

АКИНФИЕВА Вероника Борисовна

**ЛЕЧЕНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО
ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «ГАЛАВИТ ПЛ»**

14.00.21 – «Стоматология»

14.00.11 – «Кожные и венерические болезни»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Научные руководители:

заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Арутюнов Сергей Дарчоевич

заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Перламутров Юрий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Рабинович Илья Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Гребенюк Владислав Николаевич

Ведущее учреждение: ГОУ «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России»

Защита состоится _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.041.03 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» РОСЗДРАВА по адресу: 127206 Москва, ул. Долгоруковская, д.4

Почтовый адрес: 127473 Москва, ул. Делегатская, д.20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а)

Автореферат разослан _____ 2007 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Шарагин Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Красный плоский лишай (КПЛ) был описан еще в 1869 г. Wilson E. Однако до сих пор в клинической дерматологии и стоматологии отсутствует единая концепция его патогенеза. Это заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом, тяжелым хроническим течением, часто торпидным к проводимой терапии, и представляет серьезную медицинскую проблему (Банченко Г.В., Кряжева С.С., 1994; Баранник Н.Г., 1995; Скрипкин Ю.К. и соавт., 1997; Володина Е.В., 1998; Buser D. et al, 1997; Murrah V. et al., 1997; Laine V. et al., 1997; Carbone M. et al., 1997).

В настоящее время основное внимание уделяется иммуноаллергической теории развития КПЛ. Центральное место в патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) отводится цитотоксическим реакциям в базальном слое эпителия. В эпителиальном слое обнаружено увеличение числа клеток Лангерганса, которые представляют Т-клеткам аутоантигены и продуцируют провоспалительные цитокины, способствующие миграции нейтрофилов и лимфоцитов в участок поражения. Пораженная слизистая оболочка инфильтрирована Т-хелперами 1 и 2 типов, которые фиксируются к эпителиоцитам и разрушают их, при этом поврежденные эпителиоциты приобретают способность продуцировать цитокины (Слесаренко Н.А., 1991, 1995; Ханухова Л.М., Рабинович О.Ф., Голубева Н.М. и соавт., 1999; Ильина Л.В., 2005; Valsecchi R. et al., 1991; Dehinden C., 1997; Walchner M., 1999; Thornhill M., 2001).

В патогенезе КПЛ СОР важное значение придается микроциркуляторным нарушениям, приводящим к трофическим расстройствам слизистой и окислительно-восстановительным процессам. Все это способствует развитию гипоксии в пораженных тканях, повышению проницаемости стенки сосудов, и, в конечном итоге, вызывает фрагментирование базальной мембраны и формирование язв и эрозий на СОР (Аметов А.С., 1995; Бахритдинова Ф.А., 1996; Богданович В.Л., 1997).

В настоящее время лечение КПЛ СОР, особенно эрозивно-язвенной формы, остается сложной задачей: эрозии не эпителизируются месяцами, процесс склонен

к малигнизации. Довольно часто назначают кортикостероидные гормоны и ретиноиды, в том числе системно. Однако с учетом частой соматической патологии пациентов это сопряжено с риском осложнений (Иванова И.В., 2003; Петрова Л.В., 2003; Bruno L. et al., 1995).

Поскольку при данном дерматозе патологический процесс на СОР носит локальный характер, был проведен поиск препаратов, способных при местном использовании дать высокий терапевтический эффект без побочного действия. Необходимо отметить, что часто применяемые сегодня мазевые и гелевые лекарственные формы не удобны в применении: они плохо фиксируются на эрозивной поверхности, быстро смываются ротовой жидкостью. Учитывая, что при данном заболевании местная иммунная система является важным патогенетическим звеном, была клинически апробирована новая лекарственная форма препарата «Галавит» пролонгированного действия – стоматологическая адгезивная пленка «Диплен», производства фирмы «Норд-Ост» (Россия).

Клиническая апробация Галавита широко представлена при кишечных инфекциях, фурункулезе, герпесе, простатите, гнойных инфекциях, при лечении язвенной болезни желудка и у больных с диссеминированным раком молочной железы. Выбор препарата обусловлен его выраженными ранозаживляющими свойствами, изученными при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Овчинников А.А., Томилина Е.В., Ружанина И.В., Абидов М.Т., 1999; Подколзин А.А, Гришина Т.И., 2002; Генс Г.П., 2002).

Препарат «Галавит» (регистрационный номер 97/91/3; сертификат соответствия 31-042-224) является иммуномодулятором, способным обратимо (на 6-8 часов) ингибировать избыточный синтез макрофагами провоспалительных цитокинов. Помимо воздействия на моноцитарно-макрофагальное звено, препарат стимулирует микробицидную активность системы нейтрофильных гранулоцитов, усиливает их фагоцитоз, повышая противоифекционную защиту. Кроме того, препарат способствует высвобождению активатора плазминогена, предотвращая избыточное тромбообразование и восстанавливая нарушенные процессы микроциркуляции в очаге воспаления.

Все вышеизложенное позволило считать обоснованным и необходимым изучение клинической, иммунологической и морфологической эффективности препарата «Галавит» в составе биополимерной пленки «Галавит ПЛ», применяемой у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта (ЭЯФ КПЛ СОР).

