

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шакирова Альмира Вильевна

**Оптимизация комплексного лечения пациентов с
осложненными формами плоского лишая полости рта**

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Т.Л. Рединова

Пермь, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.	3
Глава 1. КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИКА, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ	7
1.1 Клиника, этиология и патогенез плоского лишая полости рта	7
1.2 Принципы лечения плоского лишая полости рта	17
Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1 Характеристика группы сравнения	28
2.2 Характеристика обследованных основных групп	29
2.3 Клинические методы исследования пациентов с красным плоским лишаем полости рта	36
2.4 Цитологические методы исследования	41
2.5 Методы статистической обработки	52
Результаты собственных исследований	53
Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ И РАЗЛИЧНЫХ ЕГО ФОРМ	53
Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ НАТИВНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ В ПОЛОСТИ РТА	56
Глава 5. ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ В ДИНАМИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	62
5.1 Динамика изменения клинических и цитологических показателей в зависимости от назначаемых глюкокортикоидов топического действия в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем	71

5.2 Динамика изменения клинических и цитологических показателей в зависимости от приема антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем	77
Обсуждение полученных результатов	90
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	121

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта – это хроническое воспалительное заболевание с длительным рецидивирующим течением, имеющее многообразие клинических форм с высоким риском озлокачествления (Л.В. Петрова, 2002; О.Ф. Рабинович, 2001; О.С.Гилева с соавт., 2013; *I. Al-Hashimi*, 2007; *Y. Liu*, 2010; *Z. Jaafari-Ashkavandi et al.*, 2011; *J.Au, D. Patel*, 2013). Среди болезней слизистой оболочки полости рта (СОПР) красный плоский лишай встречается в 30–35% (Е.В. Боровский, 2001; И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломиашвили, 2008; *I. Al-Hashimi*, 2007), сочетанное поражение с кожей имеет место в 23–75% случаев (Г.В. Банченко, 1991; О.Ф. Рабинович, 2001), а частота изолированного поражения слизистой оболочки полости рта по данным разных авторов варьирует от 17 до 77% (Г.В. Банченко, 1991; Н.Ф. Данилевский, 2001; Н.С. Белева, 2010).

Многие российские и зарубежные авторы относят красный плоский лишай к коморидным заболеваниям, развивающимся у лиц, отягощенных заболеваниями желудочно-кишечного тракта, эндокринной патологией и болезнями сердечно-сосудистой системы (Н.С.Белева, 2010; О.С.Гилева, 2013; С.С Григорьев, П.Б. Жовтяк, 2014; Н.А. Слесаренко с соавт., 2014; *R.E. Friedrich*, 2003).

В патогенезе плоского лишая рассматривают различные механизмы, но отдают предпочтение иммуно-аллергическому генезу (О.Ф. Рабинович, 2001; Е.В. Иванова, 2003; Н.В. Тиунова, 2009; О.В. Летаева, 2012; Л.М. Лукиных, 2013; *S.M. Breathnach*, 2010) и оксидативным изменениям (Т.В. Анисимова, Ю.С. Бутов, 2003; Л.В. Петрова, 2004; Г.М. Барер, 2010; Э.Д. Сурдина с соавт., 2014).

Несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, повышение эффективности лечения, особенно при тяжелых формах поражения (экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная и буллезная), протекающих

торпидно, трудно поддающихся регрессу, а значит и повышающих риск опухолевой трансформации, остается актуальной задачей стоматологии.

Цель исследования:

повысить эффективность лечения осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта путем сочетанного применения различных гормональных средств и антиоксидантных препаратов.

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

1. изучить частоту красного плоского лишая среди заболеваний слизистой оболочки полости рта пациентов консультативного приема кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, направляемых из различных лечебных учреждений Удмуртской Республики за последние 10 лет, и динамику структуры различных форм заболевания;
2. определить показатели нативной капиллярной крови и доказать объективизирующие их значения;
3. изучить показатели нативной капиллярной крови у лиц с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта на фоне различной соматической патологии;
4. оценить в динамике наблюдения клиническими и цитологическими методами эффективность комплексной терапии пациентов с красным плоским лишаем полости рта путем подбора различных стероидных препаратов топического действия и назначения антиоксидантных средств.

Научная новизна:

Установлено, что за последние 5 лет частота встречаемости плоского лишая слизистой оболочки полости рта среди пациентов консультативного приема в Удмуртской Республике возросла в 2 раза, а диагностирование осложненных форм увеличилось в 1,5 раза.

Впервые на основании проведенного исследования разработаны цифровые показатели реологических свойств крови путем микроскопирования нативной капиллярной капли и обоснована их объективность методами доказательной медицины (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 05.14 от 26.06.2014).

Впервые установлено, что независимо от фоновой соматической патологии у лиц с манифестацией красного плоского лишая в полости рта существенно увеличены агрегационные свойства эритроцитов.

Обнаружено, что при тяжелых формах красного плоского лишая снижен мукозальный иммунитет полости рта, обусловленный адсорбционной активностью эпителиоцитов.

Доказана высокая эффективность стероидных препаратов группы бетаметазона в комплексном лечении пациентов с осложненными формами красного плоского лишая полости рта.

Клиническими и цитологическими методами доказана эффективность антиоксидантов, включенных в комплексное лечение пациентов с осложненными формами красного плоского лишая полости рта.

Практическая значимость:

Установлено, что при красном плоском лишае слизистой оболочки имеет место снижение неспецифических факторов защиты полости рта и нарушение реологических свойств крови.

Доказано, что критериями оценки эффективности комплексного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта могут быть показатели, отражающие адсорбционные свойства эпителиоцитов и агрегационные свойства эритроцитов в нативной капле крови.

Выявлен высокий терапевтический эффект препаратов бетаметазона, особенно инъекционного введения, при лечении осложненных форм красного плоского лишая полости рта.

Доказана эффективность антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем полости рта.

Положения, выносимые на защиту:

1. Красный плоский лишай относится к коморбидным заболеваниям, возникновение которого сопровождается ухудшением функционального состояния эритроцитов крови.
2. При лечении осложненных форм красного плоского лишая полости рта наиболее быстрый клинический эффект в ближайшие сроки наблюдения достигается при назначении глюкокортикоидных препаратов группы бетаметазона, а положительная динамика в отдаленные сроки наблюдения сохраняется у пациентов, в комплекс лечения которых были включены антиоксиданты.

Личное участие автора в выполнении исследования.

Планирование этапов диссертационного исследования, постановка цели и задач осуществлены совместно с научным руководителем. Подбор и анализ литературы, проведение клинических и цитологических методов исследования, ведение медицинской документации проводились непосредственно автором. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов исследования. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета стоматологического факультета государственного бюджетного образовательного учреждения «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 29.11.2011 (протокола заседания № 9).

Номер государственной регистрации темы 01201463465.

Степень достоверности и апробация результатов.

Материал исследования документирован, цифровые данные подвергнуты статистической обработке. Статистическая обработка проведена с использованием современных методов и согласно рандомизации исследуемых групп пациентов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научной конференции «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2012); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г.Д. Овруцкого (Казань, 2013); XX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Омск, 2014); научно-практической конференции, посвященная 35-летию стоматологического факультета ИГМА (Ижевск, 2015); расширенном заседании кафедр стоматологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ижевск, 29.05.2015, протокол № 2); заседании научно-координационного совета по стоматологии ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 05.06.2015г., протокол № 95).

Публикации.

По результатам проведенного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Для врачей-стоматологов издано информационное письмо на тему: «Комплексное лечение осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта» утвержденное Минздравом Удмуртской Республики.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии (зав. кафедрой – д-р. мед. наук, проф. Т.Л. Рединова) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная

медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, практику работы стоматологической клинической поликлиники государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, БУЗ УР «Республиканская стоматологическая поликлиника МЗ УР» (гл.врач – Богданов А.М.), ООО «Эстет-сервис» (гл.врач – Колесникова М.А), ООО «Поликлиника «Казмаска» (гл.врач – Жаткина Н.С.).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, результаты исследований иллюстрированы 36 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 160 отечественных и 71 иностранных источников.

Глава 1. КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИКА, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ

1.1. Клиника, этиология и патогенез плоского лишая полости рта

Красный плоский лишай (КПЛ) – распространенное, хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек воспалительно-дистрофического характера, отличающееся упорным течением, частыми рецидивами, резистентностью к проводимой терапии.

Термин «Красный плоский лишай» был введен в 1980 году австрийским врачом Ф. Небра – одним из основоположников дерматологии. Первые высыпания на слизистой оболочке полости рта при плоском лишае описал *Wilson* в 1869 году. В отечественной медицине первооткрывателем стал В. М. Бехтерев (1881). Изучением этого заболевания занимались А.И. Пospelов (1881), Ф.И. Гринфельд (1924), М.И. Пер (1941), Cooke (1953), Б.М. Пашков (1963), Е.И. Абрамова (1956) и др.

В структуре заболеваний слизистой оболочки рта КПЛ составляет 30,0–35,0% (С.И. Довжанский, 1990; Е.В. Боровский, 2001; И.В. Анисимова, 2008; О.С. Гилева, 2012; *I. Al-Hashimi*, 2007), среди кожных заболеваний – 0,8–2,5% (*D. Eisen*, 2002), частота изолированного поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) по данным разных авторов варьирует от 17,0 до 77,0% (Е.И. Абрамова, М.М. Алиев, Е.А. Земская, 1985; Ю.К. Скрипкин и др., 2002; Н.С. Белева, 2010; Е.В. Матушевская и др., 2010). Сочетанное с кожей поражение слизистой полости рта и красной каймы губ встречается в 23,0–75,0% случаев (Б.М. Пашков, 1963; Е.И. Абрамова, 1966; М.М. Алиев, 1986; Г.В. Банченко, 1991; О.Ф. Рабинович, 2002). За последние 20 лет частота встречаемости изолированных форм КПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР) увеличилась в 2 раза. Так, по данным С.В. Сирак и С.А. Хановой (2013), частота

диагностирования изолированных форм КПЛ с поражением СОПР составляет от 60 до 80%.

По возрастной и гендерной принадлежности 62–67% больных – это женщины в возрасте 40–60 лет, то есть женщины, находящиеся в периклимактерическом периоде, что позволяет относить их к группе риска в плане возникновения КПЛ СОПР (А.Л. Машкиллейсон, 1984; Н.К. Абдуев, 1989; А.А. Ярвиц, 1994; Л.В. Петрова, 2002; С.В. Литвинов, 2005; И.В. Анисимова, 2008; *S.J. Silverman*, 1991, 1997; *S. Patel*, 2005; *P. Belfiore*, 2006; *M. Origoni*, 2011).

Поражения КПЛ полости рта у детей впервые описаны в 1920 году и с того времени в литературе сообщения о выявлении заболеваний у детей встречались редко. Хотя в последние годы частота встречаемости КПЛ у детей увеличилась (*R. Sharma, V. Maheshwari*, 1999; *S. Patel*, 2005). *Walton et al.* (2010) обнаружили проявления КПЛ в полости рта у 8 из 36 детей. В исследовании *A.J. Kanwar и D. De*, (2010), включающем 100 детей, поражения слизистой полости рта плоским лишаем выявлены у 17 человек.

КПЛ характеризуется возможностью озлокачествления (Е.Л. Менин, 1977; В.А. Дунаевский, 1986; Г.В. Банченко, 1991; Н.Г. Баранник, 1995; Е.В. Боровский, 2001; *I. Al-Hashimi*, 2007; *Y. Liu*, 2010). Причем процент опухолевой трансформации, по данным разных авторов, может составлять от 0,5% до 7,0% (А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко, 1978; С.И. Довжанский, И.А. Слесаренко, 1995; *F. Virgili et al.*, 1992; *E. Van der Mey et al.*, 1999; *T. Nagao et al.*, 2003).

Е.В. Боровский и А.Л. Машкиллейсон (1984) в своей классификации относят эрозивно-язвенную и гиперкератотическую формы КПЛ к группе факультативного предрака. Хотя *N. Barnard* (1993) и *Glundquist* (1996) диагностировали озлокачествление при эрозивно-язвенной форме КПЛ в 60% случаев.

Высыпания КПЛ в полости рта наиболее часто локализуются на слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов, в ретромолярном пространстве, на

боковых поверхностях языка. Слизистая оболочка губ, неба и прикрепленной десны поражаются гораздо реже.

В зависимости от элементов поражения и зоны их высыпания в полости рта предложены классификации КПЛ: Б.М. Пашков (1963); В.И. Пинчук (1969); И.О. Новик (1969); Ю.К. Скрипкин (1997); Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон (1984); Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский с соавт. (2000); Н.Ф. Данилевский (2001).

Все выше перечисленные классификации имеют свои достоинства и недостатки.

Так, согласно наиболее распространенной классификации Е.В. Боровского и А.Л. Машкиллейсона (1984) выделяют 6 форм КПЛ СОПР. Однако четыре формы определяются по морфологическим элементам (экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная, гиперкератотическая), а две из них – по локализации элементов на слизистой оболочке (типичная, атипичная).

В классификации МКБ–10 разделение форм идет по тому же принципу, но кроме форм по морфологическим элементам (L 43.1, L 43.80–43.83) и локализации этих элементов (L 43.IX), выделены формы с учетом этиологических факторов (L 43.2 – лишаевидная реакция на лекарственные средства).

В последнее время авторы выделяют 2 основные группы нозологических форм КПЛ: неосложнённые (без выраженных воспалительных признаков) и осложнённые.

К осложнённой группе заболеваний относят формы, сопровождающиеся воспалительной реакцией – это: экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная (Г.В. Банченко и соавт., 2000). По данным Л.В.Петровой (2002)Ю, осложненные формы наблюдаются у 26,5% пациентов, а у больных старше 60 лет встречаются уже в 35,6% случаев.

Изучение причин возникновения КПЛ длится более ста лет, но до сих пор не существует единой теории его происхождения и методов эффективной терапии. В литературе на этот счет имеются различные мнения, данные и гипотезы.

Вирусной теории происхождения КПЛ придерживаются многие зарубежные авторы, связывая развитие патологических изменений в клетках эпителия слизистой ротовой полости с персистенцией вируса папилломы человека, вируса герпеса, вируса гепатита С (*A. Pedersen, 1996; Shimakage, 2000*).

По данным этих авторов, эпителиальные и эпидермальные клетки, поврежденные вирусами, становятся источником антигенов и стимулируют продукцию антител, следствием чего является аутоаллергическая реакция, способствующая повреждению базальной мембраны и дегенерации всех клеточных структур эпидермиса.

На связь между персистенцией вируса гепатита С (*HCV*) и проявлениями КПЛ СОПР указывают *О.В. Летаева (2012); Pilli et al. (2002); G. Lodi et al. (2005). M. Carrozzo, S. Gandolfo et al. (2013)*.

Так, *О.В. Летаева (2012)* выявила ДНК герпесвирусов (ВГЧ–6, ВГЧ–8, ВЭБ) в лимфоцитах периферической крови у 35,5% пациентов с КПЛ; а у больных с тяжелым течением заболевания частота лимфотропного герпесвирусного инфицирования обнаруживалась в 2,1 раза выше (67,6%) по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести заболевания.

Сторонниками неврогенной теории являются *В.М.Бехтерев (1881), С.И. Довжанский (1990), Н.Г. Короткий, Н.А. Слесаренко (1990). Е.Л. Аллик (2001), И.Н. Иванова (2003)*.

Неврогенная теория происхождения базируется на фактах манифестации КПЛ у пациентов после перенесенных стрессов, эмоциональных потрясений и наличия у пациентов изменений в деятельности центральной и периферической нервной системы функционального или органического генеза.

С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко (1990) обнаружили патологию нервно-рецепторного аппарата и нейро-дистрофические нарушения у пациентов с КПЛ на разных уровнях нервной системы.

P.V. Sugerma et al. (1993) у больных с КПЛ отмечают повышенную утомляемость, хроническую усталость, раздражительность, нарушение сна, мнительность.

Е.Л. Аллик (2001) в своем исследовании обнаружила у пациентов с КПЛ низкую стрессоустойчивость и состояние дезадаптации.

Т.В. Анисимова (2004) у пациентов с КПЛ обнаружила изменения в нейропсихологическом статусе, отметив наличие астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов с высокой корреляционной зависимостью между степенью реактивной тревожности и распространенностью дерматоза.

О.В. Рослякова и соавт. (2008) у большинства испытуемых (63,0%) выявили наличие стресса, фрустрации.

S. Chaudhary (2004) установил, что важную роль в инициации КПЛ играет психологический стресс, тревожное состояние и депрессия.

K. Ivanovski et al. (2005) указывают, что психологический и эмоциональный стресс являются одним из факторов перехода неосложненных форм КПЛ в осложненные.

По данным О.В.Росляковой (2010), у 76% больных плоским лишаем СОПР преобладает симпатическая иннервация, определяется повышенное содержание адреналина и норадреналина в суточной моче, у 65% имеет место повышенный уровень кортизола в сыворотке крови, а у 64% пациентов наблюдаются вегетативные изменения, манифестация которых диагностируется в 2 раза чаще, чем в норме.

Сторонники наследственной теории возникновения КПЛ находят связь между заболеванием и генами системы HLA (HLA-A3, B5, B7, B8) –

(Н.Б. Трофимова, 1986; Н.Г. Баранник, 1995; В.А.Молочков и соавт. 2011; *K. Sand et al.*, 2003; *A. Singal*, 2005).

Так, Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев с соавт. (2001) приводят данные о выявлении у 60% больных КПЛ антигена HLA–A3. Е.И.Абрамова (1966) у больных с КПЛ при наличии антигена HLA–A3 чаще диагностировала осложненные формы. По данным *K. Sandhu et al.* (2003), *A. Singal* (2005), развитие патологии в одной семье составляет 0,8%–1,2% случаев.

Описаны случаи токсико-аллергической реакции по типу КПЛ после воздействия на организм химических или физических факторов, принятия каких-либо лекарственных препаратов или веществ. Так, А.В. Шумский, Л.П. Трунина (2004) указывают 27 наименований препаратов, которые могут вызвать реакцию в виде КПЛ.

Описаны случаи контактных лихеноидных проявлений на слизистой полости рта, связанные с некоторыми стоматологическими материалами, используемыми для реставрации и протезирования (Г.А. Кудинов, 1969; В.Ю. Курляндский, 1972; *R. Laeijendecker et al.* 2004., *P. Lopez-Jornet et al.* 2004., *RS 3rd Rogers et al.* 2004., *M.H. Thornhill et al.* 2006).

Однако, в настоящее время наиболее важное значение в развитии КПЛ придается иммуноаллергической теории, согласно которой КПЛ является типичным аутоиммунным заболеванием, инициированным неидентифицированными аутоантигенами эпителия слизистой оболочки и эпидермиса (О.Ф. Рабинович, 2001; Е.В. Иванова, 2003; А.В. Шумский, 2005; *L.Walsh et al.*, 1995; *F. Chiapelli et al.*, 1997; *L. Eversole* 1997; *V. Morhenn* 1997; *P.B. Sugerman et al.*, 2000; *D. Eisen* 2003; *S.M. Breathnach*, 2010).

По данным Н.А. Слесаренко (1991, 1995); В.И. Пыцкого и соавт. (1999); *Yamamoto et al.* (1996); *Biocina et al.* (1998), в крови больных КПЛ СОПР выявляется повышенное число Т-клеток с функциональной активностью. Кроме того, у пациентов с КПЛ происходит усиленная выработка интерлейкина-1 (ИЛ-1)

(Н.А. Слесаренко, 1991, 1995; Л.М. Ханукова, 1999; *Valsecchi et al.*, 1991; *Dehinden*, 1997; *Toruniova et al.*, 1993).

Л.М. Ханукова с соавт. (1999) выявили у пациентов с КПЛ инфильтрацию слизистой оболочки Т-лимфоцитами и макрофагами, что характерно для воспалительных процессов, протекающих по типу ГЗТ, а степень интенсивности воспалительного процесса была прямо пропорционально степени инфильтрации слизистой.

Учитывая большое количество теорий возникновения КПЛ, отнести его к какой либо группе заболеваний по этио-патогенетическому фактору очень трудно. По-видимому, это и послужило основанием включить данное заболевание в классификации Е.В. Боровского и А.Л. Машкиллейсона (1984) в отдельную группу как кожно-слизистую реакцию.

Причем считается, что кожно-слизистая реакция по типу КПЛ может развиваться в ответ как на общие, так и на местные неблагоприятные факторы в полости рта.

К общим факторам относят, главным образом системные заболевания, а к местным – стоматологическую патологию, реставрационные материалы, микрофлору в топической зоне, механическую травму.

У больных КПЛ СОПР часто выявляется сопутствующая патология. На первом месте из соматических заболеваний встречается патология желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, энтероколит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка или кишечника, хронический гепатит, хронический панкреатит (А.Л.Машкиллейсон с соавт. 1980; А.В. Куликова, 1981; И.В. Безрукова, 1997; Т.А. Демина, 1993; О.С.Гилева, 2003; Э.Д. Сурдина и соавт., 2010; С.С Григорьев, П.Б. Жовтяк, 2014). Считается, что токсические вещества, всасываясь в пищеварительном тракте, связываются с белками крови и превращаются в антигены, которые вызывают выработку антител и образование иммунных комплексов (А.Л. Машкиллейсон, 1984; А.А. Райт 1991; И.В.

Безрукова, 1997; Л.П. Трунина, А.В. Шумский, 2003; *F. Cusano, G. Errico*, 1984), которые и провоцируют развитие КПЛ как аутоиммунного заболевания.

От 3,4% до 46,0% пациентов с КПЛ имеют патологию гепатобилиарной системы (А.Л. Машкиллейсон, 1984; Т.А. Демина, 1993; А.А. Епишова, 1993; *J.V. Bagan*, 1994; *F. Cottoni*, 1998; *R.E. Friedrich et al.*, 2003). *A. Rebora* и *F. Rongioletti* (1984) считают, что хронический гепатит и КПЛ имеют общий аутоиммунный патогенез. Многие авторы отмечают сочетание КПЛ слизистых оболочек и гепатита *C* (*A. Al-Najjar et al.*, 1985; *G. Lodi, M. Giuliani*, 2004; *M. Carrozzo, S. Gandolfo et al.*, 2001).

Так, по данным Э.Д. Сурдиной с соавт. (2012) у всех 400 пациентов с проявлениями КПЛ на слизистой оболочке полости рта была диагностирована какая-либо патология гепатобилиарной зоны – дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей (70,0%); хронический холецистит (11,0%); желчно-каменная болезнь (16,0%); перенесенная холецистэктомия (6,0%); жировой гепатоз печени (38,0%); гепатиты *B* и *C* (5,0%); гиперхолестеринемия (96,0%).

И.В. Маев и соавт. (2012) у 24,4% пациентов с КПЛ полости рта диагностировали хронический холецистит.

В 23,3–56,0% случаев у пациентов с КПЛ имеет место патология сердечно-сосудистой системы (Н.Г. Баранник, 1995).

По данным Е.Г. Сабанцевой (2005), у больных КПЛ СОПР нарушены процессы микроциркуляции, которые находятся в прямой зависимости от формы заболевания. По её данным, на фоне значительного изменения структуры микрососудов, спазма артериолярного звена, отмечается нарастание реологических изменений и нарушение барьерной функции микрососудов, имеют место признаки венозной гиперемии, венозного застоя и подавления вазомоторного компонента колебаний кровотока в очаге поражения.

По данным В.Е. Скляр и соавт. (1991), при биохимических исследованиях у больных КПЛ в плазме и эритроцитах интенсивность перекисного окисления

липидов (ПОЛ) в несколько раз превышали показатели контроля. Выявленные нарушения уровня ПОЛ и некоторых показателей антиоксидантной защиты свидетельствовали о напряжении и недостаточности антиоксидантных систем.

О нарушении окислительно-восстановительных реакций в системе ПОЛ в патогенезе КПЛ СОПР указывают А.А. Епишова с соавт. (1995); М.Л. Половец, (1995); Л.В. Петрова (2004).

В литературе имеются данные о связи манифестации КПЛ с гипоэстрогенемией (Н.К. Абдуев, 1989; Л.В. Петрова, 2002; *S.J. Silverman*, 1985; *J. Torres, A.G. Romero*, 2013). При поражении СОПР 62–67% больных составляют женщины в возрасте 40-60 лет. Это дает основание рассматривать КПЛ СОПР как особую форму заболевания, развивающуюся преимущественно у женщин во время климактерического периода и менопаузы (А.Л. Машкиллейсон, 1984; А.А. Ярвиц, 1994). М.Л. Крымская (1989); В.П. Сметник и соавт., (1995) считают, что СОПР является тканью-мишенью половых стероидных гормонов, и любые нарушения проявляются на слизистой полости рта. *P. Belfiore* (2006), *M. Origoni* (2011) у пациенток с КПЛ СОПР наблюдали гипоэстрогенемию на фоне повышенной чувствительности пораженных тканей СОПР к эстрогенам.

В 1996 году *B. Grinspan* выделил синдром сочетания сахарного диабета, гипертонической болезни и КПЛ, который встречается от 5,7% (С.В. Юдин, 1989) до 37,7% (*B. Grinspan et al.*, 1996) случаев.

Определенное значение в развитии КПЛ СОПР отводится местной (дентальной) патологии (Г.А. Кудинов, 1969; А.А. Соленова, Т.И. Лемецкая, 1980) которая может спровоцировать лихеноидную реакцию слизистой оболочки протезами, а именно: острыми краями зубов; разнородностью металлов, используемых для изготовления протезов; реставрационными стоматологическими материалами, вызывающими аллергические реакции.

Так, В.Ю. Курлядский и Л.Д. Гожая (1972) указывают на недопустимость протезирования больных с проявлениями КПЛ СОПР разнородными металлами и нержавеющей сталью.

Б.М. Пашковым (1972) обнаружена у пациентов, имеющих искусственные коронки из разнородных металлов, амальгамовые пломбы и острые края протезов, лихеноидная реакция, которая описана как КПЛ-симптом.

По данным А.Л.Машкиллейсона и соавт. (1989), *M.J. Lartitegui-Sebastian* (2007) частота такой реакции имеет место в 7,0–9,0% случаев от общего числа больных, протезируемых с помощью металлических ортопедических конструкций (А.Л. Машкиллейсон и соавт. 1989, *M.J. Lartitegui-Sebastian*, 2007).

Однако результаты исследования, проведенного Т.Л. Рединовой, А.А. Соловьевым, С.Л. Литвиновым (2004), не выявили существенного влияния местных стоматологических факторов на повышение частоты возникновения КПЛ слизистой полости рта и утяжеление его течения.

