов в группах с учетом характера операции (абс.ч., % к числу в группе)

Группа	Класс ортогнатической патологии по МКБ				
	К 04.5	К 06.0	К 00.0	К 05.3	К 04.5
	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %
I-я (31)	6/19,4	6/19,4	6/19,4	7/22,4	6/19,4
II-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	6/20,0	7/23,3
III-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	6/20,0	7/23,3
IV-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	7/23,3	6/20,0

Клинико-функциональную оценку боли после операции по системе ВАШ, коллатерального отека раны, стоматологических индексов (индекс резистентности и реактивности сосудов Пурсело (PARMA), индекс кровоточивости по Мюхлеман (PBI), индекс гигиены (ИГ) проводили до/после лазерного воздействия и через 6 месяцев. Лабораторно-инструментальные исследования, компьютерная томография (КТ), ортопантограмма выполнены на аппарате «Philips» (Нидерланды); стандартным набором твердофазного иммуноферментного анализа с целью изучения показателей сыворотки крови (VEGF-A, VEGF-A/R1; VEGF-A/R2) до/после курсового лазерного воздействия.

Оценку послеоперационной боли в ране осуществляли по данным субъективных болевых ощущений пациента с учетом оценочной вербальной рейтинговой шкалы боли по системе ВАШ (Verbal Rating Scale, VRS)После операции и на фоне стандартного фармакологического лечения у 16,5% стоматологических пациентов регистрировали воспалительные осложнения (флегмона – 4,1%, абсцесс – 49%, острый травматический или частичный пульпит – 7,4%), уровень которых в группе, где применяли комбинированный спектр лазерной терапии разной длины волны, был существенно ниже, чем в группах сравнения.

Оценка пациентов по возрасту, полу и характеру воспалительных осложнений в группах сравнения представлена в таблице (Таблица 2).

Интенсивность боли по шкале ВАШ оценивали после операции на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки по 5 -балльной системе в течение всего периода проведения лазерной терапии на фоне стандартной лекарственной терапии: 0 – боль отсутствует; 1 - слабо выраженная боль; 2 - боль средней интенсивности; 3- выраженная боль, 4 - сильно выраженная боль, 5 – нестерпимая боль.

Таблица 2 – Возрастно-половая характеристика ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде

Параметры контроля		Исследуемые ортогнатические пациенты (n=121)			
		Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
Возраст, лет		36,9 [36,0; 39,7]	36,7 [36,0; 37,7]	36,8 [36,0; 37,8]	36,6 [36,0; 37,6]
Пол	Мужчины	15 (12,3%)	15 (12,3%)	15 (12,3%)	14 (11,5%)
	Женщины	16 (13,2%)	15 (12,3%)	15 (12,3%)	16 (13,2 %)
Воспалительные осложнения после лечения и ЛТ абс.ч. (%)	флегмона	0	0	0	1 (0,8)
	абсцесс	0	0	0	1 (0,8)
	острый травматический или частичный пульпит	0	0	0	1 (0,8)

Примечание: возраст пациентов и распределение по полу представлены в виде Me [Q_1; Q3], абс.ч. и %.

Базовая терапия включала анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства, влияющие на свертываемость крови, в том числе гемодиализат депротеинизированный в виде адгезивной пасты для полости рта (3-5 раз в сутки на пораженные участки), витаминно-минеральные комплексы в виде аппликации на пораженные участки масляным раствором ретинола (витамин А) – 2-3 раза в день по 10-15 минут, санацию полости рта (полоскание и/или ванночки с отварами коры дуба, цветков ромашки, шалфея 3-4 раза в день; аппликации на пораженные участки маслом облепихи – 2-3 раза в день по 10-15 минут и воспалительных осложнениях (амоксиклав 0,625 мг 2 раза в сутки; кларитин по 10 мг/сутки на ночь; кеторолак 10 мг по 1 таблетке при болях), для предотвращения развития коллатерального отека (местное наложение холода на 15-20 минут через каждые 1,5 -2 часа после операции).