Цель исследования

Совершенствование методов терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием биополимерной адгезивной пленки «Галавит ПЛ».

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить стоматологический статус пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта и особенности клинического течения данного заболевания.
2. Установить влияние комплексного лечения с использованием «Галавит ПЛ» на иммунологические показатели крови пациентов, страдающих эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.
3. Провести электронно-микроскопическое исследование биоптатов, взятых у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Оценить характер клеточного инфильтрата, в том числе состояние клеток Лангерганса в патологических очагах.
4. Оценить возможности применения неинвазивного метода регистрации двухмерного аутофлюоресцентного изображения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта в процессе лечения с использованием «Галавит ПЛ».
5. Разработать алгоритм лечения больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением «Галавит ПЛ».

Научная новизна

Впервые была изучена терапевтическая эффективность применения биополимерных пленок с иммуномодулятором Галавит у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

Впервые применен неинвазивный метод лазерной флюоресцентной индукции у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта, позволяющий регистрировать активность пролиферативных процессов в пораженных тканях.

Практическая значимость

На основании полученных клинических, иммунологических и морфологических данных разработан эффективный метод терапии больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением биополимерных пленок с иммуномодулятором Галавит, что дает возможность успешного лечения пациентов с отягощенным соматическим статусом без применения кортикостероидных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенный алгоритм комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, включающий использование стоматологической пленки «Галавит ПЛ», позволяет изолировать слизистую оболочку от агрессивной среды полости рта, нормализовать показатели иммунного и стоматологического статуса, устранить клинические симптомы заболевания, пролонгировать период ремиссии.
2. Метод лазерной флюоресцентной индукции позволяет судить об эффективности проводимого лечения в доманифестный период, когда репаративные процессы в пораженных участках слизистой оболочки уже возникли, а клинические признаки еще отсутствуют.

Апробация работы

Результаты проведенных исследований доложены на III Конференции молодых ученых России «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2004); XXVI, XXVII – I премия, XXVIII итоговых научных конференциях молодых ученых МГМСУ (Москва, 2004, 2005, 2006). Апробация диссертации проведена на совместном совещании сотрудников кафедр стоматологии общей практики и подготовки зубных техников ФПКС, стоматологии общей практики и анестезиологии ФПКС, кожных и венерических болезней МГМСУ 26 мая 2006г.

Внедрение в практику

Предложенный метод лечения внедрен в клиническую практику работы лечебно-профилактического стоматологического центра МГМСУ, в педагогический процесс кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 работы, опубликованы в журналах, одна из них в журнале, рекомендованном ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с изложением материалов и анализом результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 2 графиками и 35 рисунками. Библиографический указатель включает 96 отечественных и 121 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

Фактологическую базу диссертационной работы составили результаты обследования и лечения 118 пациентов с диагнозом КПЛ. Все они с декабря 2001г. по сентябрь 2004 г. наблюдались на кафедре кожных и венерических болезней, а лечение осуществляли в клинике кафедры стоматологии общей практики и подготовки зубных техников ФПКС на базе Лечебно-профилактического стоматологического центра ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава». Пациентам (57 человек), страдающим ЭЯФ КПЛ СОР, было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование.

Основные клинические показатели течения заболевания оценивались по следующим параметрам:

- локализация очага поражения
- характер и площадь поражения
- длительность и выраженность клинических проявлений заболевания

- частота рецидивов
- наличие в анамнезе ранее проводимого лечения красного плоского лишая или КПЛ СОР и его результаты
- возможные причины возникновения заболевания
- общее состояние пациента
- наличие или отсутствие сопутствующей патологии

Несмотря на субъективность некоторых показателей, они являются достаточно информативными в оценке поражения и при сравнительной эффективности выбранных методов лечения.

Среди пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР было 45 женщин (79%) и 12 мужчин (21%) в возрасте от 31 до 79 лет. Длительность заболевания составляла от нескольких месяцев до 30 лет (в среднем 5,3).

Все пациенты, принятые на лечение, были разделены на две группы: основную (30 человек), которых лечили с использованием пленок «Галавит ПЛ», и контрольную (27 человек), которым осуществляли терапию традиционным методом. По возрастному составу, сопутствующей патологии, локализации и площади поражения, а также ранее проводимому лечению пациенты контрольной и основной групп существенно не различались. Пациенты обеих групп имели отягощенную общесоматическую патологию, и лечение с применением кортикостероидных препаратов большинству пациентов было противопоказано.

Клиническое обследование проводилось в динамике до назначения комплексного лечения и каждые 2 недели в течение 1,5 месяцев с момента первого обращения, а также через 3, 6, 12 и 18 месяцев для определения отдаленных результатов терапии. Всем больным ЭЯФ КПЛ СОР назначалось комплексное лечение, включающее общую и местную терапию, коррекцию питания и санацию полости рта.

Пациентам обеих групп назначалась однотипная общая терапия, включавшая: антиоксидант Essentiale (Rhone-Poulenc Rorer, Франция-США) по 2 капсуле 3 раза в день в течение 2 мес.; антигистаминный препарат Claritin (Schering-Plough, США) по 1 таблетке ежедневно 1 мес.; сосудистый препарат Nootropil (UCB,

Бельгия) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1-2 мес.