Считается, что утяжеляет течение КПЛ дисбиоз полости рта (И.В. Безрукова, 1997, 1999; Е.В. Иванова, 2003; И.М. Рабинович, 1997).

Так, по данным И.В.Безруковой (1997), у 86,5% больных КПЛ СОПР имеет место нарушение микробиоценоза полости рта: при типичной форме – у 53,3% пациентов, а при экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной и буллезной формах – у 100% пациентов.

По данным Л.В.Петровой (2002) у обследованных пациентов с КПЛ преобладает дисбактериоз тяжелых степеней.

По данным Е.В.Ивановой (2005), при бактериологическом обследовании пациентов с КПЛ у всех больных были выявлены дисбиотические нарушения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, которые расценивались как дисбактериоз II–III степени. При этом определялся значительный дефицит кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий при наличии условно-патогенной флоры.

На СОПР у пациентов с КПЛ часто определяется кандидозная инфекция (Е.В. Иванова, 2003; *P. Holmstrup and E. Dabelsteen*, 1974; *Lundstrom et al.*, 1984; *C. Scully et al.* 1998), в 29,0%–50,0% культуральных исследованиях со слизистой высеивается *Candida albicans* (И.В. Маев и соавт., 2012; *Jainkittivong et al.* 2007).

Подводя итог вышесказанному, можно предположить, что в основе этиопатогенеза КПЛ лежит иммунологический конфликт, развивающийся между провоцирующими внешними факторами (вирусами, микроорганизмами, лекарственными препаратами, стрессовыми факторами) и организмом человека, имеющим определенный генотип и сформировавшуюся соматическую патологию, которая изменяет функционирование клеток и тканей и создает фон для восприятия неблагоприятных факторов.

1.2. Принципы лечения плоского лишая полости рта

На сегодняшний день терапия КПЛ СОПР остается сложной задачей, что связано с наличием тяжело протекающих форм, хроническим течением, частыми рецидивами и возможностью озлокачествления. При составлении схем лечения стараются учитывать основные патогенетические механизмы развития КПЛ и сочетать общую и местную терапию.

Многие авторы отмечают системность патологического процесса при КПЛ (Н.С. Потекаев и соавт., 1964; А.Л. Машкиллейсон и соавт., 1980; Г.Э. Шинский, О.М. Чучалина, 1982; С.И. Довжанский и соавт., 1985; *B. Grinspan et al.*, 1966; *M. Fellner*, 1980; *Horn Stein*, 1984; *Patrone et al.*, 1986; *Silverman et al.*, 1991; *Elluj et al.*, 1992, *Holder et al.*, 1992), поэтому чаще всего рекомендуется в комплексе лечения применять препараты, оказывающие системное действие.

Так, А.Л. Машкиллейсон, (1984); А.В.Шумский, Л.П.Трунина (2004) – сторонники инфекционной теории КПЛ, предлагают для санации организма применять антибиотики как: пенициллины (Б.М. Пашков, 1966; М.М. Гусейнов, 1957), тетрациклины (Г.В. Банченко и соав. 1991; А.Л. Машкиллейсон, 1984;

M. Walchner et al., 1999), макролиды, имидазолы (О.Ф Рабинович и соавт., 2001; Е.В. Иванова и соавт., 2005; *A.Y. Buyuk, M. Kavala*, 2000).

Учитывая возможность возникновения КПЛ под действием персистирования различных вирусов, предлагается включать в схемы комплексного лечения заболевания противовирусные препараты: ацикловир, арбидол, бонафтон (В.А Исаков, 2010; О.В. Летаева, 2011; *S. Sharma*, 2008).

Так, Ю.К. Скрипкин и соавт. (1999) указывают на успех применения ДНК-азы, способной прекращать развитие различных вирусов у больных КПЛ СОПР.

По данным Э.Д. Сурдиной и соавт. (2011), противовирусная терапия эффективнее, когда КПЛ возникает на фоне носительства и обострений герпетической инфекции.

О.В. Летаева (2012) в своем исследовании установила, что дополнение к стандартной комплексной терапии противовирусного препарата панавир у больных КПЛ позволило добиться клинического выздоровления и значительного улучшения у 73,3% пациентов.

Учитывая связь появления или обострения КПЛ с эмоциональными стрессами и нарушениями в работе нервной системе, А.В. Шумский, Л.П. Трунина (2004) рекомендуют назначение нейротропных средств: элениум, сибазон, реланиум.

И.Е. Шахнес (1978) предлагает применять корень валерианы, корвалол, траву пустырника.

Г.В. Банченко и соавт. (1991) назначали нутрицевтики: персен-форте, новопассит, настойку пиона и др.

Н.В. Тиунова (2009) в своем исследовании установила, что применение в комплексном лечении пациентов с КПЛ СОПР анксиолитика тенотена позволило получить выраженный клинический эффект, что проявлялось в уменьшении чувства беспокойства, страха, растерянности, напряженности, канцерофобии. При этом к концу наблюдения уровень тревоги у больных в основной группе снизился

на 35% в отличие от группы сравнения, где уровень тревоги снизился лишь на 19%.

При использовании антигистаминных препаратов (супрастин, тавегил, кларитин, астемизол), оказывающих противовоспалительное и антиаллергическое действия, было отмечено улучшение общего состояния пациентов (А.В. Шумский, Л.П. Трунина, 2007).

Учитывая, что при КПЛ имеет место иммунологические нарушения и развитие дисбиоза в полости рта, которое утяжеляет течение заболевания, то в комплекс лечения КПЛ включают антимикотики, пробиотики, иммунокорректоры иммунитета (Н.А. Слесаренко, 1995; Ариф Мохаммад, 1996; О.Ф. Рабинович, 2001; Е.В. Иванова, 2003; Е.В. Тихонова, 2006; А.А. Цветкова, 2008; *L.D. Biocina et al.*, 1998; *P.V. Sugerman et al.*, 2000; *M. Sahebamee*, 2005).

И.В. Безрукова (1997) в комплексном лечении КПЛ применяла препарат нормазе с дифлюканом и низоралом. Нормализация микрофлоры наступала через 10–14 дней. Рецидивов заболевания не отмечено в течение 6–9 мес. Препарат Нормазе применяли внутрь в виде сиропа по 15 мл после еды 2 раза в день в течение 2 недель. При экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной и буллезной формах при нарушении микробиоценоза с преобладанием грибковой флоры проводилась традиционная терапия в сочетании с препаратом нормазе и/или дифлюканом по 1 таблетке в день в течение 7–14 дней и низоралом по 1 таблетке в день 7–14 дней. При буллезной форме дополнительно осуществлялась дезинтоксикационная терапия.

О.Ф. Рабинович и соавт. (2007) в комплексном лечении пациентов с КПЛ, применяя дифлюкан по 150 мг 1 раз в день в течение 3–5 дней, или низорал по 1 таблетке 1 раз в день в течение 14 дней, отмечали удлинение сроков ремиссии до 4–5 месяцев.

Е.В. Иванова и соавт. (2005) в результате исследования показали, что использование в комплексной терапии различных форм ПЛ СОПР бифилиза в

сочетании с про- и пребиотиками и нуклеином натрия обеспечивает хороший клинический эффект.

В.Б. Акинфиева (2007) применяла галавит-ПЛ у пациентов с КПЛ СОПР, что позволило сократить сроки эпителизации эрозий и увеличить период ремиссии (более года) у 76,7%, уменьшить число обострений в 1,5 раза.

А.А. Цветкова (2008) показала, что применение сублингвальных таблеток иммуномодулятора галавит при лечении тяжелых форм КПЛ с длительно незаживающими эрозивно-язвенными элементами, позволяет достичь заживления эрозий в 100% случаев и увеличить ремиссию до полутора лет у 42,8% пациентов с КПЛ.

Г.И. Суколин (1998) установил в своих наблюдениях, что применение неовира приводило к выраженному улучшению клинического состояния пациентов с КПЛ, исчезновению типичных налетов и высыпаний, редукции специфических симптомов на фоне нормализации иммунологических показателей у 66% больных.

К.М. Ломоносов и соавт. (2007), Е.Б. Загородняя (2010) в комплексной терапии у больных КПЛ СОПР, осложненным кандидозом, применяли препарат неовир, при этом клиническое выздоровление ими отмечено у 90,6% больных, а положительная динамика без рецидивов в течение полутора лет после лечения – у 81,3% пациентов.

Ю.П. Глазкова (2013) в своем исследовании показала, что применение 0,1% раствора тимодепрессина в виде инъекций по 1,0 мл. внутримышечно курсом 10 инъекций приводит к ремиссии у 47–60% больных КПЛ, значительное улучшение отмечается в 30,0% случаев.

Аналогичные результаты при назначении тимодепрессина в комплексном лечении красного плоского лишая получила и М.В. Щеткина (2010).

А.В. Шумский, Л.П. Трунина (2005) при лечении тяжелых форм КПЛ применяли лимфотропную терапию, основанную на депонировании

лекарственных веществ в лимфатической системе при их лимфотропном введении с предшествующей стимуляцией лимфодренажа.

Л.П. Трунина (2005) назначала пациентам деринат и ксантинола никотинат, положительная динамика при этом выражалась в уменьшении неприятных субъективных ощущений, степени гиперемии, размеров площади поражения в 2,0–2,5 раза.

Д.С. Силин (2011) использовал гепон в виде орошения по 1 мл 0,04% раствора препарата один раз в сутки в течение 10 дней. Сроки ремиссии удлинялись до $11,4 \pm 1,3$ месяца при типичной форме, до $9,3 \pm 1,2$ – при экссудативно-гиперемической и до $7,4 \pm 1,7$ – при эрозивно-язвенной формах.

О.П. Самойлова (2008) наблюдала в 75,0% случаев положительную динамику в эпителизации эрозий и язв при назначении лекарственной композиции, содержащей даларгин.

Некоторые авторы (В.В. Афанасьев, А.А. Ирмияев, 2006; С. Кирсанова, 2007; Ю.А. Петрович с соавт., 2005) при лечении эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической форм КПЛ рекомендуют мексидол. Т.И. Лемнецкая и соавт. (2006) при назначении данного препарата в дозе 0,125 мг 2–3 раза в день в 25% случаев отмечали ускорение эпителизации элементов и значительное уменьшение отечности и гиперемии.

О.В. Рослякова (2010) применяла мексидол в комплексном лечении КПЛ, что позволило уменьшить в 1,5 раза сроки эпителизации эрозий и в 2–3 раза увеличить продолжительность ремиссии. Клиническая эффективность проведенного лечения мексидолом у больных КПЛ СОПР составила 94,0%, а в группе сравнения – 82,0%.

Многие авторы рекомендуют обязательное включение в комплекс лечения витаминных препаратов, так как при КПЛ нарушаются метаболические процессы в слизистой оболочке (А.Л. Машкиллейсон, Е.И. Абрамова, Н.К. Абудуев, 1989; Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, 2001; С.Л. Литвинов, 2004; А.С. Бишарова,

2012; *D.Eisen*, 1993; *W Buajeeb*, 1997; *G.A. Scardina et al.*, 2006, *H.-P.Lin, J.-S.Chia*, 2011).

А.А. Епишова (1993) использовала в комплексе лечебных мероприятий у пациентов с КПЛ 5% раствор аскорбиновой кислоты по 3–5 мл внутримышечно ежедневно или через день, курс – 10 инъекций.

С.А. Ханова и соавт. (2014) применяли витамины *C, A* и *E*.

Н.А. Слесаренко (1995) включала в комплекс лечения пациентов α -токоферол, используемый как антиоксидант и ингибитор системы цитохрома P-450. Доза α -токоферола составляла 50–100 мг/сут. утром в течение 20 дней. Это позволило применять более низкие суточные дозы кортикостероидов, быстрее начинать их снижение и сократить сроки лечения.

В последние годы исследователей заболевания КПЛ все большее внимание привлекают процессы перекисного (свободнорадикального) окисления липидов (ПОЛ), учитывая, что основное место в структуре биомембран организма занимают липиды с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (Ю.Н. Кожевников, 1983).

Обнаружено, что нарушения в строении мембран, обусловленные изменением механизмов ПОЛ, могут быть причиной развития КПЛ или отягощать течение заболевания (В.Н. Бобырев, 1990; В.Е. Скляр, 1991; Т.А. Демина, 1993; А.А. Епишова, 1993; К.Н. Конторщикова, 2000; Е.Г. Епимахова, 2005; *E.M. Berry*, 1999; *A. Glosslau*, 2002; *M. Marques et al.*, 2002; *M. Battino et al.*, 2008).

Известно, что цепочка процесса образования свободных радикалов прерывается воздействием антиоксидантов, способных инактивировать свободные радикалы или усиливать их элиминацию (Г.А. Базанов и соавт., 1997; А.П. Власов и соавт., 2000; А.Е. Александрова, 2005; О.В. Бубинец, 2011).

Так, Г.М. Барер и соавт. (1995) применяли эйконол в дозе 6 г/сут., что позволило сократить сроки эпителизации очагов поражения при эрозивно-

язвенной форме КПЛ на 7–10 дней. Положительная динамика при экссудативно-гиперемической форме была отмечена в 60% случаев.

Н.А. Слесаренко (1995) включала в комплекс лечения пациентов α -токоферол, используемый как антиоксидант. Доза α -токоферола составляла 50–100 мг/сут. утром в течение 20 дней.

Л.В. Петрова (2004) отмечает положительную динамику в лечении пациентов с КПЛ при применении препарата эльтеанс в 67% случаев.

Н.В. Тиунова (2009) отмечает в 93% случаев клиническую эффективность комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при включении антиоксиданта кудесан.

Несмотря на разнообразие применяемых лекарственных препаратов в лечении КПЛ базовой группой являются кортикостероиды, позволяющие быстро купировать высыпания и ускоряющие сроки эпителизации эрозий и язв в полости рта, риск озлокачествления которых очень велик (Г.В. Банченко, 1979; С.И. Довжанский, 1997; Ю.К.Скрипкин, 1995; И.В. Хамаганова, 2004; Е.В. Боровский, 2001; О.С.Гилева *F. Lozarda-Nur*, 1991; *D. Eisen*, 1993; *A. Aleinikov* 1996; *J.P. Barnes*, 1998; А.А. Кубанова, 2005; О.С. Гилева, 2011; В.А. Молочков, 2011, *Z. Dalirsani*, 2010, *K. Thongrasom*, 2008).

Е.И. Абрамова (1969) применяла у пациентов с КПЛ инъекции гидрокортизона под очаги поражения. Положительная динамика наблюдалась в 100% случаев, клиническое выздоровление – в 63,6%.

Б.Г. Стоянов и соавт. (1977), Н.В.Терехова (1989) указывают, что эффективность обкалывания кортикостероидами очагов поражения у больных КПЛ составляет 68,0%–75,0%.

О.Н. Перламутров и соавт. (2010) при применении у больных КПЛ метилпреднизолона (при экссудативно-гиперемической форме по 12 мг/сут., при эрозивно-язвенной форме – по 16 мг/сут. с последующим снижением дозы, 20 дней)

отметили снижение воспаления и эпителизацию эрозий лишь в 46,1% случаев, а в 57,7% случаев выявили нежелательные лекарственные реакции (НЛР).

В настоящее время синтезированы десятки различных глюкокортикостероидов (ГКС), которые разделены на классы в зависимости от силы их действия. По классификации Американской академии дерматологии существует 7 классов топических ГКС (самые слабые: гидрокортизон и метилпреднизолон – 7-й класс; сверхсильные – бетаметазон и клобетазол – 1-й класс) – (*J. Del Rosso, S.F.Friedlander, 2005*); в Европе принята классификация, выделяющая 4 класса (слабый – гидрокортизон – 1й класс, очень сильный – клобетазол – 4-й класс) – (*R.Niedner, 1997*). Стандартом безопасности наружных кортикостероидов считается гидрокортизон, который практически не имеет резорбтивного действия и очень редко вызывает возникновение НЛР (*Н.Г. Короткий и соавт., 2009*).

F. Lozarda-Nur (1991) при применении 0,025% клобетазола пропионата у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ получил увеличение срока ремиссии у 62,5% пациентов.

M.A. Gonzales-Moles et al. (2002) применяли у больных КПЛ также 0,05% раствор клобетазола пропионата, что позволило им достичь эпителизации эрозий в 93,0% случаев.

D. Conrotto et al. (2006) отмечают, что у пациентов с КПЛ при применении высокоактивных ГКС, в частности клобетазола пропионата, купирование болевого синдрома при эрозивно-язвенной форме достигается на 3-5-й день, эпителизация эрозированной поверхности – на 7–10 день, а достоверное удлинение периода ремиссии наблюдается до $11,5 \pm 2,6$ месяца.

Н.С. Белева (2010) при местном применении мази дермовейт (на основе клобетазола) у пациентов с КПЛ получила клиническую эффективность в 80,0% случаев, удлинение сроков ремиссии на $11,8 \pm 3,2$ месяца.

Г.И. Ронь (2015) установила высокую эффективность топического применения композиции тизоля с триамцинолоном с положительной динамикой у всех пациентов в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы КПЛ.

Учитывая, что при применении топических высокоактивных ГКС велик риск инфекционных осложнений, в первую очередь развитие кандидоза полости рта, широкое применение находят комбинированные препараты, такие как пимафукорт, акридерм ГК, тридерм, в состав которых кроме ГКС входят антибиотики и антимикотики.

Однако, для снижения дозы глюкокортикоидов или при резистентности к ним в комплекс лечения пациентов с КПЛ включают цитостатики.

Так, Н.А. Слесаренко (1995) включала в комплекс лечения больных с КПЛ пресоцил в количестве 4–6 таблеток в сутки в течение 30–60 дней. В итоге клиническое выздоровление отмечено в 38,1% случаев.

Л.В. Ильина (2005) в результате монотерапии пациентов с КПЛ циклоспорином А отмечает положительную динамику, длительную ремиссию и отсутствие побочных эффектов в 100% случаев.

О.Ф. Рабинович и соавт. (2005) применяли для лечения больных с КПЛ циклоспорин А в виде полосканий, что обеспечило стойкую ремиссию в течение полутора лет.

Установлено (*V.C. Ho et al.*, 1990; *P.C. Yoke et al.*, 2006; *D. Conrotto et al.*, 2006), что циклоспорин А способен подавить выработку воспалительных цитокинов, а при местном применении ограниченно всасывается в слизистую и практически не попадает в кровоток, что снижает возникновение побочных эффектов.

Выраженным местным противовоспалительным эффектом обладают препараты на основе ингибиторов кальциневрина, в частности 1% пимекролимус и 0,1% такролимус (Л.А. Болотная, 2012; *L. Morrison*, 2002; *J. Dissemond*, 2004; *L. Esquivel-Pedrasa*, 2004; *F. Gorouhi*, 2007; *T. Passeron*, 2007; *A. Khalid*, 2009), особенно при осложненных формах.

С. Белёва (2010) в своем исследовании применяла крем элидел (1% пимекролимус), что позволило обеспечить высокую эффективность лечения у 76,9% больных с осложненным течением КПЛ, добиться стойкой и продолжительной (до 13 месяцев) ремиссии в 61,6% случаев.

T. Volz et al., (2008) применяли 1% пимекролимус у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ, что позволило получить полное заживление эрозий в 83,0% и увеличить ремиссию в 70,3% случаев.

Так же при местной терапии КПЛ полости рта применяются кератопластики: масляные растворы витаминов *A* и *E* (Б.Г. Стоянов и соавт., 1977; А.Г. Барабаш и соавт., 1995).

С.Л. Литвинов (2004) в своем исследовании приводит сравнительную эффективность местных кератопластических медикаментозных препаратов: масляного раствора витамина *A*, солкосерил-дентальной адгезивной пасты, эфтилина стомат и мази Биопин 5%. Им обнаружено, что наибольшим кератопластическим действием обладает раствор витамина *A* в масле.

О.Ф. Рабинович и Е.Л. Эпельдимова (2003) для местного лечения при КПЛ применяли солкосерил-дентальную адгезивную пасту и препарат эмпаркол, положительная динамика установлена в 78,6% случаев.

Немаловажную роль в терапии КПЛ СОПР занимает местное лечение, направленное на уменьшение боли.

Для обезболивания слизистой полости рта в настоящее время применяется большое количество анестетиков в различных формах изготовления: в виде растворов, аэрозолей, мазей, гелей (лидокаин, камистад, лолликаин и др.).

В комплексном лечении КПЛ СОПР наряду с медикаментозными средствами используются различные физические факторы: диадинамические токи на область шейного отдела позвоночника, ультрафиолетовое облучение, ультразвуковая терапия, температурные факторы, магнитные поля (постоянное, импульсное), водолечебные процедуры, аэроионотерапия, баротерапия (О.И. Ефанов, 1980; С.В.

Гончаров, 1985; А.А. Розыева, 1990; А.А. Епишова, 1993; Г.Н. Пономаренко, 2009; *D. Eisen*, 1999). В последние десятилетия появились сообщения о лечении КПЛ лазером. Авторы отмечают противовоспалительное, гипосенсибилизирующее, репаративное действие лазерных лучей.

О.И. Ефанов (1980), А.А. Прохончуков (1986), Ж.Г. Муравянникова (2002) указывают на бактериостатическое, обезболивающее, рефлексогенное действия гелий-неонового лазера.

M. Trehan (2004) при использовании низкоинтенсивного эксимер-лазерного облучения получил высокую эффективность лечения тяжелых форм КПЛ.

Многочисленные исследования свидетельствуют об эффективности применения светотерапии Биоптрон в лечении различной системной патологии (Г.А. Антонова, 2003; Л.Я. Зазулевская, 2003; А.П. Кирющенко, 2003).

Л.И. Герасимова (2003) при лечении пациентов с кожными проявлениями КПЛ применяла светотерапию Биоптрон. Положительная динамика установлена в 88,1% случаев.

Н.С. Белева (2010) при использовании светотерапии Биоптрон в сочетании с ингибиторами кальциневрина и высокоактивными стероидами отмечает повышение эффективности лечения пациентов с тяжелыми рефрактерными формами КПЛ на 25,8%.

Таким образом, на сегодняшний день этиология и патогенез КПЛ остаются неизученным до конца, сохраняется высокая частота поражаемости СОПР осложненными формами, которые требуют быстрого лечебного эффекта из-за выраженной боли и риска озлокачествления.

Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно поставленным задачам было проведено *открытое проспективное рандомизированное контролируемое клинико-лабораторное исследование*, схема которого представлена на рисунке 1.

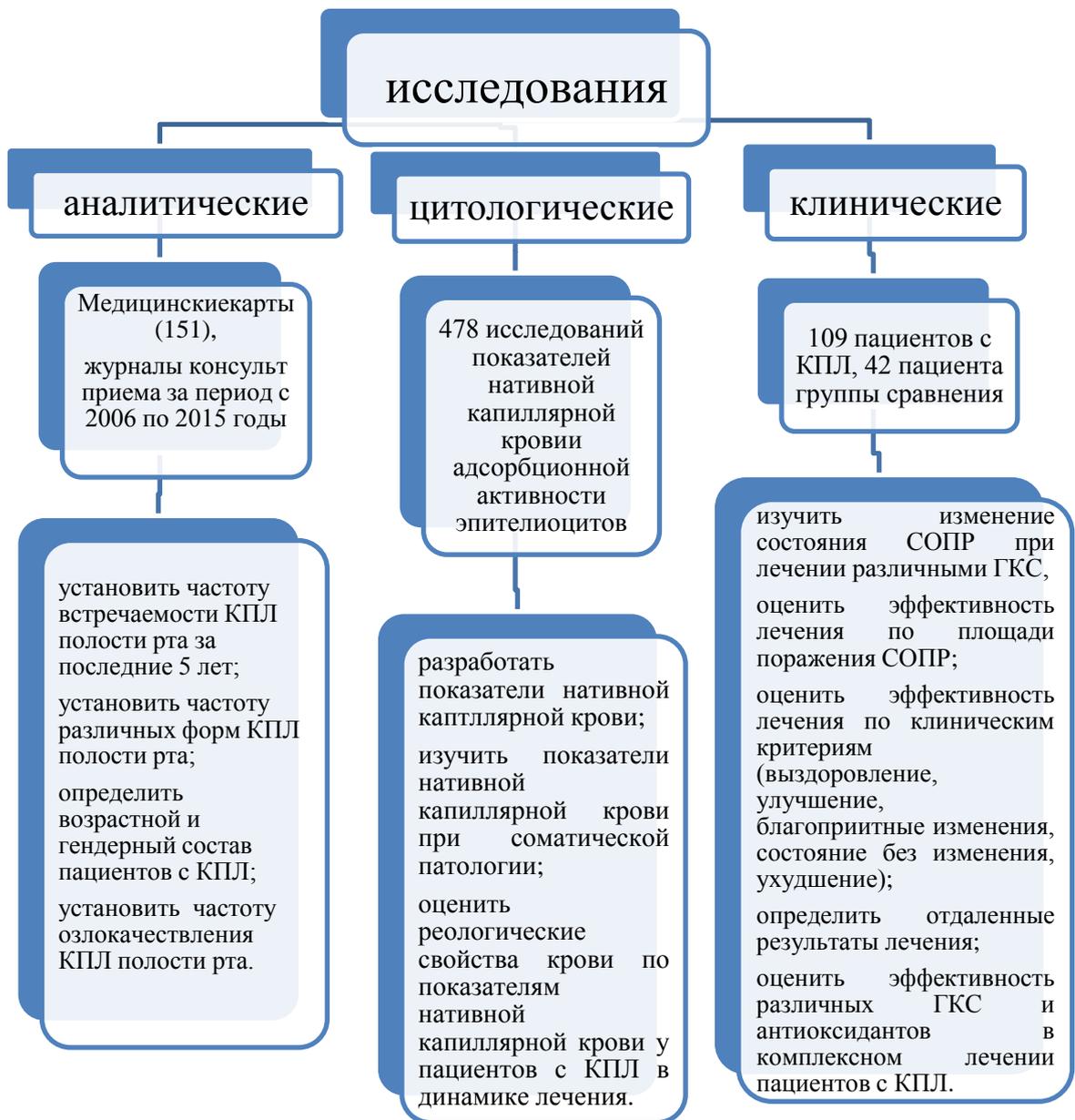


Рис. 1. Схема исследования

Частота различных форм КПЛ среди других заболеваний СОПР у лиц различного возраста и пола определена путем анализа медицинских

амбулаторных карт консультативного приема пациентов с заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости и красной каймы губ и записей журнала консультаций кафедры терапевтической стоматологии ИГМА за 2006–2015 годы. Всего проанализировано 1520 записей. Клинически обследован 151 пациент.