Лазерную терапию проводили на аппарате «Матрикс» (Россия), генерирующего низкоинтенсивного красное (l=635 нм) и инфракрасное (l=904 нм) лазерное излучение (класс 1-М лазерной опасности, ГОСТ Р МЭК 60825-1-2009), согласно разработанному протоколу с использованием излучателей: для полостного воздействия - С1 (коэффициент пропускания - 0,6 нм) и для наружно-накожного проведения лазерной терапии (С3 - коэффициент пропускания - 0,45 нм.). Курс лечения - 10 процедур, ежедневно или ч/з день. Распределение пациентов в группы сравнения представлено в таблице (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов с учетом методик лазерной терапии

Группы пациентов	Метод лечения, параметры
Группа I (n=31)	Базовая терапия и комбинированный метод ЛТ, включающий лазерное излучение разной длины волны (635 нм и 904 нм). ЛТ (635 н) проводили непосредственно на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции лабильно, в сканирующей методике, 1,5 минуты (мощность 5 Вт), затем выполняли импульсную лазерную терапию (ИКЛТ) длиной волны 904 нм (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) накожно в проекционных зонах операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, в стабильной методике (1,5 минуты) с временным диапазоном между подачей НИЛИ красной и инфракрасной длины волны не выше 100 с (1,5 минут)
Группа II (n=30)	Базовая терапия и лазерное излучение одной длины волны 904 нм выполняли в импульсном режиме (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) накожно в проекционных зонах операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, в стабильной методике (1,5 минуты)
Группа III (n=30)	Базовая терапия и лазерное излучение одной длины волны 635 нм проводили непосредственно на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции, лабильно, в сканирующей методике, 1,5 минуты (мощность 5 Вт)
Группа IV (n=30)	Базовая медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями без лазерной терапии

Выраженность коллатерального отёка проводили по 5-балльной шкале оценки отека, который соответствовал визуальным показателям на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства. При оценке гематомы в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-х балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии. При оценке гиперемии в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии: 0 – гиперемия отсутствует; 1 - слабо выраженная; 3 - сильно выраженная гиперемия. При оценке кровоточивости в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии: 0 – отсутствие; 1 – несущественная в первые два дня; 3 - сильно выраженная кровоточивость на протяжении первой недели. Оценку лабораторных показателей проводили на 1-й, 10-й дни после операции и курсовой лазерной терапии и спустя 6 месяцев отдаленного периода. Для этого у всех пациентов проводили забор крови из кубитальной вены для исследования уровней плазменного фактора (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2) иммуноферментным твердофазным (ИФА)

методом с использованием стандартных наборов реактивов (фирма «BiomedicaGruppe», Австрия; Elisakit, MAA945Hu22, Сертификат - ISO13485:2016 / ISO9001:2015).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ SPSS (версия PASW Statistics, 2018) для проверки данных исходного статуса пациентов в каждой группе и сравнения их с заданными контролируемыми параметрами отдаленного (6 месяцев) периода наблюдения. Для повышения объективности описательной статистики все показатели были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q_1, Q_3]). Достоверность различий при сравнении признаков в разных группах оценивали путем применения непараметрических (критериев Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, критерия χ^2) и параметрических (критерия Стьюдента, U-Манна) методов и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, получивших, согласно протоколу, комбинированную лазерную терапию разной длины волны (904 нм и 635 нм), отмечали достоверно более значимый регресс клинических жалоб и положительную динамику со стороны индексных стоматологических показателей, чем у пациентов после лазерных воздействий одной длины волны (904 нм или 635 нм), что отражено в табличном материале (Таблица 4).

Таблица 4 – Эффективность лазерной терапии в отношении индекса гигиены (ИГ) у оперированных ортогнатических пациентов (баллы)

ИГ	Группы ортогнатических пациентов (n=121)			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
до ЛТ	2,51[1,87; 3,33]	2,49[1,89;3,09] °°°	2,6[2,0;3,2]°°°	2,45[1,94;2,96]°°°
1-й день ЛТ	1,7[1,5;1,9] °°	2,03[1,9;3,16] °°°	2,03[1,94;3,03] °°°	2,3[1,87;2,78] °°°
10-й день ЛТ	0,36[0,27;0,46] ***###•••	1,3[1,1;1,56] **##•°°	1,89[1,8;2,18] *#°°	1,99[1,88;2,14] #°°
Норма	0,30-1,0			

Примечание: * - достоверность до/после ЛТ проведена по критерию Уилкоксона; # - межгрупповая достоверность после ЛТ по критерию U-Манна по отношению к контролю: p <0,05; p <0,01, p <0,001

Учитывая, что стоматологические индексы отражают не только стоматологический статус, но и характер регенераторных и сосудисто-эндотелиальных изменений в тканях пародонта, их можно отнести к прогностическим критериям эффективности лечения, что в полной мере относится к индексу кровоточивости (Рисунок 1).