У пациентов основной группы применялась пленка «Галавит ПЛ» местно на участки эрозивно-язвенного поражения СОР 4 раза в день в течение 4 недель. У пациентов контрольной группы местно применялись антисептические, анестезирующие и эпителизирующие средства Sol. Chlogexidini bigluconati 0,05% (ГаленоФарм, С.-Петербург), Solcoseryl dental adhesive paste (Solco Basel, Швейцария).

При сборе анамнеза особое внимание уделялось выяснению возможных причин возникновения заболевания, ранее проводившемуся лечению КПЛ, его результатам (длительность ремиссии, частота обострений).

Обследование общесоматического состояния выявило наличие сопутствующей патологии у 98% пациентов. Во многих случаях сочетались два и более хронических заболеваний. Пациенты, имеющие в анамнезе сопутствующие заболевания, наблюдались у специалистов в районных поликлиниках, где осуществлялась коррекция сопутствующей патологии. Поскольку представлялось возможным оценить эффективность проводимой терапии при лечении синдрома Гриншпана, было решено выделить подгруппу из 14 пациентов с данным синдромом. У этих пациентов ЭЯФ КПЛ сочеталась с сахарным диабетом и гипертонической болезнью; 8 из них применяли «Галавит ПЛ», а 6 — традиционное местное лечение.

В полости рта эрозивно-язвенные элементы поражения чаще всего локализовывались на слизистой щек по линии смыкания зубов (83%), в ретромолярной области (18%), на боковых поверхностях языка (26%), красной каймы губ (12%), небе (4%). Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести поражения представлено в таблице 1. Основным критерием была площадь пораженной поверхности (при $S > 3,0 \text{ см}^2$ — тяжелая, от $1,0$ до $3,0 \text{ см}^2$ — средняя, менее $1,0 \text{ см}^2$ — легкая).

Стоматологическое обследование включало: определение распространенности и интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ, оценку гигиенического состояния полости рта по индексу ОНI-S (Greene-Vermilion, 1964), состояние тканей пародонта с помощью индекса РМА (Parma G., 1960), пародонтального индекса PI (Russel A., 1967) и кровоточивости десневой бороздки SBI (Muhleman H., 1971).

Таблица 1

Распределение пациентов по степени тяжести поражения

Степень поражения	Основная группа		Контрольная группа	
	количество	%	количество	%
Тяжелая	5,00	19,70	3,00	11,00
Средняя	18,00	60,00	19,00	70,40
Легкая	7,00	20,30	5,00	18,60

В основную и контрольную группу вошли пациенты, которым ЭЯФ КПЛ СОР диагностировалась впервые, а также пациенты, с рецидивами ранее выявленного заболевания или с переходом экссудативно-гиперемической формы в эрозивно-язвенную и поражением СОР.

Лабораторные методы исследования

Иммунологическое исследование проводилось у пациентов основной и контрольной групп до лечения (в период обострения) и после комплексного лечения (в период ремиссии). Материалом для исследования являлась периферическая кровь. Иммунологический анализ периферической крови включал определение основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы «ДАКО» (Россия). Иммунорегуляторный индекс рассчитывали по формуле CD4+/CD8+.

Исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини на стандартных дисках в агаре Дифко фирмы «Реафарм» (Россия).

Для изучения функции фагоцитарных клеток исследовали фагоцитарное число и фагоцитарную активность при помощи стандартных реактивов фирмы «Диам» (Россия).

Морфологическое исследование проводилось у 30 пациентов (до лечения), в том числе у 14 больных с синдромом Гриншпана. Забор материала проводился с эрозивных участков слизистой оболочки под инфильтрационной анестезией. Ультратонкие срезы после фиксации и полимеризации получали на ультрамикротоме

(UltraCut111), окрашивали цитратом свинца (Millonig, 1961) и изучали под электронным микроскопом (Hitachi7C).

Методика аутофлюоресцентного исследования

До начала лечения, через сутки после начала применения «Галавит ПЛ», при появлении первых клинических признаков активации репаративных процессов и непосредственно перед полным заживлением эрозивно-язвенного дефекта исследовали уровень лазерной флюоресцентной индукции. В исследовании участвовали 34 пациента с эрозивно-язвенными дефектами слизистой оболочки щеки, для лечения которых применялся «Галавит ПЛ».

Для регистрации двухмерного лазериндуцированного изображения использовался аппаратный комплекс, разработанный на кафедре онкологии МГМСУ совместно с предприятием «Дельтатех» (патент РФ N2169922 от 27.06.2001). В состав диагностического комплекса входят: монохроматический источник излучения, возбуждающего флюоресценцию эндогенных порфиринов, блоки регистрации флюоресцентного и опорного цветного изображения, компьютер с базой данных. Блок регистрации флюоресцентного изображения выполнен в виде монохромной спектрально-селективной камеры с изменяемым временем экспозиции кадра.

Регистрирующая аппаратура соединена с компьютером, который при помощи специально разработанной программы производит анализ и обработку полученных данных. Применение высокочувствительного оборудования, методов статистической обработки регистрируемых сигналов и использование для возбуждения флюоресценции длинноволнового излучения, попадающего в полосу возбуждения флюоресценции только эндогенных порфиринов и их комплексов с белками и не возбуждающее «мешающую» флюоресценцию других эндогенных флюорофоров, позволяет получить информацию об интенсивности поражения СОР, а также достоверные сведения об эффективности проводимого лечения уже на ранних стадиях.