Клинико-лабораторное исследование проведено с соблюдением этических норм, с разрешения Этического комитета ГБОУ ВПО ИГМА МЗ РФ.

2.1. Характеристика группы сравнения

Группу сравнения составили 42 человека, из которых было 14 мужчин и 28 женщин в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст $53,8 \pm 1,4$ года) без патологии СОПР, находившиеся на дневном стационарном лечении в гастроэнтерологическом и терапевтическом отделениях БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» МЗ УР. Из них в возрасте до 40 лет было 5 человек, до 50 лет – 9 человек, до 60 лет – 17 человек, до 70 лет – 9 человек и старше 71 года – 2 человека.

Критериями включения пациентов в эту группу клинического исследования являлось:

- установленная соматическая патология, аналогичная выявленной у пациентов с КПЛ СОПР;
- возраст, соответствующий пациентам основной группы;
- отсутствие острых проявлений основного заболевания;
- согласие пациентов на исследование.

В зависимости от диагностированной соматической патологии группа сравнения была условно разделена на три подгруппы. Первую подгруппу составили 19 человек с заболеваниями органов ЖКТ, вторую подгруппу – 14 пациентов с патологией гепатобилиарной системы, третью подгруппу – 9 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, соотношение

различных заболеваний в целом по группе сравнения составило, соответственно: 2,1:1,6:1,0. (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика группы сравнения

Подгруппа	Группа сравнения					
	Число пациентов	Пол				Средний возраст, лет
		Мужчины		Женщины		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Первая	19	4	21,0	15	78,9	54,9±1,9
Вторая	14	8	57,1	6	42,8	47,7±3,0
Третья	9	2	22,2	7	77,8	63,0±5,4

Все данные о пациентах, включающие информацию о возрасте, поле, форме заболевания, сопутствующей патологии, наличии вредных привычек, давности заболевания, предыдущем лечении, частоте рецидивов основного заболевания, заносились в карту обследования (приложение 1).

2.2. Характеристика обследованных основной группы

Всего обследовано 109 пациентов с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (11 мужчин и 98 женщин) в возрасте от 24 до 79 лет (средний возраст 57,9±1,1 лет), из них в возрасте до 40 лет было 7 человек, от 41 до 50 лет – 18 человек, от 51 до 60 лет - 41 человек, от 61 до 70 лет – 23 человека и старше 71 года – 20 человек.

В осложненные формы КПЛ включали: экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную и буллезную.

Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ была диагностирована у 42 пациентов (38,5%), эрозивно-язвенная - у 60 пациентов (55,0%), буллезная – у 7 пациентов (6,5%).

В зависимости от диагностированной соматической патологии основная группа была условно разделена на три подгруппы. Первую подгруппу составили 49 человек с заболеваниями органов ЖКТ, вторую - 37 пациентов с патологией гепатобилиарной системы, третью - 23 пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, соотношение различных заболеваний в целом по основной группе составило, соответственно: 2,1:1,5:1,0 (табл.2).

Таблица 2.

Характеристика основной группы.

Подгруппа	Основная группа					
	Число пациентов	Пол				Возраст, лет
		Мужчины		Женщины		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Первая	49	6	12,2	43	87,8	56,3±1,6
Вторая	37	0	0,0	37	100,0	58,7±1,7
Третья	23	5	21,7	18	78,3	56,4±2,5

В исследование включены пациенты:

- имеющие только осложненные формы КПЛ слизистой оболочки полости рта;
- давшие согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Исключением из исследования являлось:

- декомпенсированная форма основного соматического заболевания;
- отказ пациента от исследования на любом этапе наблюдения.

В зависимости от назначаемого лечения все пациенты основной группы сформировали 3 лечебные группы с соблюдением соотношения различных соматических заболеваний, как 2 (заболевания ЖКТ) : 1,5 (заболевания гепато-билиарной системы) : 1,0 (патология сердечно-сосудистой системы).

Характеристика лечебных групп представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Характеристика лечебных групп.

Группа	Количество наблюдаемых	Пол				Средний возраст, лет
		Мужчины		Женщины		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Первая	43	2	4,7	41	95,3	57,1±1,6
Вторая	37	6	16,2	31	83,8	58,9±2,2
Третья	29	3	10,3	26	89,7	58,5±1,8

Первую группу составили 43 человека в возрасте от 33 до 76 лет, из них в возрасте до 40 лет было 3 человека (7,0%), от 41 года до 50 лет – 6 человек (14,0%), от 51 года до 60 лет – 20 человек (46,5%), от 61 года до 70 лет – 8 человек (18,5%), старше 71 года – 6 человек (14,0%). Экссудативно-гиперемическая форма наблюдалась у 26 больных (60,5%), эрозивно-язвенная – у 14 (32,5%), буллезная – у 3 (7,0%) больных КПЛ.

Пациентам первой группы местно назначали в виде аппликаций комбинированный препарат на основе гидрокортизона, натамицина и неомицина сульфата (пимафукурт) на очаги поражения дважды в день по 15–20 минут в течение месяца с перерывами в 2 дня через каждые 4 дня применения, согласно рекомендациям О.К.Шапошникова, А.Я. Бракловского и др. (1987).

Трехкомпонентный препарат пимафукорт является препаратом средней степени активности и высокой безопасности.

Вторую группу составили 37 человек в возрасте от 23 до 79 лет, из них в возрасте до 40 лет было 4 человека (10,8%), от 41 года до 50 лет - 5 человек (13,6%), от 51 года до 60 лет - 11 человек (29,7%), от 61 года до 70 лет - 8 человек (21,6%), старше 71 года – 9 человек (24,3%). Экссудативно-гиперемическая форма наблюдалась у 13 больных (35,1%), эрозивно-язвенная – у 22 (59,5%), буллезная – у 2 (5,4%) больных КПЛ.

Пациентам второй группы местно в виде аппликаций назначали препарат на основе бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфата и клотримазола (тридерм) по такой же методике, что и в первой группе в течение месяца. Бетаметазон относится к 4 классу (самые сильные) Европейской классификации топических ГКС по активности действия. По данным *C.Guzzo, G.S Lazarus et al.*(1996), активность бетаметазона выше активности гидрокортизона более чем в 30 раз.

В третью группу составили 29 пациентов с КПЛ в возрасте от 34 до 80 лет: из них в возрасте до 50 лет было 7 человек (24,2%), от 51 года до 60 лет - 10 человек (34,4%), от 61 до 70 лет - 7 человек (24,2%), старше 71 года – 5 человек (17,2%). Экссудативно-гиперемическая форма наблюдалась у 3 больных (10,3%), эрозивно-язвенная – у 24 (82,8%), буллезная – у 2 (6,9%) больных КПЛ.

Пациентам третьей группы назначали препарат бетаметазона дипропионата дипроспан в виде инъекций по типу мандибулярной анестезии №2 с интервалом в неделю.

Дополнительно пациентам всех групп назначали поливитаминный комплекс Алфавит. Данный комплекс содержит 23 активных компонента (13 витаминов и 10 минералов), оказывает общеукрепляющее действие, повышает работоспособность, укрепляет нервную систему, восполняет дефицит витаминов и минеральных веществ. Алфавит - поливитаминный комплекс нового поколения,

в котором необходимые человеку витамины и минералы разнесены по трем таблеткам так, что в каждую из таблеток входят только биологически и химически совместимые компоненты, при этом сохраняются синергичные взаимовлияния и исключаются отрицательные. У пациентов с дерматологическими заболеваниями, особенно аутоиммунной природы, существует большая потребность в кальции, витаминах, обладающих антиоксидантными свойствами (*A, C, E*), а также в витаминах группы *B*. Кроме того витамины являются неспецифическими иммунномодуляторами (И.Г. Диковицкая, Л.Т. Тогоева, О.В. Доржиева и др., 2011).

Местно дополнительно для защиты слизистой оболочки от механических и температурных раздражителей при приеме пищи и с целью ускорения процессов эпителизации пациентам рекомендовали до и после еды использовать аппликации с масляным раствором витамина *A*. По данным С.Л. Литвинова (2003), местное применение масляного раствора витамина *A* оказывает более выраженное эпителизирующее и долговременное противовоспалительное действие, чем, к примеру, солкосерил-дента.

По показаниям перед приемом пищи назначали обезболивающие препараты (камистад-гель или 1-2% раствор лидокаина), в случае дисбиоза – пробиотики (эуфлорин *L* или *B*). Для коррекции базового лечения основного соматического заболевания направляли к лечащему врачу.

В качестве препаратов системного действия части пациентам (46 человек) в каждой лечебной группе путем случайной выборки назначали антиоксиданты. Распределение пациентов по условно сформированным подгруппам в зависимости от приема антиоксидантов и гормональных препаратов представлено в таблицах 4 и 5.

Таблица 4.

Характеристика пациентов в зависимости от назначения антиоксидантов.

Назначение антиоксидантов	Количество наблюдаемых	Пол				Средний возраст, лет
		Мужчины		Женщины		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Без применения антиоксиданта	63	9	14,3	54	85,7	55,4±11,0
С применением антиоксиданта	46	3	6,5	43	93,5	60,2±11,2

Таблица 5.

Состав подгрупп в лечебных группах.

Подгруппы по назначению антиоксидантов		Количество наблюдаемых	Пол				Средний возраст, лет
			мужчины		женщины		
			Абс. число	%	Абс. число	%	
Без применения антиоксиданта	Первая	25	2	8,0	23	92,0	54,8±10,5
	Вторая	19	4	21,0	15	79,0	56,8±13,8
	Третья	19	2	10,5	17	89,5	55,6±8,9
С применением антиоксиданта	Первая	18	0	0	18	100,0	59,3±10,5
	Вторая	18	2	11,1	16	88,9	58,6±13,7
	Третья	10	1	10,0	9	90,0	60,1±9,7

В качестве антиоксиданта был выбран препарат кудесан. Действующим веществом кудесана является коэнзим Q10 (убихинон), который участвует в синтезе АТФ в клетках, защищает мембраны клеток от воздействия свободных радикалов. коэнзим Q10 присутствует во всех клетках организма, снижение его синтеза может приводить к нарушениям работы всех систем, органов и тканей, особенно сердечно-сосудистой и иммунной. В состав кудесана также входит витамин E, обладающий антиоксидантными свойствами и взаимно усиливающий действие коэнзима Q10. Кудесан рекомендовали применять по 1 капсуле 2 раза в день в течение месяца.

2.3. Клинические методы исследования пациентов с красным плоским лишаем полости рта

Клиническое обследование пациентов с КПЛ начинали с выяснения жалоб и сбора анамнестических данных: давность заболевания, провоцирующие факторы, проводимое лечение, периодичность обострений, длительность ремиссий.

Состояние СОПР оценивали по наличию элементов поражения, их количеству, локализации, выраженности воспалительных явлений, состоянию краев язвенных элементов и их размеров (рис.3).



Рис. 3. Эрозивно-язвенная форма КПЛ слизистой полости рта, элементы поражения в виде участков воспаления, эрозирования и папулезных высыпаний.

Площадь воспаления и эрозирования определяли по формуле неправильного круга

$$S=(\pi \times d1 \times d2)/4 \text{ в см}^2,$$

где: $d1$ - наименьший диаметр; $d2$ - наибольший диаметр, π – константа равная 3,14.

Для измерения этих диаметров использовали циркуль с пластиковыми колпачками для защиты слизистой и линейку (рис. 4).

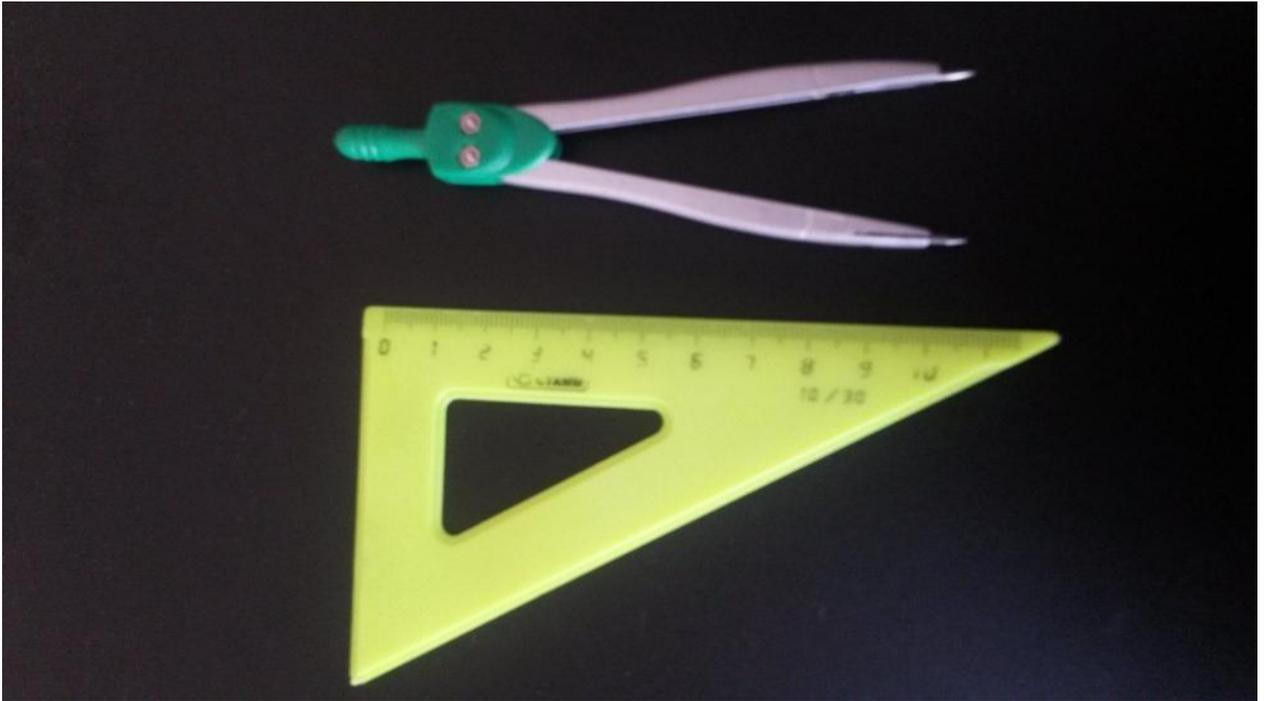


Рис.4. Циркуль и линейка.

Пример 1. Выписка из амбулаторной карты больной К., 57 лет, от 4 октября 2012 года.

Пациентка предъявляет жалобы на болезненность, ощущение жжения в области слизистой щек при приеме острой, горячей и грубой пищи.

Объективный осмотр: кожные покровы чистые, на слизистой оболочке обеих щек по линии смыкания зубов и в ретромолярной области определяются участки гиперемии, отека, белесоватые папулы, сливающиеся в узоры. На правой щеке в центре гиперемии микроэрозии округлой формы.

Площадь воспаления составляет 2,54 см².

Площадь эрозий составляет 0,14 см². (рис. 5,).

Диагноз: Красный плоский лишай полости рта, эрозивно-язвенная форма.



Рис.5. Площадь воспаления, площадь эрозии.

Пример 2. Выписка из амбулаторной карты больной К., 64 лет, от 27 февраля 2014 года.

Пациентка предъявляет жалобы на болезненность, ощущение жжения, стянутости слизистой оболочки щек, усиливающиеся при приеме острой, горячей, грубой пищи.

Объективный осмотр: кожные покровы чистые, на слизистой оболочке обеих щек и губ гиперемия, отек, белесоватые папулы, сливающиеся в узоры.

Площадь воспаления составляет 3,9 см². (рис. 6). Диагноз: Красный плоский лишай полости рта, экссудативно-гиперемическая форма.



Рис. 6. Площадь воспаления.

Пример 3. Выписка из амбулаторной карты больной Г., 48 лет, от 19 декабря 2013 года.

Пациентка предъявляет жалобы на болезненность, ощущение жжения в слизистой щек в покое и при приеме острой, горячей и грубой пищи, появление в полости рта язвочек.

Объективный осмотр: кожные покровы чистые, на слизистой оболочке обеих щек по линии смыкания зубов и в ретромолярной области определяются участки гиперемии, отека, белесоватые папулы, сливающиеся в узоры. На обеих щеках в центре гиперемии эрозии округлой формы.

Площадь воспаления составляет 9,8 см².

Площадь эрозий составляет 1,95 см². (рис. 7).

Диагноз: Красный плоский лишай полости рта, эрозивно-язвенная форма.



Рис. 7. Площадь воспаления, площадь эрозии.

Пример 4. Выписка из амбулаторной карты больной Х., 69 лет, от 24 апреля 2014 года.

Пациентка предъявляет жалобы на болезненность, ощущение жжения в языке, усиливающееся при приеме острой, горячей, грубой пищи, сухость в полости рта. В анамнезе – гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

Объективный осмотр: кожные покровы чистые, на слизистой оболочке дорсальной поверхности языка гиперемия, отек, многочисленные эрозии округлой формы. На атрофичной и гиперемированной слизистой оболочке обеих щек определяются белесоватые папулы, сливающиеся в узоры.

Площадь воспаления составляет 7,18 см².

Площадь эрозий составляет 3,26 см². (рис. 8).

Диагноз: Красный плоский лишай полости рта, эрозивно-язвенная форма, Синдром Гриншпан.

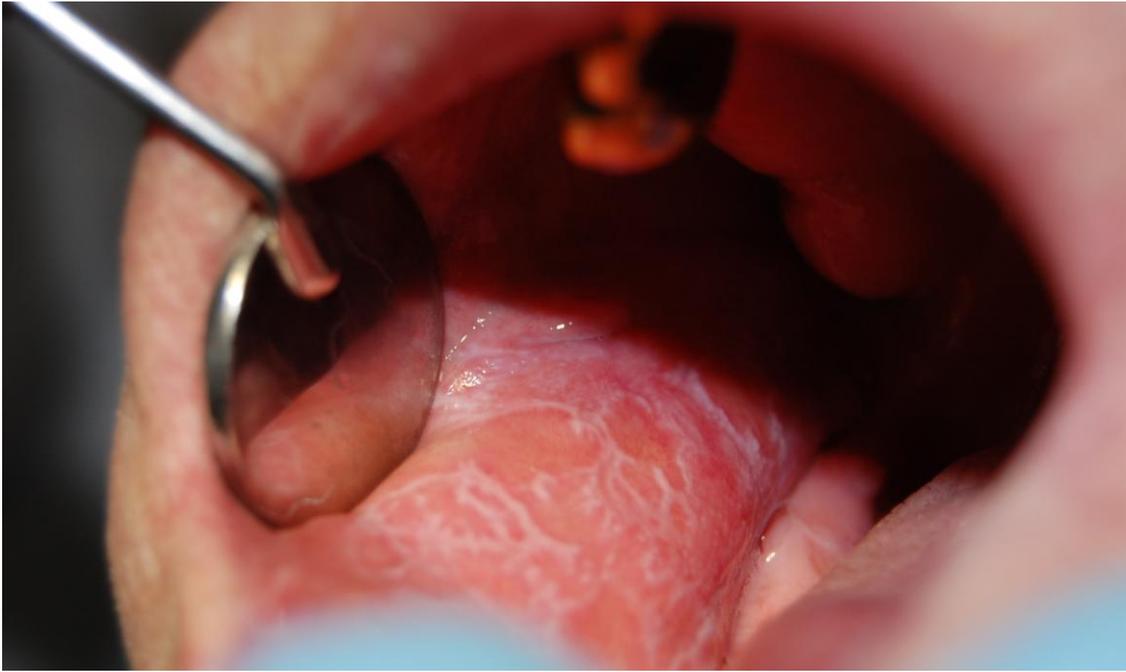


Рис.8. Площадь воспаления, площадь эрозии.

Клиническое исследование проводили до, спустя месяц после комплексного лечения пациентов и в отдаленные сроки наблюдения. Эффективность лечения определяли по критериям спустя месяц и в отдаленные сроки после лечения (8-12 месяцев).

Для определения эффективности лечения использовали относительные критерии: выздоровление, улучшение, благоприятные изменения, без изменения, ухудшение (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 16.15 от 13.05.2015).

«Выздоровление» определяли, если полностью эпителизовались эрозии и отмечалось отсутствие воспаления и папул; «улучшение» - переход осложненной формы заболевания в неосложненную; «благоприятные изменения» - уменьшение площади очагов воспаления и эрозирования; «без изменений» - степень поражения слизистой оставалась на прежнем уровне; «ухудшение» - обострение патологического процесса в виде увеличения площади эрозий или воспаления.

По показаниям пациентов направляли на бактериологическое исследование, а при наличии несъемных и съемных ортопедических конструкций в полости рта - на оценку микрофлоры в полости рта и определение непереносимости ортопедических материалов (аллергические пробы, метод вегетативно-резонансной диагностики).

Все клинические данные записывали в медицинские карты с вкладышами, включающими схему-топограмму, рекомендованные ВОЗ в модификации О.С. Гилевой с соавт. в 2008 г., разработанную сотрудниками кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (рис.9).

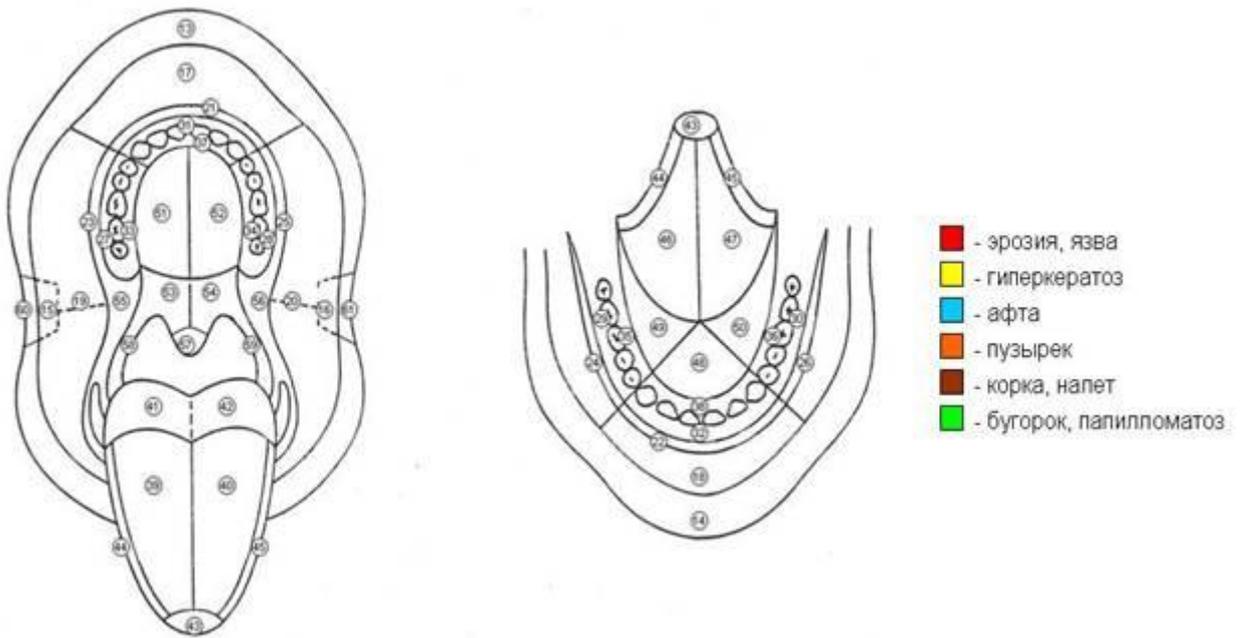


Рис. 9. Схема-топограмма СОПР (Roed-Petersen & Renstrup, 1969) для топографирования зон локализации элементов поражения в модификации О.С. Гилевой и соавт. (РП № 2436 от 22.02.08) с цветовой кодировкой зон поражения по ТК ВОЗ.

2.4. Цитологические методы исследования

В объем цитологических методов исследования пациентов с КПЛ входили методы определения показателей реологических свойств крови при помощи микроскопии нативной капли капиллярной крови и адсорбционной активности эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта.

Реологические свойства крови отражают её текучесть по сосудам (Н.И. Гуменюк, Е.А. Ломтева, 2004). Нарушение реологических свойств крови способствует возникновению расстройств микроциркуляции и приводит к ухудшению трофики окружающих тканей.

Важнейшим гемореологическим параметром является вязкость крови – это интегральный показатель, складывающийся из плазменного (содержание белков, в том числе фибриногена), эритроцитарного (численность и их морфофункциональное состояние – деформируемость, способность к агрегации) и тромбоцитарного (агрегационная способность) факторов (О.Н. Ветчинникова с соавт., 2002; Н.Р. Палеев с соавт., 2002).

Способность эритроцитов к агрегации и снижение деформируемости эритроцитов тесно связаны с функциональной активностью их клеточных мембран (Л.Н. Катюхин, 1995; *R. Banerjee et al.*, 1988). Изменение поверхностных детерминант эритроцитов и потеря электрического потенциала мембраны способствует образованию «монетных столбиков». При многих патологических состояниях органов и тканей организма изменяется эластичность мембран эритроцитов, что приводит к их пойкилоцитозу (В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина, 1982).

В нативной крови здорового человека, по данным О.В. Морылевой, О.О. Анисимовой (2009), практически отсутствует агрегация эритроцитов, большинство эритроцитов (97%) имеют дискоидную форму с гладкой поверхностью. Примерно 3% клеток имеют неправильную форму (пойкилоциты),

а спиккулы фибрина в норме выпадают на 8–10-й минуте от начала исследования. При развитии различных заболеваний эти показатели могут изменяться.

Оценку нативной капиллярной крови проводили микроскопически под большим увеличением непосредственно после взятия капиллярной крови из пальца в течение 10–15 минут. За этот период не происходит необратимых изменений в клетках крови (О.В. Морылева, О.О. Анисимова, 2009).

Капиллярную кровь для исследования брали в специально оборудованном кабинете с учетом правил санитарно-эпидемиологического режима при работе с кровью. Перечень оборудования: световой микроскоп с увеличением в 1000–1500 раз с тринокуляр, адаптированная к микроскопу видеокамера с видеотюннером (рис. 10); устройство приема и обработки изображения (ноутбук) – для приема и сохранения видеоизображения (рис. 11); одноразовые скарификаторы, одноразовые спиртовые и стерильные салфетки, предметные и покровные стекла (рис. 12). Предметные стекла использовали идеально чистыми, обезжиренными,



для этого их промывали с моющим средством, тщательно ополаскивали в проточной воде и хранили в смеси Никифорова (1/2 этилового спирта + 1/2 эфира) в емкости из темного стекла с хорошо притертой крышкой. Перед исследованием стекла тестировали под микроскопом на малом (объектив 10×) увеличении. Использование стекол прямо из упаковки не допускалось, так как пыль и другие загрязнения могли быть неправильно интерпретированы. Размеры стекол были стандартные: предметное - 75×25×1 мм., покровное 24×24×0,1мм.