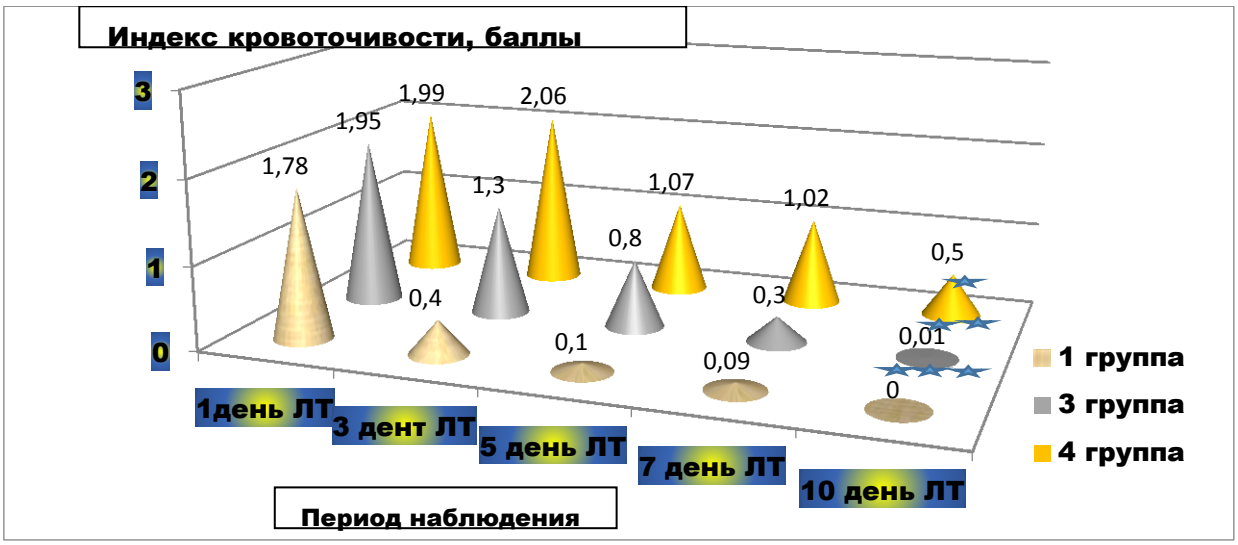


Рисунок 1 - Динамика регресса индекса кровоточивости у оперированных ортогнатических пациентов после курсовой лазерной терапии с использованием лазерного излучения одной длины волны (904 нм или 635 нм) и в комбинированном методе (904 нм и 635 нм)

Было отмечено, что снижение выраженности коллатерального отека основано на сосудисто-лимфодренажных эффектах лазерного излучения, снижении потенциальных рисков тромбообразования, восстановлении нормального цвета кожных тканей в зоне операции, отсутствии воспалительных осложнений и коррекции эндотелиальных сдвигов, что возможно посредством инактивации процессов хемотаксиса, протекающих параллельно с геморегуляцией (Таблица 5).

Табличный материал демонстрирует, что после комбинированной лазерной терапии с использованием разной длины волны (904 нм и 635 нм) наиболее высоки коррекции в отношении всех изученных показателей эндотелиального функционирования, что проявилось, как в отношении повышения исходного низкого васкулоэндотелиального фактора VEGF-A, так и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2): VEGF-A: с 8,5 [8,0; 9,4] пг/мл до 26,9 [25,8; 28,2] пг/мл (норма 29,0-60,0 пг/мл) (p <0,001); sA-VEGF/ R1: с 0,19 [0,18; 0,21] нг/мл до 0,38 [0,3; 0,48] нг/мл (норма – 0,43 нг/мл) (p <0,01); sA-VEGF/ R2: с 22,6 [21,9; 23,3] нг/мл до 29,0[28,5; 29,5] нг/мл (норма – 30,23 нг/мл) (p <0,01), что демонстрировало достоверное устранение эндотелиальной дисфункции. По всей видимости, синергизм красного и инфракрасного лазерного излучения создает в травмированных тканях более высокие потенции для активации рецепторного восприятия и процессов фосфорилирования, что в последующем отражается на активации регенераторных процессов в ране.