Исследуемый участок слизистой равномерно облучался монохроматическим излучением с длиной волны 633 нм. Флюоресцентное изображение исследуемого

участка ткани регистрировалось в спектральном диапазоне длин волн 650 - 730 нм (нанометров). Длительность экспозиции и, соответственно, регистрации флюоресцентного изображения выбирались исходя из уровня интенсивности флюоресцентного сигнала и динамического диапазона регистрирующего устройства. Результирующее флюоресцентное изображение получалось путём усреднения яркостей соответствующих точек изображений всех циклов регистрации, определения значащего диапазона яркостей усреднённого изображения и расширения этого диапазона путём пересчёта на весь динамический диапазон устройства отображения информации. Далее исследуемый участок ткани равномерно освещался белым светом, и его цветное опорное изображение регистрировалось с тем же ракурсом и масштабом, что и при съёмке флюоресцентного изображения. Области изменения интенсивности пролиферации на исследуемых участках ткани определялись по форменным признакам на флюоресцентном изображении, а места их локализации определялись сравнением флюоресцентного изображения с цветным опорным изображением по нанесённым на них реперным меткам или путём их наложения друг на друга. Регистрация флюоресцентного и цветного опорного изображений производилась на одном расстоянии от исследуемого объекта, положение которого не изменялось.

Диагностическая ценность метода аутофлюоресцентного исследования основана на выявлении парферинов, которые дают индуцированное флюоресцентное излучение и наблюдаются в наибольшем количестве в митохондриях. При этом, чем выше уровень обменных процессов в митохондриях, тем выше уровень парферинов и тем сильнее индуцированная индукция.

Для сбора и анализа информации о больных была создана база данных. Информационная основа базы разработана с использованием первичного документа (истории болезни), данные которого используются непосредственно при анализе заболеваемости и лечения. Полученные данные обрабатывались с помощью метода вариационной статистики.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

После проведенных клинико-лабораторных исследований был составлен план лечения, включавший средства и методы, устраняющие выявленные изменения в полости рта.

У 46 пациентов были диагностированы воспалительные заболевания пародонта: в 36% случаев — гингивит, преимущественно, десквамативный, 43% — локализованный пародонтит, 21% — генерализованный пародонтит. В 91% случаев поражения твердых тканей зубов сопровождалось наличием острых краев, приводивших к травме слизистой оболочки рта, что усугубляло течение заболевания, способствуя возникновению новых эрозий и длительному их существованию. Распространенность кариеса составляла: 96,42% — в основной группе и 97,14% — в контрольной группе. Интенсивность — $17,4 \pm 0,33$ балла и $17,1 \pm 0,52$ соответственно.

При анализе индекса КПУ, выявлено преобладание удаленных зубов (У), вызванное редкими, нерегулярными посещениями врача-стоматолога, отсутствием профилактических мероприятий и систематических осмотров, что, вероятно, связано со стрессом и обострением заболевания после врачебных манипуляций (ятрогенный фактор). У 40% пациентов с КПЛ СОР имеются металлические конструкции протезов и пломбы из амальгамы, способствующие возникновению гальванизма.

Пациенты в индивидуальном порядке были обучены правилам гигиены с подбором средств по уходу за полостью рта.

Санация полости рта с целью устранения хронических очагов одонтогенной инфекции включала: лечение кариеса и его осложнений, избирательное пришлифовывание бугорков при наличии супраконтактов, профессиональную гигиену, закрытый кюретаж пародонтальных карманов и медикаментозную обработку полости рта антибактериальными средствами. Были удалены зубы неподдающиеся лечению, а также подвижные зубы с тяжелой степенью воспаления пародонта. Амальгамовые пломбы были заменены композитными реставрациями. Были заменены несъемные конструкции мостовидных зубных протезов из разнородных

металлов и поврежденные конструкции на протезы, изготовленные из керамики или бесцветной базисной пластмассы для съемных конструкций зубных протезов.

После проведенного местного лечения у пациентов обеих групп отмечено улучшение клинического статуса, данные показаны в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная оценка гигиенических индексов у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

ИНДЕКСЫ	ГРУППА			
	До лечения		После лечения	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
	n=30	n=27	n=30	n=27
SBI, %	24,6±0,32	24,2±0,86	10,8±0,62	10,0±0,54
PI, балл	5,3±0,41	5,2±0,8	2,8±1,13	4,9±0,62
ОНИ-S, балл	1,3±0,08	1,3±0,15	0,4±0,12	0,8±0,43
PMA, %	34,0±2,44	33,0±3,42	5,4±2,34	16,3±2,43

Примечание:

показатели после лечения достоверно отличаются ($p < 0,05$) по отношению к соответствующим показателям до лечения