Рис.10. Световой микроскоп «Olympus» С с тринокуляр, видеокамера «Panasonic», видеотюннер.



Рис. 11. Ноутбук «Samsung»

При заборе крови кожу концевой фаланги безымянного пальца руки дважды обрабатывали спиртовой салфеткой, первая капля снималась стерильной салфеткой, следующие капли (2–3) наносили на предметное стекло и без нажима закрывали покровным стеклом (см.рис.12). Приготовленный образец нативной капли крови сразу же помещали на предметный столик микроскопа и исследовали сначала при малом увеличении (объектив 10×), а затем при большом (объектив 60×).

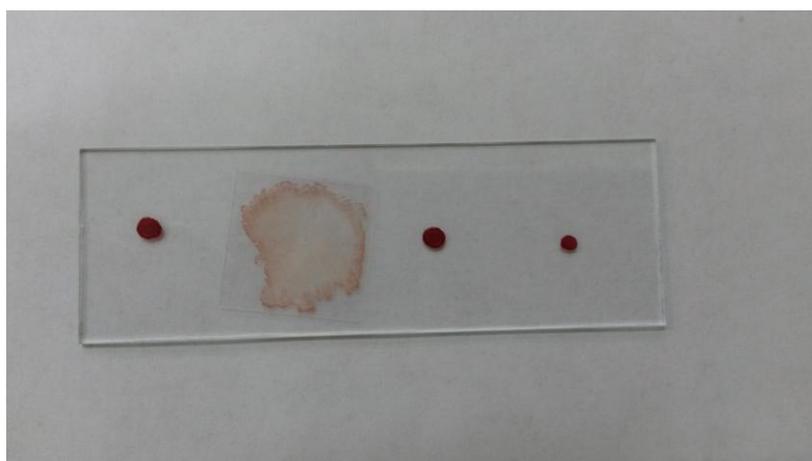
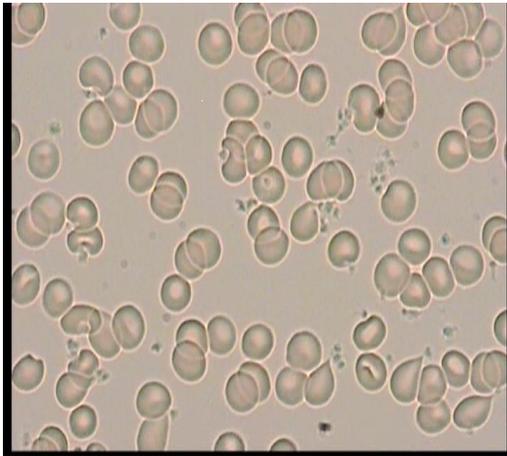


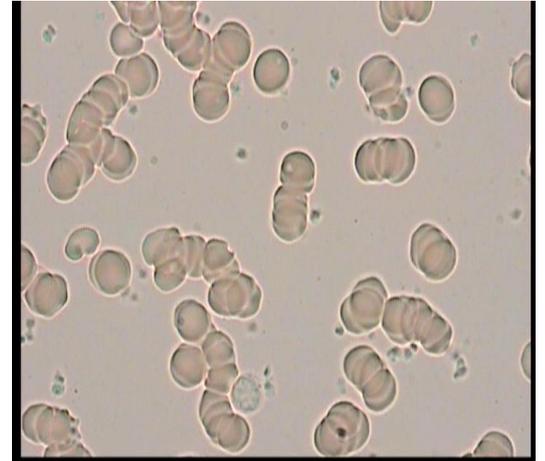
Рис. 12. Вид образца крови.

При микроскопии нативной крови оценивали в балльной системе следующие показатели: способность эритроцитов к агрегации, степень их пойкилоцитоза, подвижность эритроцитов, время появления на стекле спикул фибриногена (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 05.14 от 26.06.2014 «Способ оценки реологических свойств крови» А.В. Шакирова, Т.Л. Рединова).

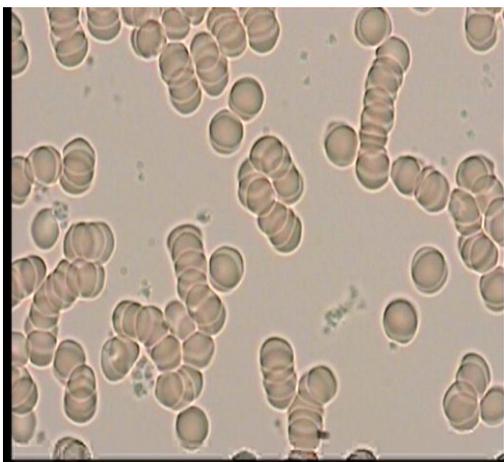
Способность эритроцитов к агрегации определяли следующим образом: 0 баллов – агрегация отсутствует; 1 балл – короткие столбики (3-5 эритроцитов); 2 балла – длинные столбики (6-10 клеток); 3 балла – конгломераты (рис. 13)



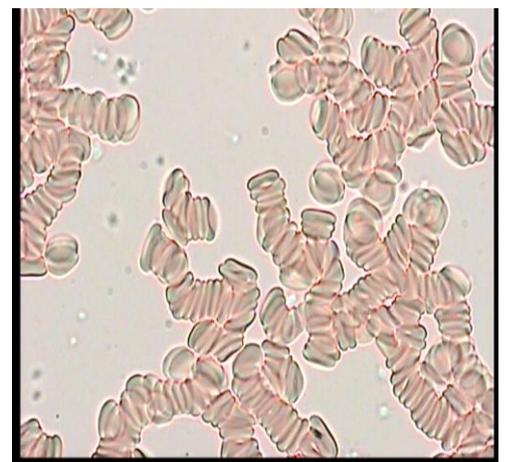
0 баллов



1 балл



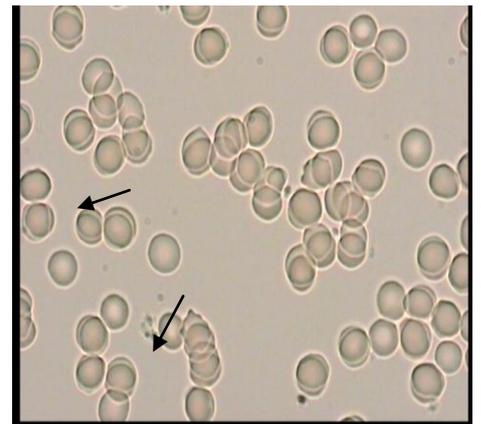
2 балла



3 балла

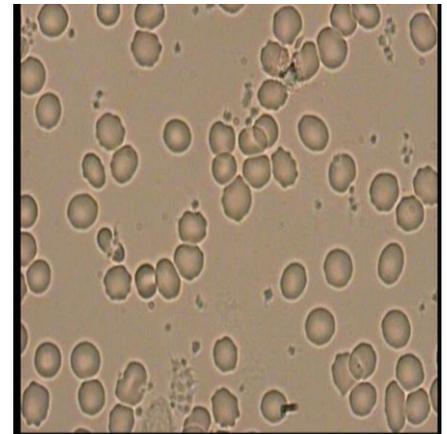
Рис. 13. Агрегация эритроцитов.

Степень пойкилоцитоза (изменение мембраны эритроцитов) определяли: 0 баллов – пойкилоцитоз отсутствует; 1 балл – 2-3 измененные клетки в поле зрения; 2 балла – 5-6 пойкилоцитов в поле зрения; 3 балла – больше 7 измененных эритроцитов (рис. 14).



0 баллов

1 балл



3 балла

4 балла

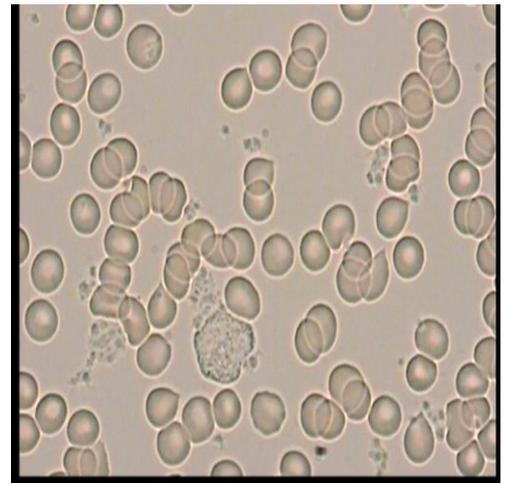
Рис. 14. Пойкилоцитоз эритроцитов.

Подвижность эритроцитов оценивали по скорости их пробега на экране компьютера площадью 810 см^2 с калибровочной квадратной сеткой со стороной в $0,5 \text{ см}$ в течение 10 секунд (по секундомеру) -(рис. 15).



Начало исследования.

Рис. 15. Подвижность эритроцитов



Через 6 секунд после начала.

Кроме того, оценивали время (в минутах) появления на стекле спикул фибрина (рис. 16).

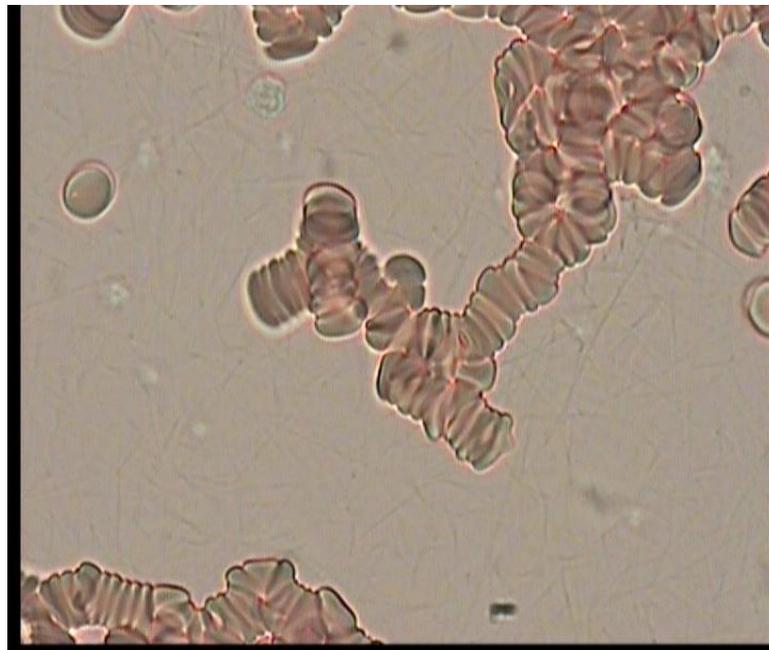


Рис. 16. Нити фибрина.

Адсорбционная активность эпителиоцита – это показатель уровня неспецифической резистентности организма (Т.А. Беленчук, 1990; Е.С. Васильева, Л.П. Мальчикова, 1993; Н.Ф. Данилевский с соавт. 1988; В.Ф. Загнат с соавт., 1991; С.И. Козицина, Л.Н. Терновская, 1993). Явление адгезии микроорганизмов на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта описаны ранее применительно к оценке выраженности воспалительных явлений и как проявление защитных реакций покровного эпителия (К.Е. Ергембаев, Г.И. Белоскурская, 1984; О.Г. Крамарь, 1992). Известно (Е.С. Васильева с соавт., 1993; Е.М. Кумина с соавт., 1988), что активность к адсорбции эпителиоцитов уменьшается при снижении иммунитета по причине различных соматических заболеваний и под воздействием патогенных факторов.

Адсорбционную активность эпителиоцитов определяли по методике Т.А. Беленчук с соавт. (1987) в модификации Е.С. Васильевой с соавт. (1993).

Эпителий для исследований получали при помощи соскоба гладилкой №1, поместив его на предварительно обезжиренное стекло для микроскопии. Стекла после этого высушивали на воздухе, закрепляли смесью Никифорова, окрашивали по методу Романовского–Гимзы. Микроскопию препаратов проводили при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе с 630-кратным увеличением.

При микроскопии микропрепарата мазка просматривали 100 клеток. Оценивали целостность структуры эпителиальной клетки, ее размеры, интенсивность окрашивания ядра и цитоплазмы. Цитоплазма эпителиоцита в наших наблюдениях была окрашена в светло-голубой цвет. Ядро имело фиолетовую окраску, мелкозернистую структуру, округлую форму.

Просмотренные эпителиальные клетки распределяли на 4 категории в зависимости от числа адсорбированных на их поверхности микроорганизмов.

К первой категории активности реакции адсорбции относили эпителиальные клетки, на поверхности которых можно было увидеть не более 10 фиксированных

микроорганизмов. Эпителиоциты правильной полигональной или округлой формы с четкими контурами. Их цитоплазма светлая, однородная. Ядро округлой формы, небольших размеров, с мелкой зернистостью, окрашено в фиолетовый цвет (рис.17).



Рис. 17. Эпителиоцит I категории.

Ко второй категории по активности реакции адсорбции относили эпителиоциты, на поверхности которых адсорбировано от 10 до 50 различных видов микроорганизмов. Клетки при этом чаще имели округлую форму, ядро больших размеров, чуть большей зернистости, более интенсивной фиолетовой окраски (рис. 18).



Рис. 18. Эпителиоцит II категории.

К третьей категории по активности реакции адсорбции относили эпителиоциты, на поверхности которых было адсорбировано от 50 до 100 микроорганизмов. Ядро и цитоплазма этих клеток меньше воспринимает окраску. Целостность контуров клеток не нарушена, однако они были несколько деформированы (рис. 19).

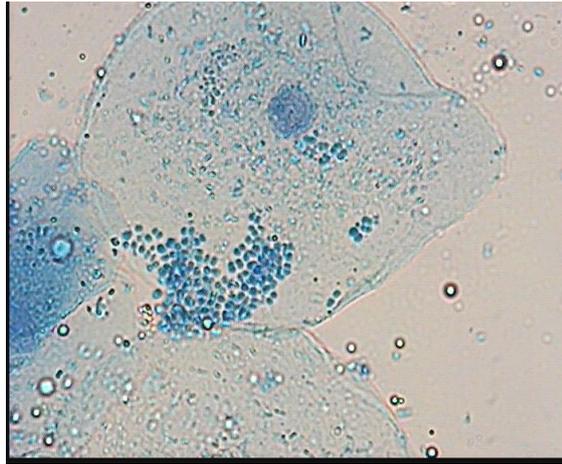


Рис. 19. Эпителиоцит III категории.

К четвертой категории клеток относили эпителиоциты, адсорбировавшие более 100 различных видов микроорганизмов. Такие клетки часто были «нашпигованы» микробами и находились в состоянии частичной деструкции, контуры клеток были деформированы, оболочка разрушена (рис. 20).

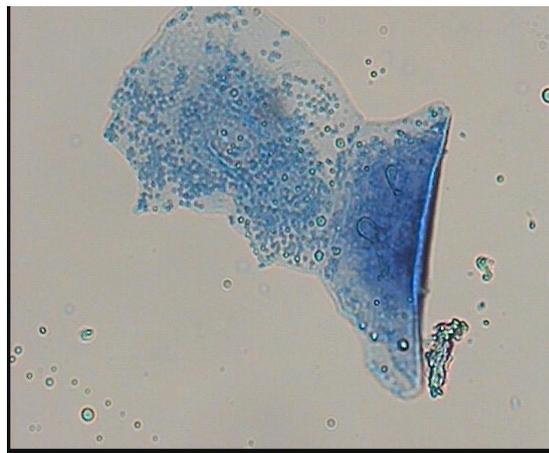


Рис. 20. Эпителиоцит IV категории.

Адсорбционный показатель позволяет оценить не только активность эпителиоцитов, но и микробную нагрузку на организм пациента. Н.М.Батюков (1997) в своем исследовании установил, что уровень неспецифической резистентности организма является неудовлетворительным или прогностически неблагоприятным, если 50% просмотренных эпителиоцитов у данного больного относятся к I и II категориям. В случаях преобладания среди просмотренных клеток эпителиоцитов III и IV категорий, неспецифическую резистентность можно считать удовлетворительной, или прогностически благоприятной. Именно эти данные были взяты за основу при оценке адсорбционной активности эпителиоцитов.

2.5. Методы статистической обработки

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ «*Microsoft Excel*», «*Statistica 6.0*». Использовали параметрические и непараметрические методы статанализа с вычислением средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), критерия достоверности Стьюдента (t) и уровня значимости (p) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований

Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ И РАЗЛИЧНЫХ ЕГО ФОРМ

Ретроспективный анализ записей по журналам консультативного приема за последние 10 лет (2006-2015) показал, что частота встречаемости КПЛ среди заболеваний слизистой оболочки полости рта составляет 15,9% (204 пациента). Так, за период с 2005 по 2010 годы на консультативный прием кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ИГМА Минздрава России были направлены 778 человек с патологией СОПР, из них КПЛ СОПР диагностирован у 99 человек (12,7%), а за период с 2011 по 2015, соответственно 502, из них КПЛ СОПР диагностирован у 105 человек (19,3%) -(табл.6).

Таблица 6.

Частота встречаемости КПЛ за последние 10 лет.

Обследованные пациенты	Годы	
	2006-2010	2011 -2015
Всего пациентов	778	502
Из них с КПЛ	99	105
%	12,7	19,3

По данным таблицы 6 видно, что за последние пять лет частота встречаемости КПЛ возросла почти в 2 раза.

Увеличилось и число осложненных форм КПЛ (таблица 7).

Из таблицы 7 видно, что в 1,5 раза увеличилось число пациентов с наиболее тяжелыми осложненными формами КПЛ - экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной, и в 4,2 раза снизилось число пациентов с неосложненной (типичной) формой.

Таблица 7.

Частота встречаемости различных форм КПЛ за последние 10 лет.

Форма КПЛ	Годы			
	2006-2010		2011-2015	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Экссудативно-гиперемическая	23	23,2	34	32,4
Эрозивно-язвенная	38	38,4	50	47,6
Типичная	28	28,3	7	6,7
Гиперкератотическая	5	5,05	9	8,6
Буллезная	5	5,05	5	4,7

В целом за период ретроспективного анализа в 76,0% случаев диагностированы осложненные формы КПЛ (рис. 21). При этом среди пациентов преобладали женщины (185 - 90,7% против 19 мужчин - 9,3%).

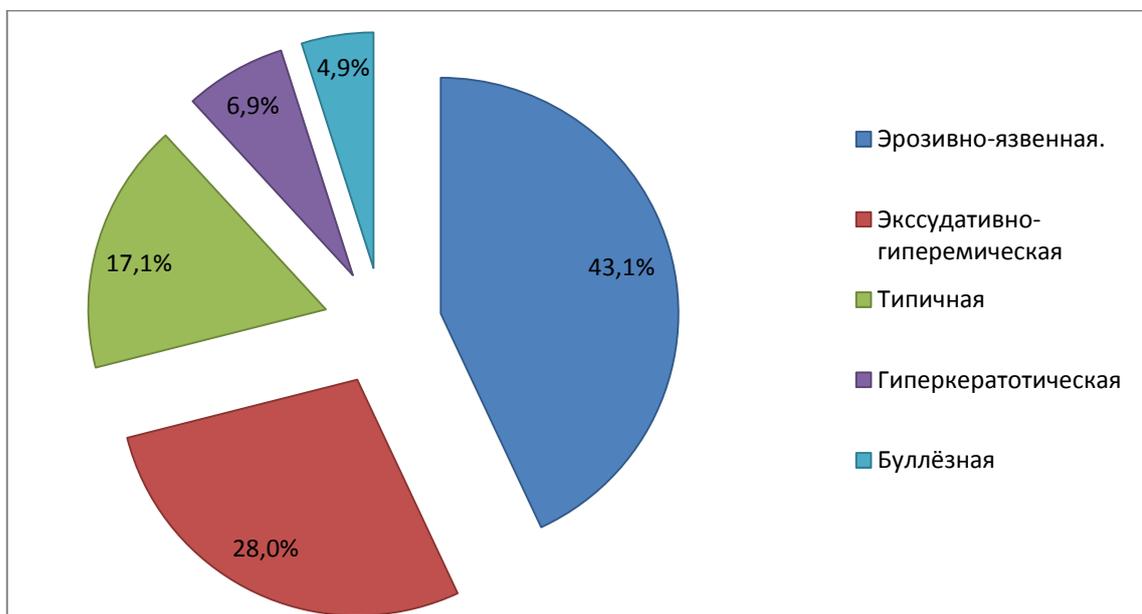


Рис. 21. Распределение пациентов по различным формам КПЛ СОПР за последние 10 лет.

По возрасту пациенты с КПЛ распределились следующим образом в таблице 8.

Таблица 8.

Распределение пациентов с различными формами КПЛ по возрасту.

Возраст, лет	Форма КПЛ				
	Эрозивно-язвенная	Экссудативно-гиперемическая	Буллезная	Типичная	Гиперкератическая
До 40 лет	5	6	1	3	3
41-50	9	7	3	4	1
51-60	42	34	3	18	8
61-70	18	7	1	8	2
Старше 71 года	14	3	2	2	0

Из данных таблицы 8 видно, что манифестация КПЛ в полости рта, главным образом, отмечается в возрастном интервале от 50 до 60 лет.

Таким образом, установлено, что за последние 10 лет частота КПЛ среди других заболеваний СОПР возросла почти в 2 раза, при этом увеличилось почти на 10% число осложненных форм заболевания. Еще раз подтверждено, что данное заболевание с большей частотой диагностируется среди женщин 50 – 60 лет.

Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ НАТИВНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ В ПОЛОСТИ РТА

Красный плоский лишай – кожно-слизистая реакция, чаще всего возникающая на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной и сердечно-сосудистой систем, и сопровождающаяся изменениями реологических свойств крови (см. главу 1).

Для оценки реологических свойств крови по нативной капле была сформирована группа сравнения из 42 пациентов в возрасте от 32 до 76 лет с патологией внутренних органов, верифицированной в стационарных и поликлинических условиях лабораторными методами. Все эти пациенты поступили в БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» на стационарное лечение и не имели органических поражений слизистой оболочки полости рта красным плоским лишаем. В зависимости от основного соматического заболевания все пациенты условно делились на подгруппы (см. главу 2, табл. 1).

Первую подгруппу составили пациенты, основным заболеванием у которых была патология желудочно-кишечного тракта, вторую – с патологией гепато-билиарной системы, третью – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Во второй подгруппе преобладали мужчины. Это обусловлено тем, что в этиологии заболеваний гепато-билиарной системы немаловажное значение имеют вредные привычки, которые чаще всего обуславливают развитие данной патологии среди мужского населения, в частности прием алкоголя.

Основную группу составили 109 пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта, они были такого же возрастного состава, что и обследуемые группы сравнения.

В зависимости от сопутствующей соматической патологии пациенты основной группы также условно делились на подгруппы. Данные о соматической патологии у пациентов основной группы получали из медицинских карт или заключений участкового врача-терапевта.

Первую подгруппу составили пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, во вторую – с патологией гепато-билиарной системы, в третью – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (см. главу 2, табл.2).

Показатели, полученные при исследовании нативной капли крови в подгруппах основной группы и группы сравнения, а также их сравнительное сопоставление представлено в таблицах 9, 10, 11.

Таблица 9.

Показатели нативной капли крови у пациентов с различной соматической патологией в группе сравнения.

Подгруппа	Агрегация эритроцитов, баллы	Пойкилоцитоз клеток, баллы	Время выпадения фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая (n=19)	1,05±0,25	0,60±0,16	6,05±0,43	0,81±0,11
Вторая (n=14)	1,40±0,28	1,46±0,25	2,26±0,27	0,80±0,12
t	0,93	2,89	7,46	0,06
P	>0,05	<0,01	<0,001	>0,05
Третья (n=9)	1,0±0,23	1,11±0,38	3,89±0,45	0,80±0,15
t ₁₋₃	0,15	1,23	3,47	0,05
t ₂₋₃	1,10	0,74	3,10	0
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05

Из данных таблицы 9 видно, что у лиц с патологией гепато-билиарной системы (вторая подгруппа) увеличено число эритроцитов с пойкилоцитозом, ускорено время выпадения нитей фибрина, так же как и у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (третья подгруппа), соответственно: $2,26 \pm 0,27$ мин и $3,89 \pm 0,45$ мин против $6,05 \pm 0,43$ мин ($p < 0,001$ и $p < 0,01$) в группе пациентов с патологией ЖКТ (первая подгруппа), а скорость движения эритроцитов в поле наблюдения у пациентов всех подгрупп оказалась схожая ($p > 0,05$).

Таблица 10.

Показатели нативной капли крови у пациентов с различной соматической патологией и манифестацией КПЛ в полости рта в основной группе.

Подгруппа	Агрегация эритроцитов, баллы.	Пойкилоцитоз клеток, баллы.	Время выпадения фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая (n=49)	$2,12 \pm 0,15$	$1,32 \pm 0,13$	$4,21 \pm 0,27$	$0,87 \pm 0,17$
Вторая (n=37)	$2,32 \pm 0,16$	$1,60 \pm 0,13$	$4,54 \pm 0,34$	$0,60 \pm 0,10$
t	0,91	1,52	0,76	1,36
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Третья (n=23)	$2,34 \pm 0,15$	$1,41 \pm 0,17$	$4,72 \pm 0,35$	$0,64 \pm 0,13$
t ₁₋₃	1,03	0,42	1,15	1,07
t ₂₋₃	0,09	0,89	0,37	0,24
p ₁₋₃	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
p ₂₋₃	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Из данных таблицы 10 видно, что на фоне различной соматической патологии у пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта отмечается такая же тенденция в показателе, отражающем пойкилоцитоз эритроцитов. А именно у лиц с патологией гепато-билиарной системы (вторая подгруппа) увеличено число эритроцитов с пойкилоцитозом по сравнению с пациентами первой и третьей

подгрупп (с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы). Хотя другие изменения в показателях крови между обследованными лицами различных подгрупп не обнаружены. По-видимому, это обусловлено тем, что в группе сравнения были пациенты, поступившие на стационарное лечение в стадии активизации или обострения основного соматического заболевания, а в группе пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта, обратившиеся в стоматологическую поликлинику в стадии ремиссии основного соматического заболевания.

При сопоставлении показателей крови между подгруппами основной группы и группы сравнения у всех выявлено существенное различие по такому показателю, как агрегация эритроцитов, независимо от имеющейся основной соматической патологии (табл.11).

