

ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Сирак С.В., Ханова С.А., Сирак А.Г.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, Россия (355000, Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: stgma@br.ru

В статье представлена сравнительная оценка различных методов местной терапии при проявлениях типичной формы красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта. Всего под наблюдением и лечением находилось 112 пациентов, в возрасте от 32 до 75 лет, среди которых было 58 мужчин и 54 женщины. Все 112 больных были распределены на 2 группы. Первую составили 58 пациентов, которым на очаги поражения наносили разработанную адгезивную мазь, вторую группу составили 54 пациента, которым применяли традиционные методы местного лечения (кератопластики). Оценка эффективности лечения больных обеих групп проводили на основании клинических данных и результатов контрольных биохимических исследований. Как показали результаты проведенного исследования, характер динамики клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и лабораторных показателей до и после проводимого лечения свидетельствует об эффективности разработанного метода, а также о целесообразности его более широкого использования в стоматологической и дерматовенерологической практике.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, красный плоский лишай, папула, эпителизация, слизистая оболочка полости рта, смешанная слюна, протеолиз.

LICHEN PLANUS OF THE ORAL MUCOSA: AN OPPORTUNITY FOR LOCAL TREATMENT AGAINST A BACKGROUND OF GENERAL THERAPY

Sirak S.V., Khanova C.A., Sirak A.G.

SEI HPE "Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia", Stavropol, Russia (355000, Stavropol, Mira str., 310), e-mail: stgma@br.ru

The article presents a comparative evaluation of different methods of local therapy manifestations typical form of the oral lichen planus on the mucous membrane of the oral cavity. Just the observation of 112 patients, ranging in age from 32 to 75 years old, who was 58 men and 54 women. All 112 patients divided into 2 groups. The first was 58 patients on lesions inflicted developed ointment, the second group consisted of 54 patients who used traditional methods of local treatment. Estimation of efficiency of treatment of patients in both groups was performed on the basis of clinical data and the results of the control of biochemical researches. As shown by the results of the study, the nature of dynamics of clinical course oral lichen planus and laboratory indices before and after the conducted treatment testifies to the effectiveness of the developed method and about the expediency of its wider use in dental practice.

Keywords: oral lichen planus, the mucous membrane of the oral cavity, papule, epithelization, the mucous membrane of the oral cavity, mixed saliva, proteolysis.

Актуальность проблемы. Разработка новых патогенетически обоснованных методов лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) является одной из важнейших задач современной клинической стоматологии и дерматовенерологии. На сегодняшний день красный плоский лишай занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний слизистой оболочки полости рта, составляя по некоторым данным от 12 % до 40 % [3, 5]. В последние годы отмечается прогрессирование данной тенденции [1, 2, 6].

Несмотря на многочисленные исследования, вопросы этиологии и патогенеза этого заболевания, отличающегося полиморфизмом клинических проявлений, своеобразием

течения, высокой устойчивостью к проводимой терапии, остаются малоизученными. Проблема лечения и профилактики красного плоского лишая приобретает еще большее значение в связи с тем, что эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы заболевания относятся к факультативным предракам слизистой оболочки полости рта [1, 4, 7, 11].

В настоящее время существуют два основных направления в объяснении патогенеза красного плоского лишая. Одни авторы отдают предпочтение общим факторам, другие – местным. К первому направлению относится целый ряд гипотез возникновения и развития красного плоского лишая, среди которых одно из наиболее важных мест принадлежит нейроэндокринной теории [5, 6, 9]. Другая группа исследователей считает, что в основе развития красного плоского лишая лежат нарушения в деятельности нервной системы [2, 10]. Ряд авторов главную роль в развитии красного плоского лишая отводят нарушениям в иммунной системе [3]. Заслуживают внимания и некоторые исследования, связывающие патогенез красного плоского лишая с патологией желудочно-кишечного тракта, генетическими факторами и нарушениями микробиоценоза [5, 9].

Среди местных факторов возникновения красного плоского лишая значительная роль принадлежит нарушению микробного состава полости рта, которое приводит к снижению уровня естественных факторов антибактериальной защиты и иммунологической реактивности организма [3, 6, 8].