Таблица 5 - Эффективность лазерной терапии по показателям VEGF-A (нг/мл) и рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2) у оперированных ортогнатических пациентов

Группа	Дни ЛТ	VEGF-A нг /мл	sVEGF-A/ R1 нг /мл	sVEGF-A / R2 нг /мл	VEGF-A/ sVEGF-A/ R1 (усл.ед.)	VEGF-A/ sVEGF-A/ R2 (усл. ед.)
Группа I n=31	до	8,95 [7,9;11,2]	0,26 [0,25;0,27]	22,6 [21,9;23,3]	0,57 [0,5;0,64]	0,005 [0,0048;0,0052]
	после	14,97 [13,8;16,14]***	0,40 [0,38;0,42]*	28,9 [27,5; 30,3]**	1,5 [1,45;1,55]***	0,019 [0,017;0,021]**
p		p <0,001	p <0,01	p <0,01	p <0,001	p <0,01
Группа II n=30	до	9,42 [9,15;9,7]	0,27 [0,25;0,29]	23,9 [22,9;24,9]	0,59 [0,5;0,68]	0,005 [0,0047;0,0053]
	после	9,7 [9,4;10,6]*#	0,31 [0,25; 0,356] ##	25,9 [25; 26,8] #	1,0 [0,95; 1,05]* ##	0,01 [0,096;0,015]*##
p		p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
Группа III n=30	до	9,4 [8,95;9,9]	0,29 [0,27;0,31]	24,6 [23,9;25,3]	0,68 [0,59;0,77]	0,005 [0,0047;0,0053]
	после	10,0 [9,8;11,9] ##	0,32 [0,29;0,34] ##	25,2 [24,9;25,5] #	0,69 [0,59;0,78]*###	0,0059 [0,0049;0,0062]##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Группа IV n=30	до	8,94 [8,8;9,8]	0,29 [0,25;0,33]	24,9 [24;25,8]	0,69 [0,57;0,81]	0,0049 [0,0044;0,0054]
	после	9,0 [8,9;9,15]###	0,3 [0,29;0,32] ##	25,0 [24,8;25,2] #	0,7 [0,65;0,75] ###	0,005 [0,0049; 0,0054]##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Норма		29,0-60,0	0,43	30,23	1,56	0,019-0,020

Примечание: данные представлены в (Me [Q1; Q3]); Достоверность до и после лазерной терапии по критерию Уилкоксона: -p <0,05; p <0,01; p <0,001. Достоверность между показателями нормы и после ЛТ в каждой группе по критерию по Краскела-Уоллиса: # - p <0,05; ##-p <0,01; ###-p <0,001

Как было отмечено ранее, наиболее достоверные коррекции эндотелиального функционирования у оперированных ортогнатических пациентов отмечали к концу 10-го дня курсового лечения, что, прежде всего, выявлено у пациентов I-й группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), что отражено графически (Рисунок 2).

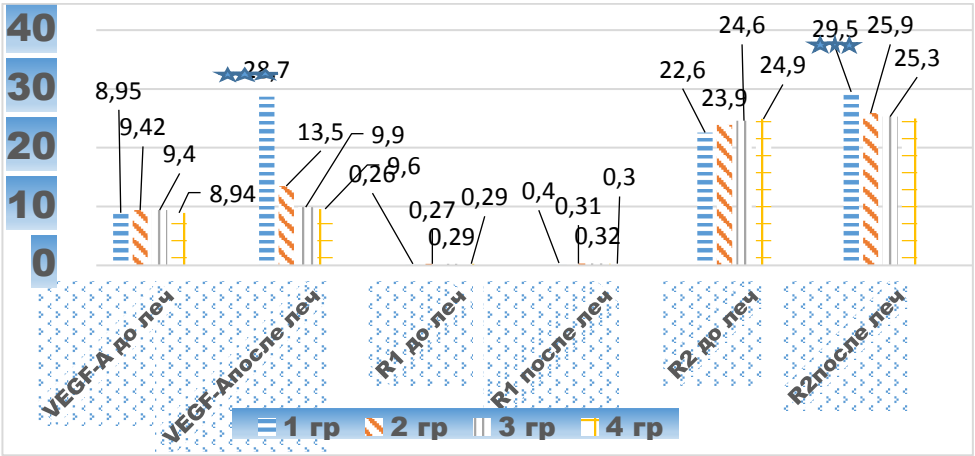
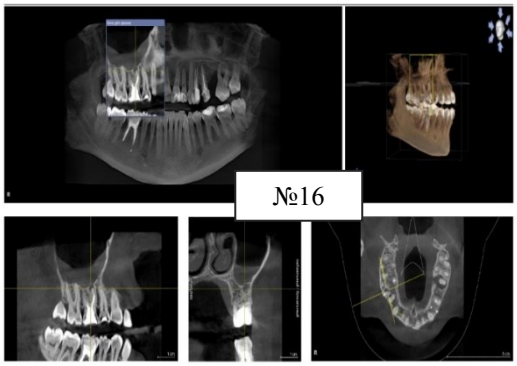