Кроме того, у лиц с заболеваниями ЖКТ и одновременной манифестацией КПЛ в полости рта не только увеличена агрегация эритроцитов в нативной капле крови ($p < 0,001$), но и существенно увеличено число эритроцитов с пойкилоцитозом ($p < 0,001$), достоверно ускорено время выпадения нитей фибрина ($p < 0,001$). Иными словами, у пациентов с заболеваниями ЖКТ и манифестацией КПЛ в полости рта существенно изменены реологические свойства крови в неблагоприятную сторону.

У пациентов с заболеваниями гепато-билиарной системы и одновременной манифестацией КПЛ в полости рта (вторая основная подгруппа) существенно увеличена агрегация эритроцитов, но скорость выпадения нитей фибрина в 2 раза медленнее, чем у пациентов с такой же соматической патологией без манифестации КПЛ в полости рта, поступивших в стадию обострения основного заболевания на стационарное лечение.

Таблица 11.

Сравнительное сопоставление показателей нативной капли крови между пациентами основной группы и группы сравнения с одинаковой соматической отягощенностью, но с различным отношением к КПЛ.

Подгруппа	Агрегация эритроцитов, баллы	Пойкилоцитоз клеток, баллы	Время выпадения фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая основная	2,12±0,15	1,32±0,13	4,21±0,27	0,87±0,17
Первая сравнения	1,05±0,25	0,60±0,16	6,05±0,43	0,81±0,11
t	3,67	3,49	3,62	0,29
p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Вторая основная	2,32±0,16	1,60±0,13	4,54±0,34	0,60±0,10
Вторая сравнения	1,40±0,28	1,46±0,25	2,26±0,27	0,80±0,12
t	2,85	0,49	5,25	1,28
p	<0,01	>0,05	<0,001	>0,05
Третья основная	2,34±0,15	1,41±0,17	4,72±0,35	0,64±0,13
Третья сравнения	1,0±0,23	1,11±0,38	3,89±0,45	0,80±0,15
t	4,88	0,72	1,46	0,80
p	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

У пациентов с превалирующей патологией сердечно-сосудистой системы между подгруппами основной группы и группы сравнения выявлено существенное различие только в показателе агрегации эритроцитов, который в третьей основной подгруппе существенно выше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$).

Итак, независимо от сопутствующего основного соматического заболевания у лиц с манифестацией КПЛ в полости рта обнаружен существенно высокий, почти в 2 раза превышающий аналогичный, показатель агрегации эритроцитов.

Таким образом, реологические свойства нативной капли крови меняются в зависимости от имеющейся соматической патологии у пациентов. При возникновении коморбидности заболеваний, а именно патологии внутренних органов и покровного органа человека (кожи и слизистых оболочек), в частности СОПР при КПЛ, реологические свойства нативной капли крови изменяются в более неблагоприятную сторону. Причем установлено, что при КПЛ с манифестацией в полости рта, у всех пациентов, независимо от фонового соматического заболевания, в нативной капле крови резко возрастает показатель агрегации эритроцитов.

Глава 5. ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ В ДИНАМИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В процессе лечения все пациенты с манифестацией КПЛ в полости рта получали одинаковую базовую терапию (поливитамины, ротовые ванночки с растительными маслами, по показаниям «Камистад-гель», 1-2% раствор лидокаина, «Эуфлорин» *L* или *B*).

В основной группе в зависимости от применяемого гормонального препарата пациенты сформировали три основных лечебные группы. В первую группу вошло 43 человека, получавшие местно комбинированный препарат на основе гидрокортизона «Пимафукорт». Во вторую группу вошло 37 человек, которым назначали комбинированный препарат на основе бетаметазона «Тридерм». Третью группу составили 29 человек, получавшие препарат на основе бетаметазона «Дипроспан» в виде инъекций (см. главу 2, табл. 3).

В каждой основной лечебной группе части пациентам назначали антиоксиданты системного действия. Для оценки эффективности антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с КПЛ полости рта в основной группе были сформированы две условные лечебные группы. Характеристика этих групп, подтверждающая их равнозначность по набору применяемых лекарственных средств, (см. главу 2).

Клиническая эффективность проводимого лечения в основных лечебных группах и условных лечебных группах определялась по размерам очагов воспаления и эрозирования и относительным критериям эффективности лечения: выздоровление, улучшение, благоприятные изменения, без видимых изменений и ухудшение. Патогенетическая эффективность лечения оценивалась по цитологическим методам исследования.

5.1. Динамика изменения клинических и цитологических показателей в основных лечебных группах

Оценку эффективности глюкокортикоидов топического действия у пациентов с КПЛ в комплексе их лечения проводили по цитологическим и клиническим показателям в динамике наблюдения (до лечения, сразу после лечения, а также спустя 6 и 12 месяцев после его завершения).

Исходные цитологические показатели в наблюдаемых лечебных группах, разделенных в зависимости от назначения глюкокортикоидных препаратов, представлены в таблицах 12 и 13. Причем в таблице 12 сведены показатели, оценивающие реологические свойства нативной капли крови, а в таблице 13 даны значения адсорбционной активности эпителиоцитов, полученные со слизистой оболочки полости рта обследованных пациентов.

Таблица 12.

Исходные показатели нативной капли крови у лиц основных лечебных групп.

Группа	Агрегация эритроцитов, баллы.	Пойкилоцитоз клеток, баллы.	Время выпадения нитей фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая (n=43)	2,25±0,13	1,23±0,11	4,56±0,27	0,68±0,11
Вторая (n=37)	2,25±0,15	1,61±0,14	4,11±0,31	0,77±0,12
t	0	2,13	1,09	0,63
p	0	<0,05	>0,05	>0,05
Третья (n=29)	2,19±0,17	1,64±0,15	4,45±0,33	0,75±0,11
t ₁₋₃	0,28	2,20	0,25	0,55
t ₂₋₃	0,26	0,14	0,75	0,12
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 13.

Исходные цитологические показатели эпителиоцитов у лиц основных лечебных групп, %

Группа	Адсорбционная активность эпителиоцитов , категории					
	I	II	III	IV	I+II	III+IV
Первая (n=43)	8,07±1,14	18,46±3,60	57,80±4,23	16,4±1,70	26,53±3,74	73,47±4,06
Вторая (n=37)	7,54±1,10	20,43±3,18	56,36±4,27	15,67±2,56	25,97±2,53	74,03±4,56
t	0,34	0,41	0,24	0,23	0,12	0,09
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Третья (n=29)	12,83±2,68	24,11±2,67	49,06±3,36	14,0±1,79	36,94±3,57	63,0±4,38
t ₁₋₃	1,63	1,26	1,61	0,97	2,01	1,75
t ₂₋₃	1,82	0,88	1,34	0,54	2,50	1,74
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Исходя из таблиц 12 и 13 видно, что цитологические показатели в исследуемых группах были, практически, схожие, как по реологическим свойствам крови, так и по адсорбционной активности эпителиоцитов.

Исходные клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов основных лечебных групп оказались различными (табл.14). По-видимому, это обусловлено тем, что некоторые пациенты из первой и второй основных лечебных групп при отсутствии благоприятной динамики переводились в третью основную лечебную группу. Именно в этой группе у пациентов диагностирована наибольшая площадь воспаления и эрозирования слизистой оболочки (таблица 14).

Таблица 14.

Исходные клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов основных лечебных групп.

Группа	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Первая (n=43)	3,38±0,29	1,52±0,29
Вторая (n=37)	4,48±0,52	1,11±0,21
t	1,85	1,14
p	>0,05	>0,05
Третья (n=29)	5,88±0,52	1,86±0,20
t ₁₋₃	4,19	0,97
t ₂₋₃	1,89	2,58
p ₁₋₃	<0,001	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,01

Изменения цитологических показателей у пациентов основных лечебных групп после проведенного лечения сведены в таблицы 15 и 16, из которых видно, что показатель агрегации эритроцитов существенно уменьшился у пациентов первой и второй основных лечебных групп, направленность к снижению агрегации эритроцитов нативной капли крови отмечена и у пациентов третьей группы (t=1,41; p>0,05).

Таблица 15.

Изменение показателей нативной капли крови у пациентов основных лечебных групп после лечения.

Лечебна группа	Сроки наблюдения	Агрегация эритроцитов, в баллах	Пойкилоцитоз эритроцитов, в баллах	Время выпадения нитей фибрина, в мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая	Исходные данные	2,25±0,13	1,23±0,11	4,56±0,27	0,68±0,11
	После лечения	1,74±0,16	1,20±0,11	4,76±0,23	0,96±0,11
	t	2,47	0,19	0,56	1,80
p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вторая	Исходные данные	2,25±0,15	1,61±0,14	4,11±0,31	0,77±0,12
	После лечения	1,73±0,16	1,29±0,13	4,36±0,30	0,84±0,12
	t	2,37	1,67	0,58	0,41
p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Третья	Исходные данные	2,19±0,17	1,64±0,15	4,45±0,33	0,75±0,11
	После лечения	1,83±0,19	1,40±0,14	4,62±0,31	0,99±0,14
	t	1,41	1,17	0,37	1,35
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 16.

Изменение цитологических показателей эпителиоцитов у пациентов основных лечебных групп после проведенного лечения, %

Лечебные группы	Сроки наблюдения	Адсорбционная активность эпителиоцитов , категории					
		I	II	III	IV	I+II	III+IV
Первая	Исходные данные	8,07±1,14	18,46±3,60	57,80±4,23	16,40±1,70	26,53±3,74	73,47±4,06
	После лечения	5,62±1,08	12,41±0,73	61,80±4,34	20,80±2,13	18,40±2,76	81,60±4,74
	t	1,56	1,64	0,66	1,61	2,55	1,30
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Вторая	Исходные данные	7,54±1,10	20,43±3,18	56,36±4,27	15,67±2,56	25,97±2,53	74,03±4,56
	После лечения	2,18±0,36	11,08±2,84	68,54±4,67	18,20±2,98	13,26±1,37	86,74±4,79
	t	4,63	2,19	1,92	0,64	4,41	1,92
	p	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05
Третья	Исходные данные	12,83±2,68	24,11±2,67	49,06±3,36	14,0±1,79	36,94±3,57	63,0±4,38
	После лечения	4,69±1,02	12,37±1,13	68,46±4,63	14,48±2,38	17,06±2,87	82,94±4,78
	t	2,83	2,85	3,39	0,16	4,34	3,07
	p	<0,01	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Из таблицы 16 видно, что сразу после проведенного лечения у пациентов всех трех основных лечебных групп уменьшилось количество эпителиоцитов I и II категории. Причем у пациентов первой группы отмечалось уменьшение числа таких клеток в 1,4 раза ($p < 0,01$), второй – в 3,4 раза ($p < 0,001$), третьей – в 2,7 раз ($p < 0,001$). У всех пациентов групп выросло число эпителиоцитов III и IV категорий, особенно существенное увеличение этих категорий клеток выявлено у пациентов третьей группы ($p < 0,001$). Клинические показатели, полученные сразу после лечения в основных лечебных группах представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Изменение клинических показателей у пациентов основных лечебных групп после проведенного лечения.

Лечебная группа	Сроки наблюдения	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Первая	Исходные данные	3,38±0,29	1,52±0,29
	После лечения	2,02±0,38	0,94±0,21
	t	2,84	1,62
	p	<0,01	>0,05
Вторая	Исходные данные	4,48±0,52	1,11±0,21
	После лечения	1,45±0,33	0,48±0,18
	t	4,92	2,96
	p	<0,001	<0,01
Третья	Исходные данные	5,88±0,52	1,86±0,20
	После лечения	0,96±0,32	0,22±0,07
	t	8,05	7,74
	p	<0,001	<0,001

Из таблицы 17 видно, что у пациентов всех групп существенно уменьшились площадь воспаления и эрозирования слизистой оболочки полости рта. Так, в первой группе площадь воспаления и эрозирования уменьшились в 1,6 раз; во второй группе площадь воспаления уменьшились в 3 раза, площадь эрозирования уменьшились в 5 раз; а в третьей группе, соответственно в 6 и в 8 раз.

То есть, наиболее значительное уменьшение очагов поражения слизистой оболочки отмечено в лечебной группе, где применялась инъекционная форма бетаметазона.

Динамика изменения клинических показателей внутри наблюдаемых лечебных групп представлена в таблицах 18, 19, 20.

Таблица 18.

Изменение клинических показателей состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов первой основной лечебной группы в динамике наблюдения.

Сроки наблюдения	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Исходные данные	3,38±0,29	1,52±0,29
Через 6 месяцев	2,17±0,38	1,10±0,21
t ₁₋₂	2,53	1,17
p ₁₋₂	<0,05	>0,05
Через 12 месяцев	2,40±0,28	1,35±0,14
t ₁₋₃	2,43	0,53
t ₂₋₃	0,49	0,99
p ₁₋₃	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05

Из таблицы 18 видно, что в первой группе площадь эрозирования практически не изменилась, как спустя 6 месяцев, так и спустя 12 месяцев, а площадь воспаления существенно уменьшилась, но её размеры спустя 6 и 12 месяцев были схожие.

Таблица 19.

Изменение клинических показателей состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов второй основной лечебной группы в динамике наблюдения.

Сроки наблюдения	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Исходные данные	4,48±0,52	1,11±0,21
Через 6 месяцев	1,28±0,15	0,56±0,20
t ₁₋₂	5,91	1,89
p ₁₋₂	<0,001	>0,05
Через 12 месяцев	1,86±0,49	0,69±0,18
t ₁₋₃	3,67	1,51
t ₂₋₃	1,13	0,48
p ₁₋₄	<0,001	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05

Из таблицы 19 видно, что во второй группе противоотечный (уменьшение экссудации и гиперемии) эффект лечения сохранялся в течение 12 месяцев. Причем, площадь воспаления в этой группе уменьшилась значительно (p<0,001), а площадь эрозий незначительно (t=1,51; p>0,05) по сравнению с исходными данными.

Таблица 20.

Изменение клинических показателей состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов третьей основной лечебной группы в динамике наблюдения.

Сроки наблюдения	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Исходные данные	5,88±0,52	1,86±0,20
Через 6 месяцев	1,11±0,12	0,42±0,14
t ₁₋₂	8,93	5,89
p ₁₋₂	<0,001	<0,001
Через 12 месяцев	1,90±0,43	0,76±0,19
t ₁₋₃	5,89	3,98
t ₂₋₃	1,77	1,44
p ₁₋₃	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	>0,05	>0,05

Из таблицы 20 видно, что в третьей группе в течение 12 месяцев сохранялся, как противоотечный эффект, так и репаративный. В этой группе существенно уменьшилась не только площадь воспаления, но и эрозирования. Причем, стойкое уменьшение сохранялось и спустя 12 месяцев наблюдения.

Сравнительное сопоставление клинических показателей обследованных лечебных групп, в комплекс лечения которых включали различные глюкокортикоидные препараты и с различным путем их введения, представлено в таблице 21.

Таблица 21.

Сравнительное сопоставление изменений клинических показателей пациентов лечебных групп в различные сроки наблюдения, (в см²)

Группа	Через 1 месяц		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования	Площадь воспаления	Площадь эрозирования	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Первая (n=43)	2,02±0,38	0,94±0,21	2,17±0,38	1,10±0,21	2,40±0,28	1,35±0,14
Вторая (n=37)	1,45±0,33	0,48±0,18	1,28±0,15	0,56±0,20	1,86±0,49	0,69±0,18
t	1,13	1,66	2,18	1,86	0,96	2,89
P	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
Третья (n=29)	0,96±0,32	0,22±0,07	1,11±0,12	0,42±0,14	1,90±0,43	0,76±0,19
t ₁₋₃	2,13	3,25	2,66	2,69	0,97	2,50
t ₂₋₃	1,13	1,66	0,89	0,57	0,06	0,27
p ₁₋₃	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы 21 видно, что во второй группе пациентов, у которых в качестве гормонального средства применяли комплексный препарат бетаметазона (Тридерм), спустя 6 месяцев выявлена значительно меньшая площадь воспаления, а спустя 12 месяцев практически в 2 раза отмечено сокращение площади эрозирования слизистой оболочки полости рта, по сравнению с первой группой ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

Во второй и третьей группах применялся препарат бетаметазона, однако во второй группе применялось аппликационное комбинированное гормональное средство (Тридерм), в третьей – инъекционный монопрепарат (Дипроспан). При сопоставлении данных между этими группами отмечено, что в отдаленные сроки наблюдения (спустя 6 и 12 месяцев) лечебный эффект этих препаратов оказался одинаковый. Критерии эффективности проведенного лечения в отдаленные сроки наблюдения в исследуемых лечебных группах представлены в таблице 22, 23, 24.

Таблица 22.

Критерии эффективности лечения в основных лечебных группах сразу после проведенной терапии.

Лечебная подгруппа	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Первая (n=43)	6	13,9	15	34,9	6	13,9	11	25,7	5	11,6
Вторая (n=37)	9	24,3	14	37,9	11	29,7	3	8,1	0	0
t ₁₋₂	1,18		0,27		1,72		2,18		2,38	
p ₁₋₂	>0,05		>0,05		>0,05		<0,01		<0,01	
Третья (n=29)	14	48,3	9	31,1	4	13,7	2	6,9	0	0
t ₁₋₃	3,17		0,34		0,02		2,28		2,38	
t ₂₋₃	2,03		0,57		1,60		0,18		0	
p ₁₋₃	<0,01		>0,05		>0,05		<0,01		<0,01	
p ₂₋₃	<0,01		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Из данных таблицы 22 видно, что в первой лечебной группе, в которой применялся топический препарат гидрокортизона, сразу после проведенного лечения благоприятный эффект (выздоровление, улучшение, благоприятные изменения состояния СОПР) наблюдался в 62,8%, а во второй и в третьей группе, соответственно, где применялся препарат бетаметазон, благоприятный эффект получен у 91,9% ($t=3,37$; $p<0,01$) пациентов (топическое применение) и у 93,1% ($t=3,45$; $p<0,01$) пациентов (инъекционный метод применения). В третьей лечебной группе выздоровление наблюдалось у 48,3% пациентов, а в первой и второй группах, у 13,9% и 24,3% пациентов, соответственно, что меньше в 3,5 раза и в 2 раза, чем в третьей группе.

Состояние СОПР без изменения определялось у 25,7% пациентов первой лечебной группы, что больше в 3 раза, чем среди пациентов второй, и в 3,7 раз больше, чем среди пациентов третьей групп. Во второй и третьей группах ухудшения состояния СОПР у пациентов после проведенного лечения не наблюдалось.

Из таблицы 23 видно, что положительная динамика комплексного лечения препаратом гидрокортизона (выздоровление, улучшение, благоприятные изменения) наблюдалось в 55,9% случаев, при применении топической формы бетаметазона – в 83,8% случаев.

В группе, где применялась инъекционная форма бетаметазона, она отмечена 72,4%.

В то же время процент лиц с отрицательной динамикой составил, соответственно: в 44,1%, 16,2% и 27,6%.

Таблица 23.

Критерии эффективности в основных лечебных группах спустя 6 месяцев после проведенной терапии.

Лечебные подгруппы	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Аб. числос	%
Первая (n=43)	6	13,9	14	32,6	4	9,30	14	32,6	5	11,6
Вторая (n=37)	8	21,6	13	35,1	10	27,1	2	5,4	4	10,8
t_{1-2}	0,89		0,24		2,08		3,37		0,12	
p_{1-2}	>0,05		>0,05		<0,01		<0,01		>0,05	
Третья (n=29)	10	34,5	8	27,6	3	10,3	4	13,8	4	13,8
t_{1-3}	1,97		0,45		0,14		1,94		0,27	
t_{2-3}	1,14		0,65		1,79		1,12		0,36	
p_{1-3}	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
p_{2-3}	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Таблица 24.

Критерии эффективности лечения в основных лечебных группах спустя 12 месяцев после проведенной терапии терапии.

Лечебные подгруппы	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абл. Чисс	%
Первая (n=43)	6	13,9	8	18,6	9	20,9	10	23,3	10	23,3
Вторая (n=37)	7	19,0	10	27,0	8	21,5	5	13,5	7	19,0
t ₁₋₂	0,60		0,90		0,08		1,14		0,48	
p ₁₋₂	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
Третья (n=29)	6	20,7	10	34,5	2	6,9	3	10,3	8	27,6
t ₁₋₃	0,72		1,47		1,79		1,49		0,41	
t ₂₋₃	0,18		0,64		1,78		0,39		0,82	
p ₁₋₃	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
p ₂₋₃	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Из таблицы 24 видно, что спустя 12 месяцев благоприятный эффект комплексного лечения во всех трех лечебных группах достоверно не отличался: у пациентов первой группы такой эффект наблюдался в 53,4% случаев, у пациентов второй лечебной группы – в 67,5% случаев, а у пациентов третьей группы – в 62,1% ($p>0,05$). Спустя 12 месяцев после проведенного лечения ухудшение состояния СОПР и критерий «без изменений» отмечены во всех трех группах: в первой группе таких случаев наблюдалось 46,6%, во второй – 32,5%, а в третьей группе – 37,9%.

Таким образом, установлено, что после проведенного комплексного лечения у пациентов всех основных лечебных групп улучшились реологические показатели крови, увеличилась адсорбционная активность эпителиоцитов и уменьшились явления воспаления на СОПР. Причем, наиболее высокий клинический результат по уменьшению площади воспаления и эрозирования сразу после курса лечения получен от инъекционной формы бетаметазона. В отдаленные сроки наблюдения клиническая эффективность от аппликационной и инъекционной форм бетаметазона сравнивалась. Только в третьей группе, где применялась инъекционная форма бетаметазона спустя 12 месяцев после проведенного лечения площадь эрозирования была существенно меньше исходных значений (то есть до проведения лечения), в то время как в первой и второй группах показатель площади эрозирования слизистой оболочки, стал схож с исходным значением.

5.2. Динамика изменения клинических и цитологических показателей в условных лечебных группах

Оценка эффективности включения антиоксидантов в комплекс лечения пациентов с КПЛ проводилось при анализе цитологических и клинических показателей в двух условных лечебных группах.

Исходные цитологические показатели в наблюдаемых лечебных группах, разделенных в зависимости от назначения антиоксиданта «Кудесан», представлены в таблицах 25 и 26.

Причем, в таблице 25 сведены показатели, оценивающие реологические свойства нативной капли крови, а в таблице 26 даны значения адсорбционной активности эпителиоцитов, полученные со слизистой оболочки полости рта обследованных пациентов.

Таблица 25.

Исходные показатели нативной капли крови у лиц условных лечебных групп.

Группа	Показатели нативной крови			
	Агрегация эритроцитов, баллы.	Пойкилоцитоз клеток, баллы.	Время выпадения нитей фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Не получавшие антиоксидант (n=63)	2,21±0,11	1,44±0,09	4,43±0,23	0,68±0,08
Получавшие антиокси (n=46)	2,30±0,13	1,48±0,14	4,32±0,26	0,65±0,10
t	0,53	0,24	0,32	0,23
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы 25 видно, что исходные показатели нативной капли крови у пациентов в исследуемых группах были схожие.

Таблица 26.

Исходные цитологические показатели эпителиоцитов у лиц условных лечебных групп, %

Группа	Адсорбционная активность эпителиоцитов , категории					
	I	II	III	IV	I+II	III+IV
Не получавшие антиоксидант (n=63)	9,23±1,63	17,46±2,49	56,37±4,41	16,94±2,18	26,69±3,12	73,31±4,78
Получавшие антиоксидант (n=46)	11,13±2,07	20,20±2,56	57,48±4,27	11,19±2,06	31,33±3,14	68,26±4,69
t	0,72	0,76	0,18	1,91	1,04	0,69
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы 26 видно, что исходные цитологические показатели эпителиоцитов у пациентов в исследуемых группах были также схожие.

Исходные клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов наблюдаемых групп сведены в таблицу 27.

Таблица 27.

Исходные клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов условных лечебных групп.

Группа	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Не получавшие антиоксидант (n=63)	5,46±0,38	1,93±0,20
Получавшие антиоксидант (n=46)	4,75±0,33	1,34±0,23
t	1,41	1,93
p	>0,05	>0,05

Из таблицы 27 видно, что исходные клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов обеих групп не различались.

Изменения цитологических показателей у пациентов обследованных подгрупп после проведенного лечения сведены в таблицы 28 и 29.

Таблица 28.

Изменение показателей нативной капли крови у пациентов условных лечебных групп после проведения терапии.

Группа	Сроки наблюдения	Показатели нативной крови			
		Агрегация эритроцитов, баллы	Пойкилоцитоз клеток, баллы	Время выпадения нитей фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см./сек..
Не получавшие антиоксидант (n=63)	Исходные данные	2,21±0,11	1,44±0,09	4,43±0,23	0,68±0,08
	После лечения	2,17±0,12	1,43±0,09	4,54±0,21	0,79±0,08
	t	0,25	0,08	0,35	0,97
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Получавшие антиоксидант (n=46)	Исходные данные	2,30±0,13	1,48±0,14	4,32±0,26	0,65±0,10
	После лечения	1,46±0,14	1,18±0,12	4,62±0,23	1,03±0,11
	t	4,39	1,62	1,04	2,55
	p	<0,001	>0,05	>0,05	<0,01

Из таблицы 28 видно, что у пациентов, получавших в комплексном лечении антиоксидант «Кудесан», не только существенно уменьшилась агрегация эритроцитов ($p < 0,001$), но и достоверно возросла скорость их движения ($p < 0,01$).

Таблица 29.

Изменение цитологических показателей у пациентов условных лечебных групп после проведенной терапии, %

Группа	Сроки наблюдения	Адсорбционная активность эпителиоцитов, категории					
		I	II	III	IV	I+II	III+IV
Не получавшие антиоксидант (n=63)	Исходные данные	9,23±1,63	17,46±2,49	56,37±4,41	16,94±2,18	26,69±3,12	73,31±4,78
	После лечения	5,17±1,07	12,49±1,46	61,09±4,13	21,25±2,57	17,66±2,34	82,34±4,52
	t	2,08	1,72	0,78	1,27	2,31	1,23
	p	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Получавшие антиоксидант (n=46)	Исходные данные	11,13±2,07	20,20±2,56	57,48±4,27	11,19±2,06	31,33±3,14	68,26±4,69
	После лечения	5,37±1,13	12,87±1,36	63,73±4,67	18,03±2,35	18,24±2,36	81,76±4,53
	t	2,44	2,52	0,98	2,18	3,32	2,07
	p	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	<0,001	<0,05

Из таблицы 29 видно, что после проведения лечения у пациентов обеих групп при цитологическом исследовании клеток слизистой оболочки полости рта выявлено уменьшение числа эпителиоцитов I и II категории. Причем, в группе с назначением антиоксиданта число таких клеток стало меньше в 2 раза, а количество клеток III категории увеличилось в 1,6 раза.