Немногочисленные исследования, касающиеся нарушения белкового обмена в смешанной слюне у больных красным плоским лишаем, не дают четкого представления о его роли в развитии данного заболевания [1, 2, 7]. В доступной нам литературе встречаются лишь отрывочные сведения, раскрывающие роль процессов протеолиза в смешанной слюне у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Следует отметить, что методы и средства лечения плоского лишая с локализацией на слизистой оболочке полости рта дерматовенерологами не изменялись на протяжении последних лет. Сегодня местная терапия в полости рта сводится к назначению кортикостероидных мазей в виде аппликаций, однако, используемые мази, масла, кремы и пасты не обладают одновременно адгезивным, противовоспалительным и ангиопротекторным эффектом. Такое лечение не предотвращает развитие рецидивов заболевания. Местные препараты назначаются без учета патогенеза заболевания и роли буферных емкостей смешанной слюны. Отсутствие стабильных результатов при использовании существующих методов местной терапии убеждают в необходимости поиска новых подходов к лечению красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, что дает основание считать выбранную тему исследования актуальной и обоснованной.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта путем патогенетического и клинико-биохимического обоснования к использованию поликомпонентной адгезивной мази.

Материалы и методы исследования. Всего под наблюдением находилось 112 пациентов, в возрасте от 32 до 75 лет, среди которых было 50 мужчин и 62 женщины. Все 112 больных КПЛ СОПР распределены на 2 группы. Первую составили 58 пациентов, которым на очаги поражения наносили разработанную «Адгезивную мазь для лечения поражений слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае» с β -аминокапроновой кислотой (патент РФ на изобретение №2508120 от 27.02.2014 г. по заявке №2012147876 от 09.11.2012).

Вторую группу составили 54 пациента, которым применяли традиционные методы местного лечения (кератопластики: облепиховое масло, шиповник, алое).

Общее лечение больных обеих групп включало седативную, гипосенсибилизирующую терапию, заместительную терапию препаратами тимуса, а также мероприятия, направленные на нормализацию обменных процессов в организме и повышение неспецифической реактивности организма. Оценку эффективности лечения больных обеих групп проводили на основании клинических данных и результатов контрольных биохимических исследований.

В качестве исследуемого материала использовали ротовую жидкость (смешанную слюну), которую собирали в пробирку без стимуляции, утром натощак до чистки зубов в течение 5 минут. В собранную слюну вводили бактериостатик – азид натрия (NaN_3) в конечной концентрации 15 мМоль/л, что соответствует 1,0 г/л содержимого ротовой полости, полученную смесь центрифугировали при 3500 оборотов в минуту в течение 15 минут. В качестве исследуемого материала использовали надосадочную жидкость. Содержание общего белка определяли по Лоури. Принцип метода заключается в способности медных комплексов аминокислотных остатков, в первую очередь тирозина и триптофана, а затем цистеина и гистидина восстанавливать реактив Фолина с образованием окрашенного продукта с максимумом поглощения при 750 нм. Для определения белка использовали наборы реактивов фирмы «Bio-Raid» (США) «DC Protein assay», содержащие реагент «А» (щелочной раствор тартрата меди), реагент «В» (реагент Фолина) и стандартный сертифицированный раствор бычьего сывороточного альбумина с концентрацией 1,39 г/л.

Клиническая оценка эффективности лечения основывалась на степени уменьшения гиперемии, отека, болезненности, ускорения эпителизации эрозий и язв, а также рассасывания очагов кератоза. Лечение больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта проводилось по плану, составленному индивидуально для каждого больного, и состояло из комплексного обследования и лечебных мероприятий. Подход к

выбору метода лечения зависел от формы, тяжести заболевания, степени выраженности процессов протеолиза и общего состояния организма.

Местное лечение предусматривало устранение воспалительного процесса в пораженном участке слизистой оболочки полости рта и воздействие на участки кератоза.

Применение АМ: мазь наносили на слизистую оболочку полости рта и губ шпателем в виде тонкого слоя, пациентам рекомендовали в течение 1 часа воздерживаться от приема пищи и воды. Кратность процедуры: 3 раза в сутки за 1 час до еды.

Результаты исследования и их обсуждение. Общеизвестно, что смешанная слюна – сложная биологическая жидкость, вырабатываемая слюнными железами, которая является обменной средой для органов и тканей полости рта, в которую поступают различные вещества (белки, гормоны, ферменты, микроэлементы). Все физиологические и патологические реакции в организме человека происходят при непосредственном участии белков. Изменение концентрации белков имеет место при многих как физиологических, так и патологических состояниях. Причем количественный и качественный состав белков в крови, а также в слюне отражает состояние белкового обмена организма в целом.

Поэтому одной из задач настоящего исследования стало изучение общего белка и белковых фракций смешанной слюны у больных с различными формами красного плоского лишая. В качестве материала для исследования общего белка использовали смешанную слюну 112 больных красным плоским лишаем и 20 практически здоровых пациентов, составивших контрольную группу.