Рисунок 2 - Изменение уровней VEGF-A, рецепторов sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2 после лазерной терапии у оперированных ортогнатических пациентов

Графический материал демонстрирует, что у оперированных ортогнатических пациентов выявлено доминирование корригирующих эффектов, прежде всего, после применения комбинированной лазерной терапии разной длины волны (I-я группа), как в отношении сосудисто-эндотелиального функционирования плазменного фактора VEGF-A, так и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2). Как подтверждение высокой коррекции эндотелиального функционирования комбинированным спектром лазерного излучения разной длины волны, было установлено нивелирование ранее установленных после операции отрицательных корреляций между болью в зоне раны по ВАШ и плазменным сосудистым фактором VEGF-A: $r = -0,574$ ($p < 0,05$). Можно констатировать, что применение лазерного излучения разной длины волны в первый день послеоперационного периода существенно меняет белковую функцию плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов (VEGFR1, VEGFR2), обеспечивая запуск реакций фосфорилирования и внутриклеточных CA2+ депо-потенций противовоспалительной защиты. С другой стороны, улучшение уровневых показателей эндотелиальных рецепторов после использования комбинированной лазерной терапии разной длины волны (904 нм и 635 нм), способствовало эффективному восстановлению их физиологического соотношения. Таким образом, можно констатировать, что снижение уровня боли в ране и восстановление высоких регенераций в травмированных тканях после использования в раннем послеоперационном периоде комбинированной лазерной терапии разной длины волны (904 нм и 635 нм), обеспечивается эффективным нивелированием эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов. При этом важно отметить, что эндотелиальная дисфункция в раннем послеоперационном периоде выступает в качестве протектора воспалительных процессов. В отдаленном периоде наблюдения у всех пациентов, получивших лазерное излучение, отмечены наиболее высокие положительные эффекты, как в отношении показателей ортопантограммы, так и лабораторно-функциональных и визуальных оценочных критериев, что более выражено после комбинированного лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) (Рисунок 3, 4).



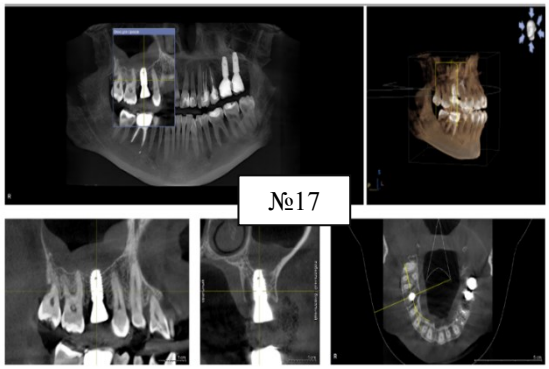


Рисунок 3, 4 - Ортопантомограмма пациента Ж., 50 лет [I группа] Ортопантомограмма до лечения (3) и через 6 месяцев после лечения (4).