Клинические показатели, полученные сразу после лечения, представлены в таблице 30.

Таблица 30.

Изменение клинических показателей у пациентов условных лечебных групп после проведенной терапии.

Группа	Сроки наблюдения	Площадь воспаления (см ²)	Площадь эрозирования (см ²)
Не получавшие антиоксидант (n=63)	Исходные данные	5,46±0,38	1,93±0,20
	После лечения	2,24±0,31	0,70±0,15
	t	6,55	4,92
	p	<0,001	<0,001
Получавшие антиоксидант (n=46)	Исходные данные	4,75±0,33	1,34±0,23
	После лечения	0,92±0,17	0,41±0,08
	t	8,31	3,82
	p	<0,001	<0,001

Из таблицы 30 видно, что после проведенного комплексного лечения в обеих группах пациентов отмечалось достоверное уменьшение площади воспаления и площади эрозирования ($p < 0,001$), причем площадь воспаления в группе без применения антиоксиданта уменьшилась в 2,4 раза, а площадь эрозирования в 2,7 раз, а в группе, где применялся антиоксидант, эти показатели уменьшились в 5 и 3,2 раза, соответственно.

Оценка клинических результатов в отдаленные сроки наблюдения представлена в таблицах 31,32.

Таблица 31.

Изменение клинических показателей состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов, не получавших антиоксидант, в динамике наблюдения.

Сроки наблюдения	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Исходные данные	5,46±0,38	1,93±0,20
Через 6 месяцев	2,32±0,29	0,70±0,16
t ₁₋₂	6,40	4,81
p ₁₋₂	<0,001	<0,001
Через 12 месяцев	2,81±0,32	1,31±0,24
t ₁₋₃	5,33	1,98
t ₂₋₃	1,14	2,11
p ₁₋₃	<0,001	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05

Из данных таблицы 31 видно, что в группе пациентов, не получавших антиоксидант, спустя 6 месяцев площадь воспаления стала достоверно меньше первоначальной, как и площадь эрозирования.

Спустя 12 месяцев площадь воспаления несколько увеличилась, но оставалась достоверно меньше исходной, такая же тенденция отмечена и в показателях, отражающих обширность эрозирования при КПЛ в ходе наблюдения.

Таблица 32.

Изменение клинических показателей состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших антиоксидант, в динамике наблюдения.

Сроки наблюдения	Клинические показатели (в см ²)	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Исходные данные	4,75±0,33	1,34±0,23
Через 6 месяцев	1,18±0,15	0,46±0,09
t ₁₋₂	7,84	3,56
p ₁₋₂	<0.001	<0.001
Через 12 месяцев	1,30±0,24	1,03±0,19
t ₁₋₃	6,45	1,03
t ₂₋₃	0,42	2,71
p ₁₋₃	<0,001	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,01

Из таблицы 32 видно, что в группе пациентов, получавших антиоксидант, спустя 6 месяцев достоверно уменьшились значения площади воспаления и площади эрозирования ($p < 0,001$), тенденция к увеличению площади воспаления и эрозирования спустя 12 месяцев также имела место, но она была несущественная.

Сравнительное сопоставление клинических показателей обследованных условных лечебных групп, разделенных в зависимости от включения в комплекс лечения антиоксидантов, представлено в таблице 33.

Таблица 33.

Сопоставление изменений клинических показателей у пациентов условных лечебных групп в различные сроки наблюдения, (в см²)

Группа	Через 1 месяц		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Площадь воспаления	Площадь эрозирования	Площадь воспаления	Площадь эрозирования	Площадь воспаления	Площадь эрозирования
Не получавшие антиоксидант (n=63)	2,24±0,31	0,70±0,15	2,32±0,29	0,70±0,16	2,81±0,32	1,31±0,24
Получавшие антиоксидант (n=46)	0,92±0,17	0,41±0,08	1,18±0,15	0,46±0,09	1,30±0,24	1,03±0,19
t	3,73	1,71	3,49	1,31	3,78	0,91
P	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	<0,001	>0,05

Из таблицы 33 видно, что в группе пациентов, которые применяли в качестве антиоксиданта препарат «Кудесан», значительно уменьшилась площадь воспаления во все сроки наблюдения. Непосредственно после лечения площадь воспаления в данной группе уменьшилась в 2,4 раза по сравнению с группой, не получавших антиоксидант, а площадь эрозирования – в 1,7 раз. Спустя 6 месяцев, соответственно в 2 и в 1,5 раза, а спустя 12 месяцев, практически, в 2 раза и в 1,2 раза.

Критерии эффективности проведенного лечения представлены в таблице 34, 35, 36.

Таблица 34.

Критерии эффективности лечения в условных лечебных группах сразу после проведенной терапии.

Группа	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. Число	%
Не получавшие антиоксидант (n=63)	14	22,3	26	41,2	9	14,3	10	15,9	4	6,3
Получавшие антиоксидант (n=46)	15	32,6	13	28,3	11	23,9	6	13,1	1	2,1
t	1,20		1,43		1,25		0,42		1,11	
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Из таблицы 34 видно, что положительная динамика сразу после проведенного лечения отмечена в среднем у 81,3% обследованных. Причем процент лиц с положительной динамикой (выздоровление, улучшение и благоприятные изменения) среди пациентов, получавших в объеме комплексного лечения КПЛ полости рта антиоксиданты, несколько выше (84,8% против 77,8%). В этой же группе отмечен лишь один случай ухудшения состояния (2,1%). В то время, как в группе пациентов, которые не получали антиоксиданты, таких эпизодов зафиксировано 4 (6,3%).

Таблица 35.

Критерии эффективности лечения в условных лечебных группах спустя 6 месяцев после проведенной терапии.

Группа	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не получавшие антиоксидант (n=63)	12	19,0	20	31,8	7	11,1	13	20,6	11	17,5
Получавшие антиоксидант (n=46)	12	26,0	16	34,9	9	19,6	7	15,2	2	4,3
t	0,86		0,33		1,20		0,74		2,32	
P	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

Спустя 6 месяцев (табл. 35) процент случаев положительной динамики от комплексного лечения с применением антиоксиданта составил 80,5%, а в группе пациентов, которым антиоксидант не назначался, он не превысил 61,9% ($t=2,50$; $p<0,05$). В группе без антиоксидантов отмечено 11 случаев ухудшения состояния (17,5%), а в группе, где антиоксидант применялся, таких случаев зафиксировано лишь 2 (4,3%).

Таблица 36.

Критерии эффективности лечения в условных лечебных группах спустя 12 месяцев после проведенной терапии.

Группа	Критерии эффективности лечения									
	Выздоровление		Улучшение		Благоприятные изменения		Без изменений		Ухудшение	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не получавшие антиоксидант (n=63)	11	17,5	14	22,2	7	11,1	10	15,9	21	33,3
Получавшие антиоксидант (n=46)	9	19,6	13	28,3	11	23,9	8	17,3	5	10,9
t	0,28		0,71		1,72		0,21		2,99	
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		<0,01	

Спустя 12 месяцев после проведенного лечения (табл.36) благоприятный эффект отмечен в 50,8% случаев у пациентов группы, где не назначали антиоксиданты, и в 71,8% случаев у пациентов, получавших антиоксидант ($t=2,29$; $p<0,05$). Причем ухудшение состояния СОПР в группе без антиоксидантов отмечено в 21(33,3%) случае, а в группе, где применялся антиоксидант, таких эпизодов зафиксировано всего 5 (10,9%) ($t=2,99$; $p<0,01$).

Таким образом, установлено, что при применении антиоксидантов в комплексном лечении КПЛ полости рта у пациентов достоверно улучшились реологических свойств нативной крови: в 1,5 раза уменьшился показатель

агрегации эритроцитов, и в 1,5 раза увеличилась скорость движения клеток крови на стекле по сравнению с группой пациентов, не получавших антиоксидантов. При цитологическом исследовании эпителиоцитов СОПР наблюдалось достоверное уменьшение числа клеток I и II категорий и увеличение числа клеток III и IV категорий, что позволило считать данную динамику прогностически благоприятной, так как площадь воспаления и эрозирования существенно уменьшились в 2,7 раз в группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен антиоксидант, а выздоровление отмечено у каждого третьего пациента. В группе пациентов, где не назначались антиоксиданты, выздоровление от проведенного комплексного лечения наблюдалось у каждого пятого пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Красный плоский лишай (КПЛ) – это наиболее часто встречающееся заболевание СОПР, возникающее как реакция на соматическую патологию или экстремальные воздействия из вне на организм человека и отличающееся упорным течением, частыми обострениями, резистентностью к проводимой терапии.

По мнению российских и зарубежных авторов распространенность КПЛ составляет 30-35% среди всей патологии СОПР (И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломиашвили, 2008; *I Al-Hashimi*, 2007), среди кожных заболеваний – 0,8–2,5% (*Eisen* 2002). В 62–67% случаев КПЛ диагностируется у женщин в возрасте 40-60 лет (Л.В. Петрова, 2002; С.Л. Литвинов, 2005; И.В. Анисимова, 2008; Н.С. Белева, 2010; *S. Patel*, 2005; *P. Belfiore*, 2006, *M. Origoni*, 2011).

КПЛ характеризуется высоким риском озлокачествления, особенно язвенная и гиперкератическая формы. Процент опухолевой трансформации, по данным разных авторов, может составлять от 0,5% до 60,0% (А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко, 1978; Е.В. Боровский и А.Л. Машкиллейсон 1984; С.И. Довжанский, И.А. Слесаренко, 1995; *N. Barnard* 1993, *Glundquist* 1996; *T. Nagao et al.*, 2003; *I. Al-Hashimi*, 2007; *Y. Liu*, 2010; *Z. Jaafari-Ashkavandi et al.*, 2011; *J. Au, D. Patel*, 2013).

В последнее время выделяют 2 основные группы нозологических форм КПЛ: неосложнённые и осложнённые (Г.В. Банченко и соавт., 2000). К осложнённой группе заболеваний относят формы, сопровождающиеся воспалительной реакцией, это - экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная и буллёзная. По данным Л.В. Петровой (2002), осложненные формы наблюдаются у 26,5% пациентов, а у больных старше 61–65 лет встречаются в 35,6% случаев, именно эти формы и составляют группу риска в плане трансформации в онкологическое заболевание.

КПЛ можно отнести к коморбидным заболеваниям, развитие которых, как правило, происходит на фоне уже сформировавшейся соматической патологии (Н.С. Белева, 2010; *R.E. Friedrich*, 2003). По-видимому не случайно Е.В. Боровский и А.Л. Машкиллейсон (1984) в своей классификации заболеваний слизистой оболочки полости рта выделяют его в отдельную группу кожно-слизистых реакций.

Главенствующее значение в развитии заболевания отдают иммунологической теории патогенеза, согласно которой КПЛ является типичным аутоиммунным заболеванием, инициированным неидентифицированными аутоантигенами эпителия слизистой оболочки и эпидермиса (О.Ф. Рабинович, 2001; *L. Walsh et al.*, 1995; *F. Chiapelli et al.*, 1997; *L. Eversole* 1997; *V. Morhenn* 1997; *P.B. Sugerman et al.*, 2000; *D. Eisen*, 2003; *M. Findler, A.A. Garfunkel*, 2003). Поэтому к основным препаратам лечебного воздействия при КПЛ относят топические гормональные средства (И.В. Хамаганова, 2004; *M.A. Gonzalez-Moles*, 2002; *D. Conrotto et al.*, 2006;).

Хотя известно (Т.В. Анисимова, Ю.С. Бутов 2003), что при этом заболевании изменения могут определяться и в реологических свойствах крови, а также в процессах перекисного окисления липидов (А.А. Епишева, Г.Г. Абузярова, 1995; Н.А. Терехина, 2005; С.М. Ризаева, 2010; Л.А. Седова, 2014; *M. Battino et al.*, 2010), которые изменяют свойства мембран эритроцитов. Об эффективности антиоксидантов при лечении больных с КПЛ, позволяющих продлить срок ремиссии заболевания до полутора лет, указывают М.К. Русак, А.М. Каспина (1996), А.В. Петрова (2004), Л.А. Седова (2014).

Учитывая высокую частоту осложненных форм, устойчивость КПЛ к терапии, и склонность к малигнизации, **целью нашего исследования** было: повысить эффективность лечения осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта путем сочетанного применения различных гормональных средств и антиоксидантных препаратов.

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ медицинских амбулаторных карт консультативного приема пациентов с заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости и красной каймы губ и записей журнала консультаций кафедры терапевтической стоматологии ИГМА за 2006-2015 годы. Всего проанализировано 1520 записей. Клинически обследован 151 пациент.

По результатам наших наблюдений установлено, что распространенность КПЛ в Удмуртской Республике составляет, в среднем, 15,9% от числа пациентов с патологией СОПР, за последние десять лет (2006-2015) частота встречаемости КПЛ возросла почти в 2 раза, в 1,3 раза увеличилось число пациентов с тяжелыми формами КПЛ – экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной – (с 23,2% и 38,4% в 2007 году до 32,4% и 47,6% в 2014 году), а число пациентов с неосложненной (типичной) формой снизилось при этом в 4,2 раза. В результате анализа выявлено, что среди больных с КПЛ преобладают женщины (89,9% против 10,1% мужчин; $p < 0,001$). Чаще всего осложненные формы КПЛ встречаются у женщин в возрасте от 50 до 60 лет.

У всех обследованных нами пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта имели место хронические соматические заболевания. В 44,9% случаях основными соматическими заболеваниями являлась патология ЖКТ, в 33,9% – заболевания гепатобилиарной системы, а в 21,2% – заболевания сердечно-сосудистой системы.

Известно, что при различных соматических заболеваниях страдают реологические свойства крови (Т.В. Анисимова, 2003; Л.В. Петрова, 2004), что ухудшает метаболические процессы в тканях организма и может способствовать развитию коморбидной патологии.

Для изучения показателей нативной капли крови был предложен «Способ оценки реологических свойств крови» (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 05.14 от 26.06.2014 А.В Шакирова, Т.Л.

Рединова), который позволяет оценить такие свойства, как агрегацию эритроцитов, пойкилоцитоз эритроцитов, время выпадения нитей фибрина, скорость движения эритроцитов на стекле.

Известно, что изменение поверхностных антигенных детерминант эритроцитов и потеря электрического потенциала мембраны способствует образованию монетных столбиков-агрегатов эритроцитов (О.Н. Морылева, О.О. Анисимова, 2009). Эти функциональные изменения мембран эритроцитов особенно выражены при снижении антиоксидантного потенциала организма и возникновении дисбаланса в системе свободнорадикального окисления липидов (Н.А. Терехина, 2005; *M. Battino et al.*, 2008).

Пойкилоцитоз – это изменение формы эритроцита, которое может быть результатом нарушения внутриклеточного обмена, или возникать вследствие внешних физико-химических и иммунологических воздействий (О.Н. Морылева, О.О. Анисимова, 2009).

Фибрин – продукт полимеризации фибриногена, одного из основных факторов свертывания крови. Фибриноген является белком острой фазы воспаления, увеличенное количество фибриногена оказывает отрицательное влияние на реологические свойства крови и служит одним из ведущих фактором развития сердечно-сосудистой патологии. На концентрацию фибриногена в крови и скорость выпадения спикул фибрина в нативной капле крови оказывают влияние: возраст, хронические заболевания внутренних органов, патологические состояния и вредные привычки. Установлено, (О.Н. Морылева, О.О. Анисимова, 2009), что снижению концентрации фибриногена способствуют антиоксиданты.

Исследование нативной капли крови было проведено у 42 пациентов с различной соматической патологией при здоровой слизистой оболочкой полости рта (группа сравнения) и у 109 пациентов с такой же патологией внутренних органов, но с манифестацией КПЛ в полости рта (основная группа).

Обнаружено, что у лиц с патологией гепато-билиарной системы (из группы сравнения) агрегация эритроцитов выше, чем у пациентов остальных подгрупп (заболеваниями ЖКТ и ССС) – ($p < 0,01$); увеличено число эритроцитов с пойкилоцитозом (рис. 26), ускорено время выпадения нитей фибрина (рис. 27), а скорость движения эритроцитов в поле исследования не отличается от этого показателя у пациентов всех других подгрупп.

У пациентов основной группы при исследовании нативной капли крови установлены схожие показатели агрегации эритроцитов, время выпадения нитей фибрина и скорость движения эритроцитов на стекле. Вместе с тем показатель пойкилоцитоза эритроцитов различался. Так, у лиц с патологией гепато-билиарной системы, в отличие от данного показателя пациентов подгрупп с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, выявлено увеличение числа эритроцитов с пойкилоцитозом. По-видимому, такое различие в показателях в подгруппах основной группы и в подгруппах группы сравнения можно объяснить тем, что пациенты с манифестацией КПЛ в полости рта обращаются за стоматологической помощью в состоянии ремиссии основного соматического заболевания, а пациенты группы сравнения на момент проведения исследования находились на стационарном лечении по поводу обострения основного заболевания.

При сопоставлении показателей крови между подгруппами группы сравнения и основной группы выявлено, что у пациентов с патологией органов ЖКТ и манифестацией КПЛ в полости рта реологические свойства крови существенно изменены в неблагоприятную сторону: не только увеличена агрегация эритроцитов в нативной капле крови, но и существенно увеличено число эритроцитов с пойкилоцитозом, достоверно ускорено время выпадения нитей фибрина.

У пациентов с заболеваниями гепато-билиарной системы и поражением КПЛ СОПР существенно увеличен показатель агрегации эритроцитов, но скорость выпадения нитей фибрина в 2 раза медленнее, чем у пациентов с такой же соматической патологией без манифестации КПЛ в полости рта.

У пациентов, у которых основным соматическим заболеванием является патология сердечно-сосудистой системы, между подгруппами основной группы и группы сравнения выявлено существенное различие только в показателе агрегации эритроцитов, который в третьей основной подгруппе существенно выше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$).

Вместе с тем отмечена одна закономерность, независимо от имеющейся основной соматической патологии, при сопоставлении показателей крови между подгруппами основной группы и группы сравнения, у всех пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта существенно увеличена агрегация эритроцитов.

Таким образом, установлено, что показатели нативной капли крови, разработанные нами (рационализаторское предложение № 05.14. от 26.06.2014), достаточно объективны и позволяют выявить изменения, характерные не только для какого-то соматического заболевания, но и их направленность при коморбидном состоянии. Так, для патологии органов ЖКТ характерно снижение количества клеток с пойкилоцитозом и длительное время выпадения нитей фибрина, при патологии гепато-билиарной системы – увеличение показателя агрегации и пойкилоцитоза эритроцитов, ускорение времени выпадения нитей фибрина, при патологии сердечно-сосудистой системы – ускорение времени выпадения нитей фибрина. При манифестации КПЛ в полости рта на фоне любой соматической патологии достоверно повышается показатель агрегации эритроцитов в нативной капле крови.

Выявленные изменения в реологических свойствах крови у пациентов с КПЛ в полости рта на фоне различной соматической патологии позволили использовать разработанные показатели нативной капли крови в комплексе исследований для оценки эффективности проводимого лечения у пациентов с красным плоским лишаем.

В зависимости от назначаемых в комплексе лечения глюкокортикоидных препаратов все пациенты были разделены на три основные лечебные группы.

Оценка эффективности лечения включала лабораторные (цитологические) и клинические методы исследования. Цитологические и клинические методы исследования проводили до проведения лечения, сразу после лечения, спустя 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Лабораторное (цитологическое) исследование включало в себя изучение реологических показателей нативной капли капиллярной крови и адсорбционной активности эпителиоцитов слизистой полости рта.

Клиническая оценка эффективности проводимого лечения определялась по таким показателям, как: площадь воспаления, площадь эрозирования и путем определения относительных критериев эффективности лечения - выздоровления, улучшения, благоприятных изменений, отсутствия изменений и ухудшения.

В результате исследования выявлено, что исходные цитологические показатели у пациентов всех лечебных групп были схожие.

Исходные клинические показатели состояния СОПР у пациентов основных лечебных групп оказались различными. По-видимому, это обусловлено тем, что часть пациентов из первой и второй основных лечебных групп при отсутствии благоприятной динамики переводились в третью основную лечебную группу. Именно в этой группе у пациентов диагностирована наибольшая площадь воспаления и эрозирования слизистой оболочки.

После проведенного комплексного лечения у пациентов всех основных лечебных групп выявлены существенные изменения как цитологических, так и клинических показателей.

В первой основной лечебной группе, где пациентам в комплексе лечения назначали топический препарат гидрокортизона «Пимафукорт», сразу после лечения выявлено существенное уменьшение показателя агрегации эритроцитов ($p < 0,01$), отмечено в 1,4 раза ($p < 0,01$) уменьшение количества эпителиоцитов I и II категории и увеличение числа эпителиоцитов III и IV категорий.

Площадь воспаления и эрозирования уменьшились у пациентов этой группы в 1,6 раз; спустя 6 и 12 месяцев площадь эрозирования практически не изменилась по сравнению с исходной, а площадь воспаления существенно уменьшилась, но её размеры спустя 6 и 12 месяцев были схожие.

При исследовании эффективности лечения установлено, что в этой группе сразу после проведенного лечения благоприятный эффект (выздоровление, улучшение, благоприятные изменения состояния СОПР) наблюдался в 62,8%, состояние СОПР без изменения определялось у 25,7% пациентов, ухудшение состояния слизистой оболочки отмечено у 5 пациентов этой группы, что составило 11,6% случаев. Спустя 6 месяцев после проведенного лечения положительная динамика наблюдалась у 55,9% пациентов, применявших «Пимафукорт», процент лиц с отрицательной динамикой составил 44,1%. Спустя 12 месяцев благоприятный эффект комплексного лечения в этой группе наблюдался в 53,4% случаев, ухудшение состояния СОПР и критерий «без изменений» – в 46,6% случаев.

Во второй группе пациентов, которым в комплексе лечения назначали топический препарат бетаметазона «Тридерм», после проведенной терапии показатель агрегации эритроцитов существенно уменьшился ($p < 0,01$), отмечено достоверное в 3,4 раза ($p < 0,001$) уменьшение количества эпителиоцитов I и II категории, а число эпителиоцитов III и IV категорий увеличилось.

Площадь воспаления сразу после проведенного лечения уменьшились в 3 раза, площадь эрозирования уменьшились в 5 раз; противоотечный (уменьшение экссудации и гиперемии) эффект лечения сохранялся в течение 12 месяцев. Причем, площадь воспаления в этой группе уменьшилась значительно ($p < 0,001$), а площадь эрозий незначительно ($t = 1,51$; $p > 0,05$) по сравнению с исходными данными.

При применении «Тридерма» благоприятный эффект сразу после проведенного лечения получен у 91,9% ($t = 3,37$; $p < 0,01$) пациентов, состояние СОПР без изменения определялось у 3 пациентов, что составило 8,1%. Ухудшение состояния слизистой оболочки у пациентов этой группы сразу после лечения не наблюдалось. Спустя 6 месяцев после проведенного лечения положительная динамика отмечена в 83,8% случаев, отрицательная динамика – в 16,2% случаев. Спустя 12 месяцев процент лиц с данной динамикой составил, соответственно 67,2% и 32,0%.

Наилучший лечебный эффект, как противовоспалительный, так и репаративный, выявлен в третьей группе пациентов, которым в комплексе лечения назначали инъекционный препарат бетаметазона «Дипроспан». В этой группе сразу после проведенного лечения в крови отмечена направленность к снижению агрегации эритроцитов по нативной капле крови ($t = 1,41$; $p > 0,05$), отмечено существенное уменьшение в 2,7 раз ($p < 0,001$) количества эпителиоцитов I и II категории и значительное увеличение количества эпителиоцитов III и IV категорий ($p < 0,001$). Площадь воспаления уменьшилась в 6 раз, а площадь эрозирования – в 8 раз. В отдаленные сроки наблюдения (спустя 12 месяцев) было отмечено, что стойкое уменьшение размеров очагов воспаления и эрозирования сохранялось.

При исследовании эффективности лечения в группе, в которой применялся инъекционный препарат «Дипроспан», выявлено, что сразу после проведенного лечения благоприятный эффект наблюдался у 93,1% ($t = 3,45$; $p < 0,01$) пациентов,

состояние СОПР без изменения определялось у 2 пациентов (6,9%), ухудшения состояния слизистой оболочки не отмечено ни в одном случае. Спустя 6 месяцев после проведенного лечения положительная динамика (выздоровление, улучшение, благоприятные изменения) наблюдалось у 72,4% пациентов, применявших «Дипроспан», процент лиц с отрицательной динамикой составил 27,6%. Спустя 12 месяцев благоприятный эффект комплексного лечения в этой группе наблюдался в 62,1% случаев, ухудшение состояния СОПР и критерий «без изменений» определялись в 37,9% случаев.

При сравнительном сопоставлении клинических показателей у пациентов лечебных групп отмечено, что при применении в комплексе лечения «Тридерма», спустя 6 месяцев выявлена значительно меньшая площадь воспаления, а спустя 12 месяцев практически в 2 раза отмечено сокращение площади эрозирования слизистой оболочки полости рта, по сравнению с группой, где в комплексном лечении применялся «Пимафукорт» ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

При сопоставлении данных между группами, где в комплексном лечении применялись препараты на основе бетаметазона, отмечено, что в отдаленные сроки наблюдения (спустя 6 и 12 месяцев) лечебный эффект от аппликационного («Тридерм») и инъекционного («Дипроспан») препаратов оказался одинаковым.

При сравнении эффективности применения различных кортикостероидных препаратов сразу после лечения установлено, что в группе, где пациентам назначали инъекционный метод применения препаратов бетаметазона выздоровление наблюдалось у 48,3% пациентов, а в группах, где применялись аппликационные препараты – у 13,9% и 24,3% пациентов, соответственно, что меньше в 3,5 раза и в 2 раза, чем в третьей группе (Дипроспан). Состояние СОПР без изменения определялось у 25,7% пациентов первой лечебной группы («Пимафукорт»), что больше в 3 раза, чем среди пациентов второй (Тридерм), и в 3,7 раз больше, чем среди пациентов третьей (Дипроспан) групп. Во второй и

третьей группам ухудшения состояния СОПР у пациентов после проведенного лечения не наблюдалось.

Спустя 6 месяцев после проведенного лечения у пациентов основных лечебных групп отмечается такая же разница в эффекте лечения, что и сразу после проведенной терапии.