Как свидетельствуют полученные данные, общее содержание белка у больных типичной, гиперкератотической, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая хотя и превышало аналогичный показатель у лиц контрольной группы, однако, это превышение было недостоверным ($p > 0,05$). Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению общего белка смешанной слюны у больных в порядке нарастания степени тяжести рассматриваемых форм красного плоского лишая в следующем порядке: типичная – гиперкератотическая – экссудативно-гиперемическая – эрозивно-язвенная.

Тенденция к увеличению общего белка у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, по всей вероятности, не связана с усилением деятельности слюнных желез, а также ее нельзя объяснить относительным нарастанием содержания белка в связи с обезвоживанием организма.

В физиологических условиях обеспечивается равновесие между ингибиторами протеиназ и протеазами. Установлено, что при типичной и гиперкератотической формах КПЛ СОПР это равновесие сохраняется. Вследствие этого, диффундирующий из сыворотки

крови в смешанную слюну α_1 -ингибитор протеиназ не связывается с протеазами и присутствует только в виде «быстрой» формы.

В свою очередь, при экссудативно-гиперемической форме КПЛ СОПР воспалительная реакция менее выражена, чем при эрозивно-язвенной форме, поэтому свободные протеазы присутствуют в небольших количествах. Их связывает лишь небольшая часть свободно диффундирующего α_1 -ингибитора протеиназ. Таким образом, компенсируется нарушенное равновесие, чем и объясняется преобладание «быстрой» фракции α_1 -ингибитора протеиназ над «медленной».

При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР, характеризующейся наиболее выраженным воспалительным компонентом, происходит вторичное инфицирование эрозий и язв патогенными микроорганизмами. Данные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности выделяют огромное количество протеиназ. В этой связи большая часть поступающего α_1 -ингибитора протеиназ связывается с протеиназами микроорганизмов, в результате этого преобладание «медленной» формы над «быстрой» становится необратимым. Следовательно, диффузия α_1 -ингибитора протеиназ в смешанную слюну больных КПЛ СОПР носит защитный характер и повышает антипротеолитический потенциал смешанной слюны.

Полученные данные о нарастании интенсивности процессов протеолиза в смешанной слюне у больных типичной, экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР, дали возможность включить в комплекс местной терапии этих форм заболевания разработанную адгезивную поликомпонентную мазь, основным компонентом которой явился один из ингибиторов протеолиза – β -аминокапроновая кислота. Она способна блокировать активаторы плазминогена и частично плазминоген, а также угнетать фибринолиз. Поскольку β -аминокапроновая кислота является ингибитором кининов (биогенных полипептидов, образующихся в организме из α -глобулинов под влиянием калликреина), она обеспечивает локальный гомеостаз слизистой оболочки при широком спектре патологических процессов. Активно участвует в иммунологических реакциях, препятствуя соединению антиген-антитела и разрушению тучных клеток в очаге воспаления. Являясь иммунокорректором, тормозит рост бластоматозных клеток, ингибирует вирусную инфекцию, нормализует микроциркуляторные нарушения, способствует быстрому образованию фибрина.

Анализ полученных данных показал, что сроки полного излечения больных зависели от формы, степени тяжести заболевания, площади и распространения кератоза, от наличия сопутствующей патологии, а также используемого метода лечения.

Сравнивая результаты лечения больных первой и второй групп, мы пришли к следующему заключению.

Установлено, что средний срок лечения больных типичной формой красного плоского лишая при использовании в комплексном лечении разработанной нами «Адгезивной мази для лечения поражений слизистой оболочки полости рта при КПЛ» составил $24,3 \pm 0,2$ дня, а при назначении традиционных методов – $37,4 \pm 1,9$ дней. Причем у больных первой группы положительные результаты составили 96,3 %, у пациентов 2-ой группы – 84,2 %.

Установлено, что средний срок лечения больных первой группы с экссудативно-гиперемической формой равнялся $23,5 \pm 0,2$ дням, а положительные результаты, которые мы оценивали не только по исчезновению гиперемии и отека, но и по рассасыванию папулезных высыпаний, были получены в 96,5 %. У больных второй группы аналогичные показатели составили $33,5 \pm 1,6$ дня и 91,4 %.

Установлено, что средний срок лечения больных первой группы с эрозивно-язвенной формой заболевания продолжался $23,9 \pm 0,6$ дня и у 92,3 % пациентов результаты лечения были оценены как положительные: т.е. наравне с эпителизацией эрозий и язв отмечался регресс и папулезных элементов на слизистой оболочке полости рта. При лечении больных второй группы положительные результаты составили 88,5 %, однако сроки лечения значительно удлинялись до $34,7 \pm 2,1$ дней.