Достоверно снизились показатели индексов ОНИ-S и PMA ($p < 0,05$). Положительной оказалась динамика PI: уменьшилось число пациентов с кровоточивостью десен. Показатели индекса кровоточивости (SBI) снизились, как в основной группе, так и контрольной. При исходном осмотре основной группы больных средняя величина гигиенического индекса ОНИ-S составляла $1,3 \pm 0,08$ балла, PMA — $34,0 \pm 2,44\%$, SBI — $24,6 \pm 0,32\%$. После проведения лечебных мероприятий гигиеническое состояние полости рта значительно улучшилось. Уменьшились воспалительные явления в тканях пародонта, о чем свидетельствуют существенные положительные изменения всех исследованных клинических индексов ($p < 0,05$). После лечения ОНИ-S — $0,4 \pm 0,12$ балла, PMA — $5,40 \pm 2,34\%$, снизилась кровоточивость десен, что подтверждено индексом SBI — $10,8 \pm 0,62\%$. Через год наиболее маркерный индекс ОНИ-S уменьшился еще на 7%, а PMA на 5%, по сравнению с показателями после лечения, что также подтверждало высокую терапевтическую эффективность проведенных мероприятий (рисунок 1, 2). У пациентов контрольной группы исходный уровень ОНИ-S составили $1,3 \pm 0,15$ балла, PMA — $33,0 \pm 3,42\%$, SBI — $24,2 \pm 0,86\%$. После лечения отмечено снижение PMA— $16,3 \pm 2,43\%$ и SBI до

10,0±0,54%. Динамика результатов отдаленных наблюдений следующая: ОНІ-S изменился до 0,9±0,1 балла, средние значения индекса РМА увеличились на 9%, а SBI на 12,5%.

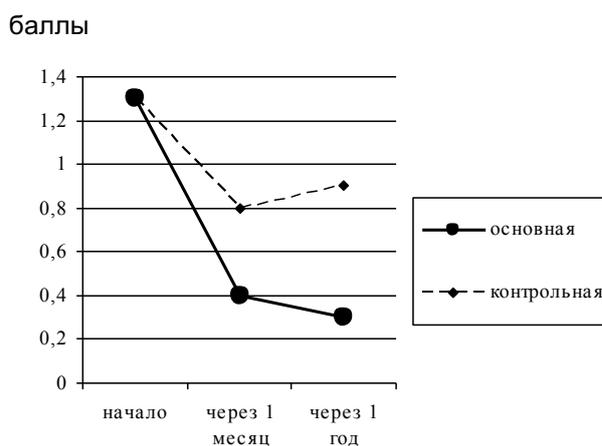


Рис. 1. Сравнительная динамика величины индекса гигиены (ОНИ-S) в основной и контрольной группах

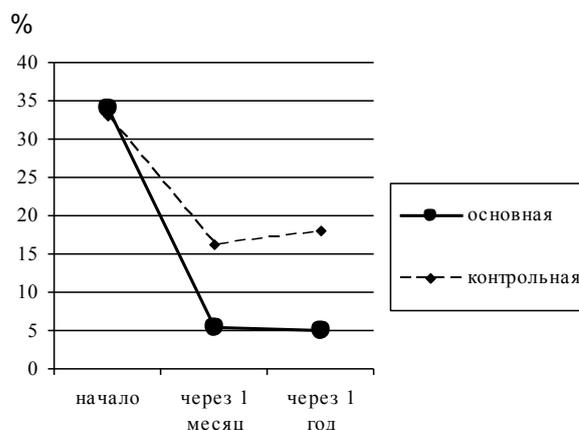


Рис. 2. Сравнительная динамика величины индекса РМА в основной и контрольной группах

Таким образом, исследования стоматологического статуса больных ЭЯФ КПЛ СОР выявили, что в результате проведенного местного лечения отмечалось улучшение у пациентов обеих групп. Однако анализ отдаленных результатов показал, что у пациентов, в комплексное лечение которых включали «Галавит ПЛ», эффект от проведенной терапии был более длительным.

Клиническая оценка результатов терапии КПЛ СОР проводилась по следующим критериям (Петрова Л.В, 2001):

- Клиническая ремиссия;

- Значительное улучшение, т.е. переход тяжелой клинической формы (эрозивно-язвенной) в менее тяжелую (типичную или экссудативно-гиперемическую);
- Незначительное улучшение, т.е. сокращение площади эрозии и уменьшение воспалительных явлений;
- Без видимого улучшения.

В основной группе полная ремиссия достигнута у 10 пациентов, в том числе у трех с синдромом Гриншпана. Значительное улучшение достигнуто у 17 больных. Причем у 13 из них на фоне терапии удалось перевести эрозивно-язвенную форму в типичную форму, у четверых – в экссудативно-гиперемическую (трое с синдромом Гриншпана). У трех больных отмечено незначительное улучшение, которое клинически выразилось в сокращении площади эрозий и уменьшении воспалительных явлений, двое из этих пациентов страдали синдромом Гриншпана. Положительный эффект от проведенного лечения наблюдался у всех пациентов.

В ходе дальнейших наблюдений за пациентами основной группы был проведен анализ сроков развития нового рецидива после получения выраженного терапевтического эффекта. Максимальный срок наблюдения после окончания терапии—1,5 года. В процессе динамического наблюдения отмечено 1 обострение через 3 мес., 3 – через 6 мес., 2 – через 12 мес., 4 – через 14 мес. При обострении заболевания был назначен повторный курс лечения, в ходе которого значительные улучшения наблюдались уже через 7—8 дней.