Спустя 12 месяцев благоприятный эффект комплексного лечения во всех трех лечебных группах достоверно не отличался: у пациентов первой группы такой эффект наблюдался в 53,4% случаев, у пациентов второй лечебной группы – в 67,5% случаев, а у пациентов третьей группы – в 62,1% ($p > 0,05$). Спустя 12 месяцев после проведенного лечения ухудшение состояния СОПР и критерий «без изменений» отмечены во всех трех группах: в первой группе таких случаев наблюдалось 46,6%, во второй – 32,5%, а в третьей группе – 37,9%.

Таким образом, установлено, что после проведенного комплексного лечения у пациентов всех основных лечебных групп улучшились реологические показатели крови, увеличилась адсорбционная активность эпителиоцитов и уменьшились явления воспаления и эрозирования на слизистой оболочке полости рта. Наибольшая эффективность лечения отмечена в группе, где в комплексном лечении применялся инъекционный метод применения препарата бетаметазона «Дипроспан», однако в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев) лечебный эффект аппликационного («Тридерм») и инъекционного («Дипроспан») препаратов оказался одинаковым.

Можно предположить по эффективности этих препаратов («Тридерм» - комбинированный препарат глюкокортикоидного средства в сочетании с антибиотиком и антимикотиком, а «Дипроспан» – это монопрепарат глюкокортикоидного гормона), что ведущим компонентом в патогенезе красного плоского лишая является иммунологический.

Для оценки эффективности антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с КПЛ были сформированы две условные лечебные группы (глава 2, таб. 4).

Оценка эффективности включения антиоксидантов в комплекс лечения пациентов с КПЛ проводилось также при анализе цитологических и клинических показателей.

При исследовании исходных цитологических и клинических показателей в наблюдаемых лечебных группах выявлено, что реологические показатели нативной крови, показатели адсорбционной активности эпителиоцитов и клинические показатели состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов условных лечебных групп до проведения терапии оказались схожие ($p > 0,05$).

После проведения лечения у пациентов, получавших в комплексном лечении антиоксидант «Кудесан», при исследовании показателей нативной крови выявлено не только существенно уменьшение агрегация эритроцитов ($p < 0,001$), но и достоверное возростание скорости их движения ($p < 0,01$), при цитологическом исследовании клеток слизистой оболочки полости рта отмечено уменьшение в 2 раза числа эпителиоцитов I и II категории, и увеличение в 1,6 раза клеток III категории.

При исследовании результатов сразу после проведения комплексного лечения у пациентов группы, где применялся антиоксидант «Кудесан», отмечалось существенное уменьшение площади воспаления и площади эрозирования ($p < 0,001$), причем площадь воспаления уменьшилась в 5 раз, а площадь эрозирования в 3,2 раза. Спустя 6 месяцев достоверно уменьшились значения показателя площади воспаления и площади эрозирования ($p < 0,001$), тенденция к увеличению площади воспаления и эрозирования спустя 12 месяцев имела место, но она была несущественная.

Положительная динамика (выздоровление, улучшение и благоприятные изменения) сразу после проведенного лечения у пациентов, получавших в объеме

комплексного лечения КПЛ полости рта антиоксиданты, отмечена 84,8% случаев. В этой же группе отмечен лишь один случай ухудшения состояния полости рта (2,1%). Спустя 6 месяцев процент случаев положительной динамики составил 80,5%, а ухудшение состояния зафиксировано лишь в 2 случаях (4,3%). Спустя 12 месяцев после проведенного лечения благоприятный эффект отмечен в 71,8% случаев ($t=2,29$; $p<0,05$). Причем ухудшение состояния СОПР зафиксировано всего в 5 эпизодах (10,9%)– ($t=2,99$; $p<0,01$).

После проведенного лечения в группе пациентов, где не применялись антиоксиданты выявлено уменьшение числа эпителиоцитов I и II категории в 1,5 раза, в то время как существенного увеличения количества клеток III и IV категорий не отмечалось. У пациентов этой группы выявлено достоверное уменьшение площади воспаления и площади эрозирования ($p<0,001$), причем площадь воспаления уменьшилась в 2,4 раза, а площадь эрозирования в 2,7 раза. Спустя 6 месяцев площадь воспаления у пациентов этой группы стала достоверно меньше первоначальной, как и площадь эрозирования. Спустя 12 месяцев площадь воспаления несколько увеличилась, но оставалась достоверно меньше исходной, такая же тенденция отмечена и в показателях, отражающих обширность эрозирования при КПЛ в ходе наблюдения.

Положительная динамика (выздоровление, улучшение и благоприятные изменения) сразу после проведенного лечения отмечена у 77,8% пациентов, не получавших антиоксиданты, в то время, как эпизодов ухудшения состояния зафиксировано 4 (6,3%). Спустя 6 месяцев процент случаев положительной динамики составил 61,9%, а случаев ухудшения состояния зафиксировано – 11 (17,5%). Спустя 12 месяцев после проведенного лечения благоприятный эффект отмечен в 50,8% случаев у пациентов этой группы, ухудшение состояния СОПР отмечено в 21(33,3%) случае.

При сравнительном сопоставлении клинических показателей в условных лечебных группах выявлено, что в группе пациентов, которые применяли в

качестве антиоксиданта препарат «Кудесан», значительно уменьшилась площадь воспаления во все сроки наблюдения по сравнению с группой пациентов, не принимавших антиоксиданты. Положительная динамика после лечения в отдаленные сроки отмечена в большем проценте случаев у пациентов, которым в комплексном лечении назначали антиоксидант «Кудесан».

Таким образом, установлено, что при применении антиоксидантов в комплексном лечении КПЛ полости рта у пациентов достоверно улучшились реологических свойств нативной крови: уменьшился показатель агрегации эритроцитов, увеличилась скорость движения клеток крови на стекле по сравнению с группой пациентов, не получавших антиоксидантов. При цитологическом исследовании эпителиоцитов СОПР наблюдалось достоверное уменьшение числа клеток I и II категорий и увеличение числа клеток III и IV категорий, что позволило считать данную динамику прогностически благоприятной. В группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен антиоксидант, площадь воспаления и эрозирования существенно уменьшилась, а выздоровление отмечено у каждого третьего пациента. В подгруппе пациентов, где не назначались антиоксиданты, выздоровление от проведенного комплексного лечения наблюдалось лишь у каждого пятого пациента.

Полученные данные по эффективности антиоксидантов в лечении пациентов с красным плоским лишаем подтверждают значимость оксидативных изменений в патогенезе данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Итак, в результате наших исследований было ещё раз доказано, что КПЛ чаще диагностируется у женщин и в возрасте 45–60 лет. Установлено, что частота осложненных форм за последние годы увеличилась в 1,3 раза и составляет в настоящее время 84,7% среди всех форм КПЛ. Причем по мере увеличения возраста увеличивается и число пациентов с осложненными формами КПЛ.

Путем доказательной медицины обоснована объективность показателей реологических свойств нативной капли крови. Установлено, что реологические показатели нативной капли крови изменяются в зависимости от фонового соматического заболевания и имеют характерную направленность при манифестации КПЛ в полости рта, что подтверждает выраженность нарушения оксидативных процессов в организме пациентов при данном заболевании.

Установлено, что включение в комплекс лечения антиоксиданта «Кудесан» в качестве препарата общего действия позволяет добиться более выраженного и долговременного эффекта в терапии осложненных форм КПЛ в отдаленные сроки наблюдения.

При сравнительном сопоставлении эффективности различных гормональных препаратов в комплексном лечении КПЛ, установлено, что топический препарат на основе гидрокортизона «Пимафукорт» оказывает выраженный противовоспалительный эффект, но не позволяет добиться полной эпителизации эрозий и дает непродолжительный клинический эффект.

Высокий терапевтический эффект установлен у препаратов бетаметазона, причем действие инъекционного препарата «Дипроспан» оказалось более выраженное и позволило получить положительную динамику в более короткий промежуток времени, чем от аппликационного комбинированного препарата «Тридерм».

Сравнительное сопоставление эффективности различных лекарственных препаратов, содержащих глюкокортикоидные гормоны, позволяет нам считать, что иммунные механизмы в патогенезе КПЛ превалируют над инфекционными и микотическими факторами, участвующими в развитии заболевания

ВЫВОДЫ

1. Частота красного плоского лишая среди заболеваний слизистой оболочки полости рта в Удмуртской Республике по данным консультативного приема кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ИГМА МЗ РФ составляет 19,3%. Установлено, что за последние 5 лет (2011-2015 гг.) частота осложненных форм красного плоского лишая возросла до 84,7% вместо 66,7% (2006-2011 гг.).
2. Установлено, что разработанные цифровые показатели реологических свойств нативной капли крови объективны и могут использоваться для оценки эффективности лечения тяжелых форм красного плоского лишая.
3. При изучении реологических показателей крови обнаружено, что у пациентов с манифестацией красного плоского лишая в полости рта, независимо от сопутствующей соматической патологии, значительно увеличены агрегационные свойства эритроцитов.
4. Доказана высокая эффективность высокоактивных топических стероидов группы бетаметазона в комплексном лечении осложненных форм красного плоского лишая. Установлено, что включение антиоксидантов в комплекс лечения пациентов с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта способствует существенному снижению агрегационных свойств эритроцитов, а в отдаленные сроки наблюдения позволяет диагностировать у большего числа лиц «выздоровление».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод исследования реологических свойств нативной капли крови может служить экспресс-методом для прогнозирования эффективности лечения красного плоского лишая полости рта.
2. При терапии осложненных форм красного плоского лишая из глюкокортикоидных препаратов топического действия следует отдать предпочтение высокоактивным препаратам бетаметазона, позволяющим добиться положительного эффекта в кратчайшие сроки, что исключает хронизацию заболевания и снижает риск озлокачествления.
3. Аппликационные формы глюкокортикоидных препаратов следует наносить на очаги поражения дважды в день по 10-15 минут на чистых влажных салфетках в течение трех недель с перерывами в 2 дня через каждые 4 дня применения с постепенной их отменой на 4-ой неделе месяца, что исключает эффект привыкания.
4. При обширной площади эрозирования (более 2 см²) поверхности слизистой оболочки полости рта следует вводить инъекционную форму бетаметазона (Дипроспан) по типу проводниковой анестезии (2 инъекции с интервалом в 1 – 2 недели) с учетом общих противопоказаний и обязательной предварительной подготовкой пациента с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и эндокринной системами у врача-интерниста.
5. В схему лечения пациентов с осложненными формами красного плоского лишая полости рта необходимо включать антиоксиданты, в частности «Кудесан» курсом не менее месяца.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова, Е.И. Красный плоский лишай в полости рта: автореферат. дис. ... канд.мед.наук. Абрамова. – М., 1966. – 21 с.
2. Абудуев, Н.К. Патогенетическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.К. Абудуев. — М., 1989. –15 с.
3. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слюны, как метод скринингового обследования больных с заболеваниями щитовидной железы / Е.М.Кумина [и др.] // Диагностика и лечение воспалительных и дистрофических заболеваний челюстно-лицевой области: сб. научн. трудов – Смоленск. – 1988. – С.90–93.
4. Акинфиева, В.Б. Лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с использованием «Галавит ПЛ»: автореф. дис. ...канд. мед. наук / В.Б. Акинфиева. – М., 2007. – 24 с.
5. Александрова, А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений / А.Е. Александрова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, №5. – С.72–78.
6. Алиев, М.М. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты красного плоского лишая: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Алиев. – М., 1986. –22 с.
7. Алик, Е.Л. Совершенствование лечения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с учетом психологического статуса больных: дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Алик. – М., 2001. – 234 с.

8. Анисимова, Т.В. Особенности реологических свойств крови у больных с красным плоским лишаем / Т.В. Анисимова, Ю.С. Бутов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №5. – С. 31–49.
9. Анисимова, И.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ: учебное пособие / И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломиашвили. – М.: Медицинская книга, 2008. – 194 с.
10. Анисимова, Т.В. Нейропсихологический статус, показатели гемореологии у больных красным плоским лишаем и их терапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Анисимова. – М., 2004. – 29 с.
11. Антонова, Г.А. Опыт использования светотерапии «Биоптрон» в педиатрической практике / Г.А. Антонова, Н.В. Демина, Е.А. Коломольцева // Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»: Мат. научно-практ. конф. – М., 2003. – С.21-22.
12. Ариф, М. Эффективность терапии красного плоского лишая кларитином и иммунофероном с учетом состояния интерферонов, иммунокомпетентных клеток : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Ариф. – М., 1996. – 23 с.
13. Афанасьев, В.В., Ирмияев А.А., Использование мексидола при лечении ксеростомии / В.В. Афанасьев, А.А. Ирмияев // Российский стоматологический журнал. –2006. –№2. – С.32–35.
14. Базанов, Г.А. Влияние антиоксидантов на аллергические реакции немедленного типа в эксперименте / Г.А. Базанов, Д.А. Попыхов, М.А. Демидова // Дальневосточный Медицинский Журнал. – 1997. – №4. – С.59–61.
15. Банченко, Г.В. Сочетание заболеваний слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г.В.Банченко. – М.: Медицина,1979. – 189 с.
16. Банченко Г.В. Язык – «зеркало» организма / Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин. – М.: ЗАО «Бизнес-центр «Стоматология». – 2000. – 406с.

17. Баранник, Н.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе // Вестник стоматологии. — 1995. — № 1. — С. 14–17.
18. Барер, Г.М. Применение эйконола в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.М. Барер, М.Л. Половец // Стоматология. — 1995. — № 1. — С. 22–25.
19. Барер, Г.М. Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учебник в 3 ч. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Ч.3. — 256 с.
20. Батюков, Н.М. Реабилитация больных с верхушечными периодонтитами: дис. ... канд. мед. наук / Н.М. Батюков. — Екатеринбург, 1997. — 187 с.
21. Безрукова, И.В. Клинико-лабораторное обоснование нормализации биоценоза в полости рта у больных с красным плоским лишаем: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Безрукова. — М., 1997. — 20 с.
22. Безрукова, И.В. Антимикробная эффективность препарата «Имудон» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / И.В. Безрукова // Пародонтология. — 2000. — Т. 17. — № 3. — С. 46–47.
23. Белева, Н.С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Белева. — Пермь, 2010. — 24 с.
24. Беляков, Н.А., Семесько С.Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение / Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. — 2005. — №1. — С.5–17.
25. Беленчук, Т.А. Определение неспецифической резистентности организма по степени активности адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки полости рта / Т.А. Беленчук // Методики диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний. — Киев, 1990. — С.51–52.

26. Бишарова, А.С. Красный плоский лишай / А.С. Бишарова // Лечащий врач. – 2012. – №5.
27. Бобырев, В.Н. Биохимическая фармакодинамика и молекулярные механизмы действия антиоксидантов как средств профилактики и лечения свободно радикальной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Бобырев. – М., 1990. – 51 с.
28. Болотная, Л.А. Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами / Л.А. Болотная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2012. – Т.2. – №45. – С.27–32.
29. Боровский, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина, 1984. – 286 с.
30. Боровский, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина, 2001. – 320 с.
31. Брусенина, Н.Д. Опыт применения препарата «Дипроспан» в стоматологии / Н.Д. Брусенина, Е.А. Рыбалкина // Стоматология для всех. – 2007. – №4. – С.10–14.
32. Влияние некоторых современных лекарственных препаратов на системы интерферона и фагоцитоза у больных красным плоским лишаем / А.А. Кубанова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. – Т. 122. – № 2. – С. 235–237.
33. Власов, А.П. Эффективность антиоксидантов в коррекции метаболических нарушений / А.П. Власов, Г.И. Григорьева, Н.Ю. Лещанкина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – №6. – С.10–14.
34. Герасимова Л.И. Применение светотерапии «Биоптрон» в дерматологической практике / Л.И. Герасимова // Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»: Мат. Научно-практ. конф. – М., 2003.- С.15-17.

35. Гилева, О.С. Эффективность применения многокомпонентных схем терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у больных с различной системной патологией / О.С. Гилева, Н.С. Белева, А.А. Позднякова // Проблемы стоматологии. – 2011. – №5. – С.24–29.
36. Гилева О.С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема)/О.С. Гилева, Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова и др.//Пермский медицинский журнал. -2012. -№ 6. -С. 18-24.
37. Гилева, О.С. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки рта / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Позднякова // Проблемы стоматологии. – 2013. – №2. – С.3–9.
38. Гилева О.С., Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О.С. Гилева [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29. № 6. С. 18-24.
39. Гончаров С.В. Усовершенствованный метод лечения больных красным плоским лишаем / С.В. Гончаров // Курортология и физиотерапия. – Киев, 1985.- Вып.18.- С.112-115.
40. Грачева, Н.В. Место и роль грибов рода *Candida* в клинике красного плоского лишая / Н.В. Грачева, А.А. Епишова // Достижения, нерешенные проблемы и перспективы развития стоматологии на Урале. — Екатеринбург, 1999. – С. 65–66.
41. Григорьев С.С, Оценка соматической патологии у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С.С Григорьев, П.Б. Жовтяк // Проблемы стоматологии.- 2014. - №5. – С.15-17.
42. Данилевский Н.Ф., Беленчук Т.А., Самойлов Ю.А. Определение неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки

- полости рта / Н.Ф. Данилевский, Т.А. Беленчук, Ю.А. Самойлов // Морфология. Республиканский межведомственный сборник. – Киев. «Здоровья». – 1988. – Вып. II. – С. 10–13.
43. Демина, Т.А. Клинико-функциональное обоснование методов лечения красного плоского лишая: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Демина. – М., 1993. – 21 с.
44. Витаминно-минеральные комплексы: преимущества и недостатки / И.Г. Диковицкая [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №2. – С. 96–98.
45. Довжанский, С.И. Клиническая картина, адаптационные реакции и биологически активные вещества у больных красным плоским лишаем / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко, А.М. Круглая // Вестник дерматологии – 1988. – №4. – С. 44–47.
46. Довжанский, С.И. Красный плоский лишай и сахарный диабет / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко, С.В. Юдин // Труды Саратовского медицинского института. – Саратов, 1988. – Т. 43. – С. 62–63.
47. Довжанский, С.И. Красный плоский лишай / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко. – Саратов, 1990. – 176 с.
48. Довжанский, С.И. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко // Российский медицинский журнал. – 1998. – №6. – С. 348–352.
49. Дунаевский, В.А. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли слизистых оболочек полости рта / В.А. Дунаевский, Ю.А. Шеломенцев. – Л.: Медицина, 1986. – 184 с.
50. Епимахова, Е.Г. Особенности иммунометаболических нарушений в ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. . канд. мед. наук / Е.Г. Епимахова. – Новосибирск, 2005. – 19 с.

- 51.Епимахова, Е.Г. Особенности антиоксидантного потенциала ротовой жидкости у больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Е.Г. Епимахова, А.Р. Антонов, П.А. Железный // Сборник статей к 70-летию НГМА. – Новосибирск, 2005. – С. 21–24.
- 52.Епишова, А.А. Клиника, диагностика, лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд.мед.наук / А.А. Епишова. – Екатеринбург, 1993. – 16с.
- 53.Епишева, А.А. Показатели перекисного окисления липидов у больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / А.А. Епишева, Г.Г. Абузярова, Л.Т. Шмелева // Организация и профилактика в стоматологии. – Екатеринбург, 1995. – С. 138–139.
- 54.Ефанов, О.И. Физиотерапия стоматологических заболеваний / О.И. Ефанов, Т.Ф. Дзанагова. – М., 1980. – 295 с.
- 55.Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф.Данилевский [и др.] // ОАО «Стоматология». –Москва, 2001. – 271с.
- 56.Заболевания слизистой оболочки рта и губ: учебное пособие / Л.А. Цветкова, [и др.]. – М.:МЕДпресс-информ, 2006. – 208 с.
- 57.Загородняя, Е.Б. Патоморфологический, иммуногистохимический и цитологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореферат. дис. ...канд.мед.наук / Е.Б. Загородняя. – Новосибирск, 2010. – 23 с.
- 58.Зазулевская, Л.Я. Светотерапия «Биоптрон» - новое слово в пародонтологии / Л.Я. Зазулевская // Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»: Мат. научно-практ. конф. – М., 2003. – С.24-26.
- 59.Зорина, В.В. Фармакологические аспекты лечения красного плоского лишая / В.В. Зорина, И.О. Камышникова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. –№2. – С. 84–88.

- 60.Иванова, И.Н. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем / И.Н. Иванова, Р.А. Мансуров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. №5 – С.28–30.
- 61.Иванова, Е.В. Иммуноморфологическая характеристика плоского лишая слизистой оболочки рта / Е.В. Иванова, И.М.Рабинович, Н.Н.Тупицин // Стоматология. – 2003. – №5. – С.23–27.
- 62.Изменение микроэлементного состава слюны у больных с красным плоским лишаем и методы ортопедического лечения их / В.Ю. Курляндский, [и др.]// Стоматология. – 1972. – Т.51. – №2. – С.57–60.
- 63.Ильина, Л.В. Местное применение циклоспорина А при красном плоском лишае слизистой оболочки рта: автореф, дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Ильина. – М., 2005. – 19 с.
- 64.Исаков, В.А. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта: результаты пилотного исследования / В.А.Исаков, М.А. Смирнова, А.В. Цимбалистов // Пародонтология. –2010. –№2. – С.13–17.
- 65.Катюхин, Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования / Л.Н. Катюхин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81. – №6. – С.122–129;
- 66.Кирсанова, С. Применение лечебно-профилактических средств *MEXIDOL Dent* в стоматологической практике / С. Кирсанова // *Dental Tribune*. – 2007. – №6. – С.9–10.
- 67.Кирющенко, А.П. Клиническая эффективность использования прибора «Биоптрон» в гинекологии / А.П. Кирющенко // Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»: Мат. научно-практ. конф. – М., 2003. – С.29-31.

68. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением солкосерила / А.Г. Барабаш [и др.] // *Стоматология*. – 1998. – Т. 77/ – № 3. – С. 31–34.
69. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая / В.А. Молочков, А.А. Прокофьев, О.Э. Переверзева // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2011. – №1. – С.30–36.
70. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995. – С.120–178.
71. Козицина, С.И., Терновская Л.Н. Адсорбционная способность эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта при некоторых стоматологических заболеваниях / С.И. Козицина, Л.Н. Терновская // *Организация и профилактика в стоматологии: материалы конференции стоматологов*. – Екатеринбург. – 1993. – С.131–133.
72. Коморбидность при красном плоском лишае / Н.А. Слесаренко [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2014. – №5. – С.4–10.
73. Конторщикова, К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии [Текст] / К.Н. Конторщикова. Н.Новгород, 2000. — 24 с.
74. Коррекция нейрогормональных изменений больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта препаратом мексидол / О.В. Рослякова [и др.] // *Cathedra*. – 2008. – Том 7. – №3. – С.34–37.
75. Короткий, Н.Г. Дифференцированный подход к назначению комбинированных топических стероидов – минимизация риска нежелательных лекарственных реакций / Н.Г. Короткий, О.Д. Куликова, Д.Д. Петрунин // *Дерматология, приложение Consilium medicum*. – 2009. – №3. – С.3–6.
76. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение) / Г.В. Банченко [и др.]. – М., 1991. – 18 с.

- 77.Кудинов, Г.А. Роль ортопедического лечения в комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.А. Кудинов // Стоматология. – 1969. – Т.48. – №1. – С.83–85.
- 78.Куликова, А.В. О роли нарушения пристеночного пищеварения углеводов в патогенезе псориаза и красного плоского лишая: автореф. дис. ... канд. мед наук / А.В. Куликова. – М., 1981. – 18 с.
- 79.Левтов, В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина. – М., 1982.
- 80.Летаева О.В. Красный плоский лишай. Обзор литературы / О.В. Летаева, Н.Н. Филимонкова // Вестник уральской медицинской академической науки. –2011. – №1. –С.168–169.
- 81.Летаева, О.В. Клинико-патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Летаева. – Екатеринбург, 2012. –36с.
- 82.Лемнецкая, Т.И. Применение комплексных гомеопатических препаратов в лечении красного плоского лишая / Т.И. Лемнецкая, Е.В. Зорян, Е.Л. Аллик // Стоматология для всех. – 2002. – № 4. – С. 22–23.
- 83.Либик, Т.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Либик. – Пермь. – 2010.– 24 с.
- 84.Литвинов, С.Л. Местное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / С.Л. Литвинов // Российский журнал кожных и венерических болезней. –2003. – №3. – С.44–46.
- 85.Литвинов, С.Л. Эффективность различных местных медикаментозных препаратов в комплексном лечении больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. . канд. мед. наук / С.Л. Литвинов. –Пермь, 2004. – 23 с.

86. Ломоносов, К.М., Иванов О.Л., Кладова А.А. Неовир в практике дерматовенеролога / К.М. Ломоносов, О.Л. Иванов, А.А. Кладова // Поликлиника. –2007. – №3. – С. 12–14.
87. Лукиных, Л.М. Эффективность использования препарата Имудон для профилактики и лечения кариеса зубов / Л.М. Лукиных // Стоматология. — 2002. –Т. 81. –№ 2. – С. 59–61.
88. Лукиных, Л.М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. Лукиных, Н.В. Тиунова / Стоматология. –2013. –№6. –С.26–28.
89. Маев, И.В. Диагностика состояния полости рта при заболеваниях пищеварительной системы / И.В. Маев, Э.А. Базикян, Г.И. Лукина // Дентал-ревью. – 2012. –С.151–153.
90. Манухина, О.Н. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта у больных с патологией желудочно-кишечного тракта / О.Н. Манухина // Вестник стоматологии. – 1998. – №1. – С. 24–27.
91. Машкиллейсон, А.Л. Роль заболеваний пищеварительной системы в патогенезе красного плоского лишая / А.Л. Машкиллейсон, Г.П. Васьковская, Н. В. Муретова // Стоматология. – 1980. – № 4. – С. 23–25.
92. Машкиллейсон, А.Л. Красный плоский лишай: заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / А.Л.Машкиллейсон. – М., 1984. – С.190–204.
93. Машкилейсон, А.Л. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта ароматическим ретиноидом (RO 10-9359) / А.Л. Машкилейсон, Е.И. Абрамова, А.Н. Райхлин // Вестник дерматологии и венерологии. –1986. – №2. – С. 39–41.
94. Машкиллейсон, А.Л. Клинические особенности эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта /

- А.Л. Машкиллейсон, Е.И. Абрамова, Н.К. Абдуев // Вестник дерматологии и венерологии. –1989. – № 8. – С. 29–31.
- 95.Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10: 3-е изд., ВОЗ. – Женева, 1997. – 81с.
- 96.Микроскопия нативной крови. Атлас / О.Н. Морылева [и др.]. – М., 2009. –104 с.
- 97.Муравянникова, Ж.Г. Основы стоматологической физиотерапии / Ж.Г.Муравянникова.- Ростов-на-дону. «Феникс»,2012.-213с.
- 98.О роли модифицированных апо В-липопротеидов в развитии воспаления у больных красным плоским лишаем с проявлением на слизистой оболочке рта / Э.Д.Сурдина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2012. –№1. –С.60–61.
- 99.Ошибки в дерматологии / О.К.Шапошников [и др.] // Л.: Медицина. – 1987. – 208 с.
100. Оценка эффективности и переносимости иммуносупрессивной терапии в комплексном лечении красного плоского лишая / О.Н.Перламутров [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №4. – С.40–43.
101. Пашков, Б.М. Поражения слизистой оболочки полости рта при кожных и венерических болезнях / Б.М. Пашков. – М.: Медгиз, 1963. – 300 с.
102. Пинчук, В.И. Применение галаскорбина, преднизолона и вакуум-терапии в лечении красного плоского лишая: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Пинчук. – Одесса, 1969. – 20 с.
103. Петрова, Л.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.В. Петрова // Российский журнал кожно-ких болезней. – 2002. – №3. – С.28–31.
104. Петрова, Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки полости рта /Л.В. Петрова, Н.Е. Кушинский, Л.В.Ильина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №5. – С.7–8.