Выводы

1. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде у ортогнатических пациентов формируется эндотелиальная дисфункция, которая верифицируется крайне низкой концентрацией плазменного фактора (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R1), на фоне сдвига физиологического соотношения между рецепторами VEGF-A, характеризуется значительными сдвигами от референсных физиологических значений со стороны индекса гигиены (на 88,9%), индекса резистентности Пурсело (на 75,3%) и неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта, развитием у 2,5% пациентов воспалительных осложнений, которые сопровождались повышением индекса кровоточивости по Мюхлеман (в 8,2 раза) и индекса резистентности по Пурсело (на 15,8%) ($p < 0,05$, для обоих показателей).

2. Разработана и научно обоснована комбинированная методика, включающая модуляцию лазерного излучения разной длины волны красного (635 нм) непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции и инфракрасного спектра (904 нм), накожно в проекционных зонах операции (Патент).

3. Лазерное излучение инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей улучшает клинический статус, снижает активность субъективных жалоб и боли в ране, обеспечивает корригирующее влияние на стоматологические индексы гигиены и кровоточивости у оперированных пациентов, но не корригирует индекс воспаления и не устраняет эндотелиальную дисфункцию, даже к концу курсового (10 дней) лазерного воздействия.

4. Лазерное излучение красного спектра (l=635 нм) непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей в зоне операции снижает боли в зоне раны, улучшает индекс гигиены полости рта, положительно влияет на регенераторный потенциал

раны, но не корригирует индексы воспаления и кровоточивости, не устраняет эндотелиальную дисфункцию, даже к концу курсового (10 дней) лазерного воздействия.

5. Комбинированная методика в виде последовательного лазерного освечивания разной длиной (904 и 635 нм) волны полости рта и при накожном воздействии в проекции раны со стороны щеки, проведенная у пациентов в раннем послеоперационном периоде, обеспечивает высокое корригирующее влияние на стоматологические индексы, нивелирует клинические жалобы и боли в ране, эффективно устраняет эндотелиальную дисфункцию по уровням плаз фактора и его рецепторов, снижая риски воспалительных осложнений у оперированных ортогнатических пациентов на 80,5%.

6. По данным отдаленного периода наблюдения отмечено наиболее эффективное восстановление костных структур и регенерация мягких тканей в зоне проведения операции у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), что подтверждается методами лучевого контроля и лабораторно-функциональными показателями.

Практические рекомендации

1. При отсутствии противопоказаний для применения лазерной терапии, ортогнатическим пациентам в 1-й день после операции на фоне базовой терапии, целесообразно проводить воздействие комбинированным лазерным излучением красного спектра (l=635 нм) на вестибулярно-оральную поверхность десневых тканей в зоне операции и импульсного излучения инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей для коррекции боли в ране, устранения коллатерального отека и эндотелиальной дисфункции и с целью повышения репаративного потенциала и устранения воспалительных осложнений.

2. На амбулаторном этапе восстановительного лечения, вплоть до 6-го месяца отдаленного периода наблюдения, у оперированных ортогнатических пациентов, рекомендуется выполнять мониторинговый контроль клинико-стоматологического статуса, индексных стоматологических показателей, маркеров эндотелиального функционирования с целью предупреждения формирования поздних воспалительных осложнений и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

3. При организационных затруднениях выполнения комбинированной лазерной терапии после операции рекомендуется применять импульсное лазерное излучение инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей с целью улучшения геморегуляции, регенераторного потенциала и предупреждения прогрессирования эндотельной дисфункции.

4. При организационных затруднениях выполнения комбинированной лазерной терапии после операции и для снижения боли в ране, устранения коллатерального отека, для улучшения геморегуляции и снижения доз обезболивающих лекарственных средств, рекомендуется применять лазерную терапию красного спектра (l=635 нм), непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспектива дальнейшей разработки темы основана на совершенствовании лазерных технологий с разной длиной с целью улучшения санационных характеристик полости рта у ортогнатических пациентов и повышение у них показателей локального иммунитета.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Куликова, Н. Г. Лазерная терапия у больных, оперированных по поводу ортогнатической патологии. / Н. Г. Куликова, З. Г. Жилоков, А. С. Ткаченко // **Физиотерапевт**. – 2021. - №2. – С. 32-37. **К2**

2. Kulikova, N. G. To the question of the use of combined laser therapy of different wavelengths in the early postoperative period. / N. G. Kulikova, E. V. Nesterova, A. S. Tkachenko, Z. G. Zhilokov // **Issues of balneology, physiotherapy and Physical therapy**. - 2021. - Т. 2, № 1. - С. 29. **К1**