У пациентов контрольной группы объективный анализ клинической картины выявил следующее: полная ремиссия достигнута у 6 пациентов, значительное улучшение – у 10 (двое с синдромом Гриншпана), у 8 пациентов (один с синдромом Гриншпана), отмечены незначительные улучшения, которые клинически выразились в сокращении площади эрозий и уменьшении воспалительных явлений. У трех пациентов с синдромом Гриншпана лечение эффекта не дало. Дальнейшее наблюдение в течение 1,5 лет отметило 1 обострение через 3 мес., 5 – через 6 мес., 5 – через 12-14 мес., 4 – через 15-17 мес. Таким образом, общее количество обострений в контрольной группе было в 1,5 раза больше, чем в основной группе на всех этапах наблюдения.

Поражение кожи и слизистых оболочек при КПЛ обусловлено сдвигами, происходящими в иммунной системе. Ослабление генетически детерминированного надзора приводит к тому, что извращается ответная реакция организма на экзогенные и эндогенные воздействия. По результатам иммунологических исследований, приведенных в таблице 3, было установлено, что состояние клеточного иммунитета у пациентов ЭЯФ КПЛ характеризовалось некоторым снижением количества CD3+, CD4+ клеток и достоверным снижением иммунорегуляторного индекса до $1,4 \pm 0,1$ в основной группе и $1,2 \pm 0,1$ в контрольной ($p < 0,01$) по сравнению с нормой.

Состояние факторов гуморального иммунитета характеризовалось некоторым незначительным увеличением уровня IgG. Исходный уровень IgA и M класса у большинства пациентов в пределах нормальных значений.

Таблица 3

Динамика показателей иммунитета у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта (M+m)

Показатели	Норма, %	Группа			
		Основная «Галавит ПЛ» (n=30)		Контрольная (n=27)	
		Лечение			
		до	после	до	после
CD3+	$67,5 \pm 7,5$	$58,3 \pm 2,5$	$70,0 \pm 2,1$	$61,5 \pm 2,5$	$63,2 \pm 2,9$
CD4+	$44,5 \pm 5,5$	$32 \pm 2,3$	$41 \pm 1,4$	$33,9 \pm 2,2$	$31,9 \pm 2,3$
CD8+	27 ± 8	$25,8 \pm 1,7$	$25,0 \pm 1,5$	$29,9 \pm 1,9$	$26,1 \pm 1,6$
CD16+	$13,5 \pm 3,5$	$15,8 \pm 1,5$	$18,2 \pm 1,5$	$16,2 \pm 1,5$	$17,3 \pm 2,3$
CD20+	$14 \pm 1,2$	$13,5 \pm 1,1$	$12,4 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,3$
ИРИ	$1,9 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2^{**}$	$1,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$
Фагоцитарная активность нейтрофилов	67 ± 6	$58,2 \pm 0,5$	$72,8 \pm 0,7^{**}$	$62,4 \pm 0,9$	$64,4 \pm 1,0$
Фагоцитарное число	$4,7 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,05$	$4,6 \pm 0,1^*$	$4,2 \pm 0,06$	$4,1 \pm 0,1$
IgA	$2,2 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,01$	$2,0 \pm 0,01$	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,01$
IgM	$1,1 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
IgG	$11,6 \pm 1,8$	$14,5 \pm 0,3$	$13,5 \pm 0,5$	$13,9 \pm 0,3$	$13,2 \pm 0,5$

Примечание:

* различия достоверны $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения

** различия достоверны $p < 0,01$ по отношению к соответствующим показателям до лечения

Изучение фагоцитарного звена иммунитета выявило достоверное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов до $58,2 \pm 0,5\%$ в основной группе и до $62,4 \pm 0,9\%$ в контрольной группе ($p < 0,001$) и фагоцитарного числа до $4,1 \pm 0,05\%$ в основной группе и до $4,2 \pm 0,06\%$ в контрольной ($p < 0,05$).

Снижение показателей фагоцитоза свидетельствует об усилении образования

активных форм кислорода фагоцитами, что отражает остроту воспалительного процесса.

После проведенного традиционного лечения явных изменений иммунного статуса больных ЭЯФ КПЛ СОР не выявлено. Сохранилось снижение уровня CD3+, ИРИ; уровень IgA, IgM, IgG, существенно не менялся, а фагоцитарная активность и фагоцитарное число остались на исходном уровне. Даже при наступлении клинической ремиссии отсутствие нормализации ряда иммунологических параметров является неблагоприятным признаком с точки зрения вероятности рецидива заболевания в ближайшее время.

При анализе иммунологических показателей в основной группе выявлены следующие позитивные сдвиги: повышение уровня CD3+ лимфоцитов до 70,0+2,1%, ИРИ до 1,9+0,2%. ФАН повысилась до 72,8+0,7 ($p < 0,001$), ФЧ до 4,6+0,1 ($p < 0,05$), т.е. полностью нормализовались. Параметры гуморального иммунитета находились в пределах нормальных значений.

Таким образом, применение препарата «Галавит» в составе адгезивной стоматологической пленки «Диплен» в сочетании с комплексным лечением у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая СОР привело к улучшению ряда иммунологических параметров, что повлияло на дальнейшее течение заболевания (длительность клинической ремиссии) и качество жизни больных.

В ходе электронно-микроскопического анализа биоптатов пораженной слизистой оболочки рта выявлены следующие особенности.