105. Петрова, Л.В. Эльтеанс в комплексной терапии различных клинических форм плоского лишая полости рта / Л.В.Петрова // Вестник дерматологии и венерологии. –2004. – №2. – С.66–67.
106. Петрова, Л.В. Местное применение циклоспорина А в терапии различных клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.В. Петрова, Л.В. Ильина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С.29–31.
107. Применение препарата Мексидол в профилактике и комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта / Ю.А. Петрович [и др.]. – М.: Фармасофт, 2006. – 40 с.
108. Прохончуков, А.А. Лазеры в стоматологии / А.А. Прохончуков, Н.А. Жижина.- М.: Медицина, 1986.-175с.
109. Половец, М.Л. Влияние эйконола на клиническое течение и биохимические показатели периферической крови у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Л. Половец. – М., 1994. – 23 с.
110. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова. – М.: Триада-Х, 1999. – 470 с.
111. Рабинович И.М. Субпопуляция лимфоцитов слизистой оболочки рта, пораженной плоским лишаем / И.М. Рабинович, О.Ф. Рабинович, Н.Н.Тупицын // Иммунология. – 2007. – №1. – С.31–33.
112. Рабинович, О.Ф. Применение иммунокорректирующего препарата "Ликопид" в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Б.В. Пинегин // Институт стоматологии. – 2001. – Т.3, №12. – С. 29-30.

113. Рабинович, О.Ф. Применение препарата «Эмпаркол» в лечении эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, А.Л. Григорьян, Е.Л. Эпельдимова // Институт стоматологии. –2003. –№4. –С. 39.
114. Рабинович, О.Ф. Лечение больных плоским лишаем иммуномодулирующими препаратами ликопад и полиоксидоний / О.Ф. Рабинович, Н.В. Разживина // Стоматология (спец. выпуск). –2007. – С.40–42.
115. Реакция поглощения микроорганизмов эпителием слизистой полости рта у больных сиалозами при хроническом панкреатите / Е.С. Васильева [и др.] // Организация и профилактика в стоматологии: материалы конференции стоматологов – Екатеринбург, 1993. – С.185–188.
116. Ризаева, С.М. Возможности внутрисосудистого лазерного облучения крови при заболеваниях пародонта и пути коррекции изменения форм эритроцитов / С.М. Ризаева // Стоматология. – 2010. –№6. –С.37–40.
117. Райт, А.А. Основы иммунологии / А.А.Райт. – М.: Изд-во «Мир», 1991. – 328 с.
118. Розыева, А.А. Клинико-морфологические особенности красного плоского лишая и новые методы лечения: автореф.дис. ... канд.мед.наук.- М., 1981.- 26с.
119. Розыева, А.А. Опыт ПУВА-терапии больных красным плоским лишаем / А.А. Розыева // Вестн. дерм. и венерол. – 1990.- №4. – С.40-43.
120. Ронь, Г.И. Проблема дисбиоза полости рта у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и его коррекция / Г.И. Ронь // Маэстро. – 2001. – № 5. – С. 55.
121. Ронь Г.И. Современные представления об этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.И. Ронь, А.А. Епишова // Проблемы стоматологии. – 2011.– № 4. – С. 15-17.

122. Ронь, Г.И. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамцинолоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова, И.В.Емельянова // *Стоматология*. – 2015. – №2. – С.13–15.
123. Рослякова, О.В. Клинико-лабораторное обоснование использования анксиолитиков в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки рта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / О.В. Рослякова. – М., 2010. – 106 с.
124. Русак, М.К. Сопоставление клинических и биохимических показателей в процессе лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта природными антиоксидантами / М.К.Русак, А.М.Каспина, И.К.Евсеева // *Новое в стоматологии пе(спец. Выпуск)*. – 1996. – №4. – С. 88–98.
125. Рутковская, А.С. Ретроспективный анализ заболеваемости плоским лишаем слизистой оболочки ротовой полости / А.С. Рутковская, Л.А.Казеко, Л.Л. Александрова // *Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения 2012»*. – Минск. – 2012. – С.452–454.
126. Сабанцева, Е.Г. Роль микроциркуляции в патологии слизистой оболочки полости рта: аспекты диагностики, патогенеза и терапии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Е.Г. Сабанцева. –М., 2005. – 40 с.
127. Сабанцева, Е.Г. Способ коррекции микроциркуляторных расстройств при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е.Г. Сабанцева, И.М. Рабинович // *Клиническая стоматология*. - 2005. – № 2. – С. 38–41.
128. Самойлова, О.П. Оценка эффективности местной терапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на фоне первичного гипотиреоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.П. Самойлова. – Иркутск, 2008. – 22 с.

129. Седова, Л.А. Антиоксидантная терапия в сравнении с традиционными методами лечения при экссудативно-гиперемической форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.А. Седова, Ю.Н. Перламутров, И.М. Корсунская // *Стоматология для всех.* – 2014. – №1. – С.6-10.
130. Силин, Д.С. Фармакологическая коррекция клинко-иммунологических нарушений у пациентов, страдающих красным плоским лишаем с поражением слизистой полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.С. Силин. – Курск, 2011. – 28с.
131. Скляр, В.Е., Кондратьев Н.И., Шафран Л.М. Состояние перекисного окисления липидов и содержание микроэлементов в крови у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / В.Е. Скляр, Н.И. Кондратьев, Л.М. Шафран // *Стоматология.* –1991. – С.29-31.
132. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни / Ю.К. Скрипкин, А.Л. Машкиллейсон, Г.Я. Шарапова. – М.: Медицина, 1997. – 464 с.
133. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей; под ред. Ю.К.Скрипкина. – М.: Медицина, 1999. – С.69–81.
134. Слесаренко, Н.А. Красный плоский лишай и методы патогенетической терапии: современные иммунологические и биохимические аспекты автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Слесаренко. – М., 1995. – 40 с.
135. Сурдина Э.Д. Современные представления о ведущих факторах развития и лечении красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта / Э.Д.Сурдина, А.В.Цимбалистов, Ю.А.Кравчук, А.И.Каспина // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина.*– 2011. – №4. – С. 112-118.
136. Стоянов, Б.Г. Особенности клиники и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Б.Г.Стоянов, Е.И.Абрамова, Г.П.Васьковская // *Стоматология.* – 1977. – №4. – С.14–17.

137. Субпопуляции лимфоцитов слизистой оболочки рта, пораженной плоским лишаем / Е. В. Иванова [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 1. – С. 31–34.
138. Суколин, Г.И. Опыт использования неовира в дерматологической практике / Г.И. Суколин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – №4. – С. 38–39.
139. Способы оценки местных защитных факторов в полости рта / В.Ф. Загнат [и др.] // Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику: Тр. ЦНИИС. – М., 1991. – С.43–46.
140. Изучение интерферониндуцирующего и иммуномодулирующего действия бонафтона при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Н.В. Терехова [и др.] // Стоматология. 1991. – № 6. – С. 21–23.
141. Терехина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терехина, Ю.А.Петрович // Теория, клиническое применение, методы; изд-е 2-е. – Пермь. – 2005. – 60с.
142. Тиунова, Н.В. Оптимизация комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.В. Тиунова. – Нижний Новгород, 2009. – 24с.
143. Тихонова, Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В.. Тихонова. – Новосибирск, 2006. –19 с.
144. Трофимова, И.Б. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения / И.Б. Трофимова, Т.С. Куршакова, Е.И. Абрамова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №2. – С.118–121
145. Трунина, Л.П. Лимфотропная медикаментозная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.П. Трунина. – Самара, 2005. – 27 с.

146. Хамаганова, И.В. Адвантан (метилпреднизолона ацепонат) в комплексном лечении красного плоского лишая / И.В. Хамаганова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – №3. – С.31–33.
147. Ханова, С.А. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: практические рекомендации / С.А. Ханова, С.В.Сирак, И.А. Копылова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №3.
148. Ханукова, Л.М. Особенности клеточного иммунитета у больных с красным плоским лишаем и влияние на него иммуномодулятора ликопида / Л.М. Ханукова, О.Ф. Рабинович, Н.М. Голубева // Иммунология. –1999. – №5. – С.48–51.
149. Шинский, Г.Э. Некоторые данные о клинике и течении красного плоского лишая / Г.Э. Шинский, О.М.Чучалина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. – №3. – С.40–44.
150. Шахнес, И.Е. Опыт лечения красного плоского лишая интерфероном / И.Е. Шахнес, В.П. Барчене, А.Г. Туманян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 3. – С. 29–30.
151. Шумский, А.В. Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.В. Шумский // Стоматология. 2000. – № 6. – С. 53–54.
152. Шумский, А.В. Красный плоский лишай: монография / А.В. Шумский, Л.П. Трунина. – Самара, 2004. – 161с.
153. Шумский, А.В. Клинико-морфологические особенности и дифференциальная диагностика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // Стоматология. –2006. – № 4. – С. 20–28.
154. Шумский, А.В. Современные аспекты общего лечения красного плоского лишая полости рта [Текст] / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // Стоматология. - 2007.- № 3. — С. 7-22.

155. Шумский, А.В. Эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении красного плоского лишая / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // *Стоматология.* - 2007. – № 4. – С. 18–32.
156. Шумский, А.В. Экстраиммунная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // *Стоматология.* — 2007. – №5. – С.8–17.
157. Эффективность применения препарата Кудесан в комплексной терапии и лечении заболеваний тканей пародонта / О.Г. Абрамова [и др.] // *Кудесан в комплексной терапии заболеваний тканей пародонта.* – М.: Медпрактика, 2008. – С.6–21.
158. Эффективность применения препаратов коэнзима Q10 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М.М. Пожарицкая [и др.] // *Пародонтология.* – 2004. – № 2. –С. 14–19 .
159. Юдин, С.В. Особенности иммунного статуса и углеводного обмена при красном плоском лишае и методы патогенетической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В Юдин. –Киев, 1989. –14 с.
160. Ярвиц, А.А. Метаболические изменения при красном плоском лишае: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А. Ярвиц. –М., 1994. –19 с.
161. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus / S.Silverman, M.Gorsky, F.Losada-Nur, K.Gianoffi // *Oral Surg.* 1991. - Vol. 72. – № 6. – P. 665–670.
162. A review of the recent literature regarding malignant of oral lichen planus / E.H.Van der Meij, K.P.Schepman, L.E.Smeele et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 1999. – Vol.88. – P.307–10.
163. Aleinikov A. Topical sterouid therapy in oral lichen planus: review of s novel delivery method in 24 patients / A.Aleinikov, R.C.Jordan, J.H.Main // *J.Can.Dent.Assoc.* – 1996. – Vol.62. – №5. – P.324–327.

164. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus / M.H. Thornhill, M.N. Pemberton, R.K. Simmons, E.D. Theaker // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – Vol.95. – P.291.
165. Au, J. Oral lichen planus / J. Au, D. Patel, J.H. Campbell // *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* – 2013. – Vol.25. – P.93– 100.
166. Bagan, J.V. Oral lichen planus and chronic liver diseases a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation / J.V.Bagan, B.S.Aguirre, R.S.Roges // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 1994. – Vol.78. – №8. – P.337–342.
167. Banerjee, R. The diagnostic relevance of red cell rigidity / R.Banerjee, K.Nageshwari, R.R. Puniyani // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1988. – Vol.19. – N1. – P. 21–24.
168. Battino, M. Oxidative stress markers in oral lichen planus/ M. Battino // *Biofactors.* – 2008. – Vol.33. – №4. – P.301–310.
169. Barne,s J.P. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids molecular mechanism / J.P. Barnes // *Clin. Sci.* – 1998. – Vol.94. – №3. – P.557–572.
170. Berry, E.M. Is the biological antioxidant system intergrated and regulated? / E.M. Berry, R. Kochen // *Med. Hypoteses.* – 1999. – Vol.53. – № 5. – P. 397–401.
171. Biocina, L.D. Natural killer cells in oral lichen / L.D. Biocina, A. Cekic-Arambasin, K. Jorgic-Srdjak // *Cell. Antropol.* – 1998. – Vol. 22, Suppl. – P. 83– 88.
172. Buajeeb, W. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus / W. Buajeeb, P. Kraivaphan, C. Pobrukksa // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 1997. – Vol.83. – №1. – P.21–25.
173. Buyuk, A.Yю Oral metronidazole treatment of lichen planus/ A.Y. Buyuk, M. Kavala // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol.43.- – P. 260–262.

174. Carrozzo, M. Increased frequency of HLADR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus / M.Carrozzo, S. Gandolfo // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – P.803–808.
175. Calcineurin inhibitors in oral medicine / A.Khaled et al. // *J.Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol.67. – №5. – P.829–840.
176. Chaudhary, S. Psychosocial stressors in oral lichen planus / S. Chaudhary // *Aust Dent J* 2004. – Vol.49. – №4. – P.192–195.
177. Childhood lichen planus: demographics of U.S. population / K.E.Walton et al. // *Pediatr Dermatol.*-2010.Vol.27.- P. 34-38.
178. Conrotto, D. Ciclosporine vs clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: double-blind, randomized controlled trial / D.Conrotto, M.Carbone, M.Carrozzo // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol.154. – P.139–145.
179. Cottoni, F. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement / F. Cottoni, A.Solinas, A.Tocco // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. – Vol.280. – №8. – P.555–560.
180. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis / G. Lodi, C.Scully, M. Carrozzo, M. Griffiths, P.B. Sugerman, K. Thongprasom // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – Jul 2005. – Vol.100. – №1. – P.40–51. [View Abstract]
181. Del Rosso, J. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy / Del Rosso J., S.F. Friedlander // *J.Am. Acad. Dermatol.* – 2005.Vol. – 53. – P. 50.
182. Dissemond, J., Oral lichen planus an overview / J.Dissemond // *J Dermatolog Treat.* – 2004. – Vol.15. – P.136–140.
183. Eversole, L.R. Immunopathogenesis of lichen planus and recurrent aphtous stomatitis / L.R. Eversole // *Semin Cutan Med Surg.* –1997. –Vol.16. –P.284–294.

184. Eisen D. The therapy of oral lichen planus / Eisen D // Crit.Rev.Oral.Biol.Med. – 1993. –Vol.4. – P.141–158.
185. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. / D. Eisen // J Am Acad Dermatol. Feb 2002. Vol.46, №2.- P.207-14.
186. Fellner M // Int J Dermatol. – 1980. Vol.19, №2.-P.71-75.
187. Gonzalez–Moles, M.A. Oral Lichen planus: controversies surrounding malignant transformation / M.A.Gonzalez –Moles, C.Scully, J.A Gil-Montoya. // Oral Diseases.- 2008. Vol. 14.- P.229-243.
188. Gonzales-Moles, M.A. Comment and response: the treatment of oral. aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in an adhesive denture paste. Clinical study on 54 patients / M.A Gonzales-Moles., P. Morales-Garcia, A. Rodriguez-Archilla // J. Oral Pathol. Med.- 2002.Vol.31,№9.- P.286-287.
189. Gorouhi, F. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolon acetonide paste in the treatment of oral lichen planus / F.Gorouhi, A. Solhpour // J.Am. Acad. Dermatol.- 2007.Vol.57, №5.- P.806-813
190. Grinspan, B. Liguén rojoplano erosivo de la mucosa bucal. Su asociación con diabetes / B. Grinspan, L.Villapol, S. Dia. // Actafinalis 5 congreso Ibero Latino Americano de Dermatología. Buenos Aires.-1965, 1243.
191. Guzzo C, Lazarus GS, Werth VP. Dermatological pharmacology. In: Harman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al. (eds.). Goodman Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed.; New York: McGraw-Hill.- 1996.- P.1593-616.
192. Holmstrup, P. The frequency of candida in oral lichen planus / P. Holmstru, E. Dabelsteen // Scand J Dent Res.-1974. Vol.82.- P. 584-87.
193. Kanwar, A.J. Lichen planus in childhood: report of 100 cases / A.J. Kanwar and D.De //Clinical and Experimental Dermatology.-2008. Vol. 33.- P. 423–427,

194. Lichen ruber planus und Diabetes mellitus-pathogenetische Beziehungen / O.Hornstein, C.Stuhler, E.Schirner, M.Simon // Hautarzt.-1984. Bd.35,№6.-S.287-291.
195. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review / G. Lodi et al.// British journal of dermatology.- 2004.Vol.151,№6.-P.1172-81.
196. Lozada-Nur, F. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases / F. Lozada-Nur, C. Miranda // Semin. Cutan. Med. Surg. 1997. Vol. 16, № 4. - P. 273-277.
197. Lundstorm, IMCCandida in patients with oral lichen planus / IMC Lundstorm, GB Anneroth, K Holmberg //Int J Oral Surg.- 1984. Vol,13.- P. 226-38.
198. Morhenn V.B. Cell - mediated autoimmune diseases of the skin: some hypothesis / V.B Morhenn // Med Hypothesis.-1997. Vol.49.-241-245.
199. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations / I. Al-Hashimi et al. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.- 2007.- Vol.103 (Suppl S25).- P.1–12.
200. Oral lichen planus: clinical features and management / D.Eisen, M.Carrozzo, Sebastian J-V Bagan., K.Thongprasom // Oral Diseases.- 2005. Vol.11.- P. 338-49.
201. Oral lichen planus / P.B.Sugerman et al. / Clin Dermatol.- 2000.- Vol.18,№5.- P. 533–539.
202. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y.Liu, D.V.Messadi, H.Wu, S.Hu et al. //Med. Hypotheses.-2010. Vol.75,№6.-P.492-494.
203. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations / R. Laeijendecker et al.//Arch Dermatol .-2004. Vol. 140, №12.- P. 1434–1438.
204. Oral lichen planus: clinical features and management / D.Eisen et al. // Oral Diseases.- 2005. Vol.11.- P. 338-49.

205. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases / R.E. Friedrich et al. // *Infection*: 2003. Vol. 31, № 6. - P. 383-386.
206. Oral mucocutaneous diseases: clinicopathologic analysis and malignant transformation / Z.Jaafari-Ashkavandi et al., // *J Craniofac Surg.*- 2011. Vol. 22,№3.- P.949-951.
207. Oral pre-cancer and the associated risk factors among industrial workers in Japan's overseas enterprises in the UK / T. Nagao et al. // *J. Oral Pathol. Med.* — 2003. Vol. 22, № 5. — P. 257-263.
208. Origoni, M. An oral component: vaginal lesions were associated withgingival symptoms./ M. Origoni, G. Carminati, M. Candiani// *Am J Obstet Gynecol.*- 2011. Vol.204,№6.- P.565-572.
209. Patel, S. Oral lichen planus in childhood: a report of three cases / S. Patel, C.M. Yecnan, R. Murphy // *Int. J. Paediatr. Dent.* 2005. Vol. 15, № 2.-P. 118-120.
210. Passeron, T. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood / T. Passeron, J.P. Lacour // *Arch. Dermatol.*-2007. Vol.143,№6.-P472-476.
211. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study/ P. Belfiore et al.// *Br J Dermatol.*- Nov 2006. Vol.155,№5.- P.994-998.
212. Psychological profile in oral lichen planus / K. Ivanovski et al. // *J Clin Periodontol* 2005. Vol.32,№10.- P.1034- 1040.
213. Rebora, A. Lichen planus and chronic active hepatitis:a retrospective study/ A.Rebora, F.Rongioletti // *Acta Derm Venereol (Stockh).*-1984. Vol.64.-P.52-56.
214. Rogers RS 3rd, Bruce AJ. Lichenoid contact stomatitis: is inorganic mercury the culprit? // *Arch Dermatol.*-2004. Vol.140,№12.-P.1524–1525.
215. Sandhu, K. Familial lichen planus / K. Sandhu, S. Handa, A. J. Kanwar // *Pediatr. Dermatol.* — 2003. Vol. 20, № 2.- P. 186.

216. Scardina, G.A. Morphological characteristics of microcirculation in oral lichen planus involving the lateral border of the tongue / G.A.Scardina, P. Messina // *J Oral Sci.*-2009. Vol.51,№2.-P.193-7.
217. Scully, C. Oral mucosal disease: Lichen planus./ C.Scully, M. Carrozzo// *Br. J. Oral Maxillofac Surg.*- 2008.- Jan, Vol.46,№1.- P.15-21.
218. Sharma, R. Childhood lichen planus: a report of fifty cases: *Pediatric Dermatology*, Vol. 16, № 5, pp. 345–348, 1999 Sharma S. Erosive oral lichen planus and its management: a case series / S. Sharma, and V.Maheshwari.// *J Nepal Med Assoc.*- 2008.- Vol.47,№170.- P.86-90.
219. Silverman, S.Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation / S.Silverman, S. Bahl // *Amer. J. Dent.* 1997. -Vol. 10, №6.-P. 259-263.
220. Singal, A. Familial mucosal lichen planus in three successive generations / A. Singal // *Int. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 44, № 1. — P. 81-82.
221. The clinicopathological characteristics of oral lichen planus and its relationship with dental materials / P. Lopez-Jornet et al. // *Contact Dermatitis.*- 2004. Vol.51,№4.- P.210–211.
222. The pathogenesis of oral lichen planus / P. B. Sugerman et al. // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002. - Vol. 13,№4. - P. 350-365.
223. Torres J., Romero A.G., Zuberan S. et al. Lichen planus pigmentosus in patients with endocrinopathies and hepatitis C/ J. Torre, A.G.Romero, S. Zuberan // *J Am Acad Dermatol* - 2013. Vol.4.-P139.
224. Topical tetracycline treatment of / M. Walchner et al. // *Arch Dermatol* 1999. Vol.135.- P.92-93.
225. Trehan, M. Low-dose eximer 308-nm laser for treatment of oral lichen planus / M.Trehan, Ch.R. Teylor // *Arch. Dermatol.* – 2004.- Vol.140, №4. – P.415-420.

226. Volz, T. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus – a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study / T.Volz, U.Caroli, H.Ludtke // Br. J. Dermatol.-2008.-Vol.159, №4.- P.936-941.
227. Carrozzo, M. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective Case Reports in Dentistry / M. Carrozzo, S. Gandolfo, M. Carbone // Volume 2013 (2013), Article ID 874895, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/874895>
228. Modulation of serum antinuclear antibody levels by levamisole treatment in patients with oral lichen planus / H.P.Lin et al. // J Formas Med. Assoc.- 2001. Vol.10,№5.-P.316-21.-DOL: 10.1016/S0929 -6646(11)60047-8.

Карта обследования пациента

Ф.И.О: _____

Адрес: _____

Контактный телефон: _____

Жалобы: _____

Диагноз: _____

Соматическая патология: _____

Гигиенический индекс: _____

Площадь воспаления: _____

Площадь эрозирования: _____

Агрегация эритроцитов: _____

Пойкилоцитоз эритроцитов: _____

Скорость движения эритроцитов на стекле: _____

Время выпадения нитей фибриногена: _____

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Рис. 2. Карта обследования пациента



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Настоящим удостоверяется, что в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ГБОУ ВПО ИГМА зарегистрирован объект интеллектуальной собственности (ИС)

рационализаторское предложение

(вид объекта по классификатору)

под названием: **Способ оценки реологических свойств крови**, авторами которого по их собственному заявлению являются:

Шакирова Альмира Вильевна, Рединова Татьяна Львовна

Сотрудники ГБОУ ВПО ИГМА, граждане РФ

Шакирова Альмира Вильевна, Рединова Татьяна Львовна

свидетельствуют, что все права интеллектуальной собственности на регистрируемый объект принадлежат исключительно вышеуказанным лицам и ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Соответствующая запись в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ГБОУ ВПО ИГМА о **регистрации рационализаторского предложения № 05.14 от «26» июня 2014 года** выполнена сотрудником Центра трансфера технологий ГБОУ ВПО ИГМА **Тумановой А.Ю.**

Копия объекта в составе и количестве **рационализаторское предложение – 4 л. 1 экземпляр** депонирована в **Банке интеллектуальных и информационных ресурсов** на носителях: **флеш карта**

Ректор, профессор



(подпись)

Стрелков Н.С.

(расшифровка подписи)

Проректор по ИР, профессор

(подпись)

Чураков А.Н.

(расшифровка подписи)

«26» июня 2014 г.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Настоящим удостоверяется, что в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ГБОУ ВПО ИГМА зарегистрирован объект интеллектуальной собственности (ИС)

рационализаторское предложение

(вид объекта по классификатору)

под названием: **Критерии оценки эффективности лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта,**

авторами которого по их собственному заявлению являются:

Шакирова Альмира Вильевна, Рединова Татьяна Львовна

граждане Российской Федерации:

Шакирова Альмира Вильевна, Рединова Татьяна Львовна

свидетельствуют, что все права интеллектуальной собственности на регистрируемый объект принадлежат исключительно вышеуказанным лицам и ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Соответствующая запись в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ГБОУ ВПО ИГМА о регистрации **рационализаторского предложения № 16.15 от «13» мая 2015 года** выполнена сотрудником Центра трансфера технологий ГБОУ ВПО ИГМА **Тумановой А.Ю.**

Копия объекта в составе и количестве **5 л. 1 экземпляр** депонирована в Банке интеллектуальных и информационных ресурсов на бумажном носителе.

Ректор, профессор



(подпись)

Стрелков Н.С.

(расшифровка подписи)

Проректор по ИР, профессор

(подпись)

Чураков А.Н.

(расшифровка подписи)

« 13 » мая 20 15 г.