3. Куликова, Н. Г. К вопросу о применении лазерной терапии в стоматологии. / Н. Г. Куликова, З. Г. Жилоков, А. С. Ткаченко, Т. Чхеидзе // **Физиотерапевт**. – 2022. - №2. – С. 33-40. **К2**

4. Куликова, Н. Г. К вопросу о применении комбинированной лазерной терапии разной длины волны в раннем послеоперационном периоде. / Н. Г. Куликова, Т. В. Кончугова, З. Г. Жилоков, А. С. Ткаченко // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры**. – 2021. – Т.98, №3(2). – С. 109. **К1**

5. Куликова, Н. Г. Влияние лазерной терапии на эндотелиальную дисфункцию у больных, оперированных по поводу у ортогнатической патологии. / Н. Г. Куликова, Т. В. Кончугова, З. Г. Жилоков, А. С. Ткаченко, С. В. Москвин // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры**. – 2022. – Т. 99, №1(1). – С. 28-33. **К1**

6. Аль-Замиль, М. Х. Применение транскожной электронейростимуляции правого срединного нерва при лечении пациентов с инсомнией и ортогнатическими нарушениями. / М. Х. Аль-Замиль, Н. Г. Куликова, З. Г. Жилоков // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2020. - № 4. - С. 22-25. **К3**

7. Куликова, Н. Г. Иммунные ответы после применения лазерной терапии у оперированных ортогнатических больных. / Н. Г. Куликова, З. Г. Жилоков, А. С.

Ткаченко // **Вестник последипломного медицинского образования** (РУДН). – 2021. - №2. – С. 32-34. **К3**

8. Куликова, Н. Г. Реабилитация в стоматологии методами комбинированной лазерной терапии и лекарственного электрофореза. / Н. Г. Куликова, А. С. Ткаченко, З. Г. Жилоков // В книге: Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика. Сборник тезисов Первого Международного конгресса. - Санкт-Петербург, 2023. - №1. – С.16-22.

9. Жилоков, З. Г. Воспалительные и сосудистые дисфункции у пациентов, оперированных по поводу ортогнатической патологии до/после физиотерапии. / З. Г. Жилоков, Т. Чхеидзе, Н. Г. Куликова, А. С. Ткаченко // **Russian Journal of Environmental of the Rehabilitation.** - 2023. - №1. – С. 16-22. **К2**

10. Чхеидзе, Т. Эффективность трансканального электрофореза и лазерного излучения на челюстные структуры у пациентов СД. / Т. Чхеидзе, З. Г. Жилоков, Н. Г. Куликова, А. С. Ткаченко // **Russian Journal of Environmental of the Rehabilitation**. - 2023. - №2. – С. 36-41. **К2**

11. Патент № 2777690 C1 Российская Федерация, МПК A61N 5/067. Способ профилактики воспалительных осложнений у оперированных ортогнатических больных в раннем послеоперационном периоде : № 2021128741 : заявл. 01.10.2021 : опубл. 08.08.2022 / Н. Г. Куликова, М. Х. Аль-Замиль, З. Г. Жилоков, А. С. Ткаченко ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PWS – оптическая плотность энергии
ВЗП – воспалительные заболевания пародонта
PMA, PI – пародонтальные индексы
КрЛТ– красный спектр лазерного излучения
VEGE-A–сосудисто-эндотелиальный фактор
ИКЛТ–инфракрасное лазерное излучение
НИЛИ–низкоинтенсивное лазерное излучение
VEGE-R1; R2–рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора
L –длина волны лазерного излучения
УЗДГ – ультразвуковое исследование
ГМЦР – гемомикроциркуляторное русло
ИГ – индекс гигиены
ПК – пародонтальный карман
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
ХГП – хронический генерализованный пародонтит
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭОМ – электроодонтометрия
СЭФ – сосудистое эндотелиальное функционирование
Ig – иммуноглобулин
PI– пародонтальный индекс A. Russel (1956)
SBI – индекс кровоточивости десневой борозды
sIgA – секреторный иммуноглобулин А
M±m – среднее значение показателя и средняя ошибка
КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
ЛТ – лазерная терапия
НИЛИ – низкоинтенсивная инфракрасная лазерная терапия