Во всех биоптатах отмечался мощный межклеточный отек эпителия с растяжением и отрывом десмосом, цитоплазма базальных клеток была уплотнена и содержала немногочисленные тонофиламенты. Органоиды определялись с трудом, ядра увеличены в размерах с диспергированным хроматином. Базальная мембрана прерывиста, местами с нечеткой и фрагментированной структурой. Наблюдалась значительная лимфоидная инфильтрация в подэпителиальном слое, причем все лимфоциты, обнаруженные на электронограммах, находились в активированном состоянии. В эпителии и субэпителиально обнаружены клетки Лангерганса, меж-

ду которыми отмечены контакты, способствующие антигенной стимуляции. Практически отсутствовали признаки кератинезации, отмечено выраженное расширение просветов сосудов. Наблюдалась инвазия форменных элементов крови в стенку сосуда. Отмечено появление волокон зрелого коллагена в межклеточных пространствах и в цитоплазме. Более выраженная лимфоидная инфильтрация, множественные контакты антигенпрезентирующих клеток и нарастающее повреждение сосудистой стенки отличает электронограммы пациентов с синдромом Гриншпана.

При изучении эрозивно-язвенных поражений методом лазерной флюоресцентной индукции у 34 больных ЭЯФ КПЛ СОР выявлены признаки патологии тканей, выразившиеся в изменении флюоресцентной картины по сравнению с близлежащими тканями, что проявлялось в наличии зон повышенной яркости на двухмерном аутофлюоресцентном изображении. Снимки областей эрозивно-язвенных поражений были проанализированы по интегральному профилю, описанному в таблице 4.

Таблица 4

Графические характеристики аутофлюоресцентного изображения у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая

Параметры	1	2	3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
	до лечения	2-е сутки лечения	4-я неделя лечения			
Амплитуда (усл. ЕД)	673,82 ±56,91	2863,82 ±179,38	1003,72 ±117,62	<0,05	<0,05	<0,05
Частота (Гц)	32,6 ±1,4	52,8 ±6,3	41,7 ±2,9	<0,05	>0,05	>0,05
Интенсивность (усл. ЕД)	852,72 ±102,82	1895,50 ±167,93	1752,72 ±102,84	<0,05	>0,05	<0,05

Отмечалось понижение интенсивности флюоресценции пораженного участка и повышение амплитуды по сравнению с нормой для данной области, которая определялась флюоресценцией окружающих тканей. Амплитуда колебаний имеет значение $673,82 \pm 56,91$ условных единиц, при максимуме интенсивности $852,72 \pm 102,82$ условных единиц и частоте излучения в очаге воспаления $32,6 \pm 1,4$ Гц.

После начала лечения (2-е сутки), еще до клинических проявлений активации

репаративных процессов наблюдалось изменение кривой интегрального профиля при аналогичных параметрах съемки. Изменения выражались в том, что возрастала интенсивность излучения. Данные изменения прослежены у всех больных и подвергнуты статистическому анализу на предмет определения достоверности произошедших изменений. Отмечено, что повышения интенсивности индуцированного излучения и частоты имели показатель достоверности $p < 0,05$. Следует отметить, что данные изменения были отмечены у больных в среднем за 5-7 суток до появления первых клинических признаков активизации репаративного процесса. Так, возрастание интенсивности индуцированного излучения отмечалось в среднем на вторые сутки от начала лечения, в то время как первые клинические признаки наблюдались только через 5-7 дней. По окончании курса терапии изменения выражались в снижении амплитуды и уменьшении частоты, пропорционально в очаге поражения и в прилегающих областях. Снижение интенсивности, однако не носило столь выраженного характера, как ее прирост на фоне начала лечения.

Выводы

1. Проведенные исследования подтвердили ряд особенностей, характерных для эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, в частности, тяжелое клиническое течение с частыми рецидивами, выраженные воспалительные явления – гиперемия, инфильтрация, длительно не эпителизирующиеся эрозивно-язвенные поражения.
2. Стоматологический статус пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта характеризуется низким уровнем гигиены полости рта, высокими значениями КПУ ($17,2 \pm 0,42$ балла), воспалительно-дистрофическими поражениями пародонта (средние значения индексов SBI – $24,4 \pm 0,64\%$, PI – $5,2 \pm 0,65$ балла, OHI-S – $1,3 \pm 0,12$ балла, РМА – $33,5 \pm 2,75\%$).
3. Местное применение стоматологической адгезивной пленки «Галавит ПЛ» в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта позволяет добиться длительной (12-14 месяцев) ре-

миссии у пациентов с десквамативным гингивитом и хроническим пародон-титом.