Результаты клинического наблюдения свидетельствуют о том, что проводимые лечебные мероприятия оказались наиболее эффективными у тех больных, в комплексном лечении которых применяли разработанную мазь с β -аминокапроновой кислотой. В результате сроки лечения больных этой группы сократились в среднем на 7–12 дней по сравнению с группой, где использовались традиционные средства местной терапии.

Особо следует подчеркнуть, что клиническое улучшение состояния больных с использованием разработанной схемы комплексного лечения сопровождалось положительными изменениями и в биохимических показателях. Об этом свидетельствует характер белковых фракций у больных типичной, экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая, приближенный к уровню контрольной группы. Данный эффект проявлялся в уменьшении количества низкомолекулярных и увеличении высокомолекулярных белков.

Поэтому при типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах красного плоского лишая процентное содержание белковых фракций в диапазоне 19–79 кДа до лечения составляло 84,2, 84,9 и 85,5 % соответственно, а после проведенного лечения уменьшилось до 77,2 %, 76,9 %, 79,6 % и приблизилось к уровню контрольной группы (75,4 %).

В диапазоне молекулярных масс 79–155 кДа установлена следующая картина: после проведенного лечения процентное содержание белковых фракций при всех формах красного плоского лишая, за исключением гиперкератотической, значительно повысилось. Соотношение белковых фракций составило от 14,7 % до 22,9 % при типичной, с 15,7 % до 22,8 % при экссудативно-гиперемической, с 15,2 % до 20,3 % – при эрозивно-язвенной формах заболевания и приблизилось к уровню контрольной группы (21,9 %).

После проведенного лечения отмечена нормализация уровней альбумина, церулоплазмينا, α_1 -ингибитора протеиназ и IgA.

При экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах заболевания установлено отсутствие комплекса « α_1 -ингибитор протеиназ-сериновая протеиназа», что свидетельствует о восстановлении ингибиторного потенциала смешанной слюны у больных КПЛ СОПР на фоне проводимого лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение разработанной и запатентованной «Адгезивной мази для лечения поражений слизистой оболочки полости рта при КПЛ», содержащей β -аминокапроновую кислоту в комплексном лечении типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

Разработанная мазь прошла клинические испытания на базе ГБУ «Краевой клинический венерологический диспансер» г. Ставрополя.

Заключение. Как показали результаты проведенного исследования, характер динамики клинического течения КПЛ СОПР и лабораторных показателей до и после проводимого лечения свидетельствует об эффективности разработанного метода, а также о целесообразности его более широкого использования в стоматологической практике.

Список литературы

1. Беляева Н.С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Н.С. Беляева: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2010. – 24 с.
2. Боровский Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкилейсон // Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс, 2001. – 320 с.
3. Григорьян А.А. Разработка и клиническое применение нового ранозаживляющего средства для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей и подростков / Григорьян А.А., Сирак С.В., Сирак А.Г. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 41.

4. Либик Т.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Т.В. Либик: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2010. – 24 с.
5. Сирак С.В. Особенности выбора антимикробных препаратов для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей и подростков / С.В. Сирак, И.А. Шаповалова, Ю.Н. Пугина [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т.7. – № 4. – С. 61-63.
6. Сирак С.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте / С.В. Сирак, М.В. Зекерьяева // Пародонтология. – 2010. – № 1. – С. 46-50.
7. Сирак С.В. Использование поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с иммуномодулирующим препаратом в комплексной терапии пузырчатки / С.В. Сирак, И.А. Копылова, В.В. Чеботарев [и др.] // Пародонтология. – 2012. – Т. 17. – № 2. – С. 62-65.
8. Сирак С.В. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах / С.В. Сирак, В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.8. – № 1. – С. 59-62.
9. Сирак С.В. Изучение эффективности ранозаживляющего средства для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей и подростков / С.В. Сирак, И.А. Шаповалова, М.В. Локтионова, А.К. Лолаева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 2. – С. 79-81.
10. Сирак С.В. Использование результатов анкетирования врачей-стоматологов для профилактики осложнений, возникающих на этапах эндодонтического лечения зубов / С.В. Сирак, И.А. Копылова // Эндодонтия Today. – 2010. – № 1. – С. 47-51.
11. Сирак С.В. Стоматологическая заболеваемость взрослого населения основных климатогеографических зон Ставропольского края / С. В. Сирак: Дисс. ... канд. мед. наук / Ставропольская гос. мед. академия. – Ставрополь, 2003.

Рецензенты:

Чеботарев В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Ставрополь.

Калиниченко А.А., д.м.н., главный врач стоматологической клиники «Фитодент», г. Михайловск.