4. Комплексное лечение пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая с использованием биополимерных пленок «Галавит ПЛ» позволило одновременно с деградацией патологического процесса на слизистой оболочке рта получить нормализацию показателей фагоцитоза: фагоцитарная активность нейтрофилов с $58,2 \pm 0,5\%$ повысилась до $72,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$), а фагоцитарное число — с $4,1 \pm 0,05\%$ до $4,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).
5. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдается более выраженная лимфоидная инфильтрация, множественные контакты антиген-презентирующих клеток Ларгенганса и нарастающее повреждение сосудистой стенки в биоптатах пациентов с синдромом Гриншпана.
6. Метод лазерной флуоресцентной индукции не инвазивен и позволяет судить об эффективности проводимой терапии пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта на ранних сроках, когда репаративные процессы в пораженных участках слизистой оболочки уже возникли, а клинические признаки еще не выражены, обеспечивает проведение компьютерного мониторинга, что свидетельствует о высокой его информативности.
7. Разработанный на основании полученных клинических, морфологических и иммунологических данных алгоритм лечения больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением пленки «Галавит ПЛ», позволил сократить сроки эпителизации эрозий, увеличить период ремиссии (более года) у $76,7\%$ пациентов основной группы, и при этом уменьшить число обострений в 1,5 раза (по сравнению с контрольной группой).

Практические рекомендации

1. Стоматологическая адгезивная пленка «Галавит ПЛ», содержащая иммуномодулятор «Галавит», рекомендована для применения в качестве средства патогенетической терапии в комплексном лечении больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

2. Профилактические мероприятия с целью предупреждения рецидива заболевания направлены на предотвращение механических, физических и химических травм СОР, гальванизма, тщательную санацию полости рта, поддержание высокой индивидуальной гигиены, регулярные лечебно-профилактические осмотры, лечение сопутствующей соматической патологии и стрессовых состояний.
3. Полоски пленки «Галавит ПЛ» рекомендуется нарезать так, чтобы они перекрывали границы поражения на 3,0-5,0 мм и фиксировать к слизистой оболочке рта 4-6 раз в день, ежедневно, после приема пищи и перед сном, в течение всего курса лечения. Рекомендуемый курс терапии для достижения выраженного и стойкого терапевтического эффекта составляет 28 дней. С целью изоляции болезненного участка возможно использование пленки во время приема пищи.
4. Применение пленки «Галавит ПЛ» предусматривает поддержание высокого уровня гигиены полости рта, удаление над- и поддесневых зубных отложений, антисептическую обработку и по показаниям лечение разрушенных зубов, заболеваний тканей пародонта, ортопедическую реабилитацию.
5. Пленка «Галавит ПЛ» удобна для самостоятельного применения пациентами в домашних условиях, как в процессе лечения, так и в промежутках между ними.
6. С целью выявления эффективности проводимого комплексного лечения больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта рекомендовано применение метода лазерной флюоресцентной индукции, позволяющего на любом этапе реабилитации получать информацию об эффективности проводимой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Акинфиева В.Б.. Применение диплен-пленки «Галавит» в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки полости рта.// Сборник трудов Всероссийской научно – практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». — М., 2004. — С. 32-35

2. Акинфиева В.Б., Конопля Е.Е. Опыт использования дипленовых пленок «Галавит» при лечении эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта.// Сборник конференции «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины»- М.: Издат. дом «Русский врач»- 2004. — С.294
3. Петрова Л.В., Акинфиева В.Б. Диплен-пленка «Галавит» в терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.// Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона А.Л. под ред. проф. Ю.Н.Перламутрова. — М., 2004. — С.56-57
4. Акинфиева В.Б. Эффективность применения биополимерных пленок с иммуномодулятором «Галавит» у больных эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки полости рта ЭЯП КПЛ СОР// Сборник трудов XXVI Научно – практической конференции молодых ученых под ред. проф. И.Ю.Лебедеенко. — М., 2004. — С. 74
5. Акинфиева В.Б., Арутюнов С.Д., Стаханов М.Л.. Применение метода лазерной флюоресцентной индукции для оценки эффективности лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.// «Форум стоматологии», №3. — М., 2005. — С. 85-87
6. Акинфиева В.Б. Оптимизация методов местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.// Сборник трудов XXVII Научно – практической конференции молодых ученых под ред. проф. И.Ю.Лебедеенко. — М., 2005. — С. 74
7. Арутюнов С.Д., Перламутров Ю.Н., Акинфиева В.Б., Брагина Е.Е. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением биополимерных пленок «Галавит ПЛ». // «Форум стоматологии», №4. — М., 2005. — С. 24-29
8. Арутюнов С.Д., Перламутров Ю.Н., Акинфиева В.Б. Оценка эффективности лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта методом лазерной флюоресцентной индукции.// Сборник трудов III Всероссийской Научно–практической конференции

- «Образование, наука и практика в стоматологии» Дентал Ревю. — М., 2006. — С. 25-26
9. Акинфиева В.Б. Оценка эффективности лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта методом лазерной флюоресцентной индукции.// Сборник трудов XXVIII Научно-практической конференции молодых ученых под ред. проф. И.Ю.Лебедеенко. — М., 2006. — С. 72
 10. Арутюнов С.Д., Перламутров Ю.Н., Акинфиева В.Б. Клинико-иммунологическая эффективность применения биополимерных пленок «Галавит ПЛ» в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта. // «Форум стоматологии», №1. — М., 2006. — С. 27-31
 11. Акинфиева В.Б. Применение «Галавит ПЛ» в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.// Сборник трудов межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 20-летию кафедры стоматологии общей практики. — М., 2006. — С. 12-13.
 12. Арутюнов С., Акинфиева В., Перламутров Ю. Комплексное лечение эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием биополимерных пленок «Галавит ПЛ». // «Кафедра», том 5, №4. — М., 2006. — С. 48-51.