

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЖОВТЯК

Полина Борисовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ
КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ В
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ**

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
ГРИГОРЬЕВ Сергей Сергеевич

Екатеринбург-2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....		11
1.1. Эпидемиологическая характеристика заболевания.....		11
1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта.....		13
1.3. Особенности иммунологических показателей ротовой жидкости больных красным плоским лишаем		17
1.4. Методы терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта		21
1.5. Современные представления о свойствах хитозана, его производных.....		26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		31
2.1. Программа исследования.....		31
2.2. Материалы фармакологических и экспериментальных исследований		33
2.3. Методы экспериментальных исследований.....		35
2.4. Материалы клинических исследований.....		37
2.5. Методы клинических исследований		43
2.5.1. Основные методы обследования пациентов.....		43
2.5.2. Дополнительные методы обследования пациентов		45
2.6. Методы статистической обработки данных.....		50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ.....		51

3.1. Результаты исследования общего воздействия композиции	51
3.1.1. Результаты изучения острой токсичности	51
3.1.2. Результаты изучения хронической токсичности	52
3.1.3. Исследования аллергизирующих свойств композиции	56
3.2. Результаты исследования воздействия композиции на модели воспалительного процесса	57
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ДО ЛЕЧЕНИЯ)	66
4.1. Результаты основных методов обследования	66
4.2. Результаты дополнительных методов обследования	73
4.3. Результаты оценки качества жизни больных	80
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ)	83
5.1. Результаты основных и фотограмметрического методов обследования	83
5.1.1. Результаты лечения больных с экссудативно-гиперемической формой красного плоского лишая в ранние сроки наблюдения	86
5.1.2. Результаты лечения больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая в ранние сроки наблюдения	89
5.1.3. Результаты лечения в отдалённые сроки наблюдения	93
5.2. Результаты дополнительных методов обследования	96
5.3. Результаты оценки качества жизни больных	107
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	112
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123
ПРИЛОЖЕНИЕ	149

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай – хроническое воспалительное, иммунозависимое заболевание с поражением кожи и слизистых оболочек, отличающееся полиморфизмом высыпаний, неуточненным этиопатогенезом, многообразием триггерных факторов (Гилева О.С., 2013; Ронь Г.И., Акмалова Г.М., 2015; Мологчкова Ю.В., 2016; Chitturi, R.T., 2014; Kurago, Z. V., 2016).

Увеличение распространенности заболевания, отсутствие тенденции к снижению частоты и тяжести заболевания, нарастание атипичных форм определяют красный плоский лишай как социально значимую стоматологическую и общемедицинскую проблему (Сирак А.Г., 2014; Рединова Т.Л., Шакирова А.В., 2015; Aminzadeh A.A., 2013).

Особого внимания требуют осложнённые формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, обладающие высоким риском злокачественной трансформации (Леонтьева Е.С., 2014; Scully C., 2014).

В настоящее время наибольшее число исследователей связывают патогенез красного плоского лишая слизистой оболочки рта с аутоиммунными нарушениями (Firth F.A., 2015; Nogueira P.A., 2015). Вместе с тем, многообразие этиологических концепций заболевания, противоречивые данные о характере иммунопатологических изменений при различных формах и стадиях красного плоского лишая ограничивают эффективность существующих диагностических и терапевтических подходов (Глазкова Ю.П., 2013; Тиунова Н.В., 2013; Arduino P.G., 2013).

Несмотря на отсутствие единого представления об этиологии красного плоского лишая, противоречивые сведения о распространенности данной патологии в структуре заболеваний слизистой оболочки рта общепризнанным фактом является высокая резистентность красного плоского лишая к проводимой терапии (Meinhard J., 2014; Varghese S., 2016).

Хроническое течение заболевания, соматическая отягощенность, сложность выбора рациональных схем комплексного лечения лежат в основе низкой эффективности существующих терапевтических подходов. Широкий спектр

применяемых при лечении красного плоского лишая медикаментозных средств позволяет купировать воспаление, достичь эпителизации патологических очагов, предупредить прогрессирование заболевания, однако стабилизация процесса зачастую носит неустойчивый сложно прогнозируемый характер (Седова Л.А., 2013; Токмакова С.И., 2013). Вместе с тем, длительное применение препаратов первой и второй линии при рефрактерных формах красного плоского лишая слизистой оболочки рта – глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, ароматических ретиноидов – сопровождается целым комплексом побочных эффектов и осложнений (Manousaridis I., 2013; Chaman G., 2015).

В условиях непрерывного роста антигенной нагрузки наиболее остро встает проблема поиска новых альтернативных методов лечения и способов минимизации концентрации лекарственных средств при сохранении их терапевтической эффективности. Решение данных вопросов позволяет снизить риск лекарственной непереносимости, развития аллергических и дисбиотических изменений, нарушений иммунного статуса, формирования резистентности к фармакотерапии. Повышение эффективности комплексного лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта следует рассматривать с позиции использования импорт-замещающих продуктов и реализации отечественных разработок современной стоматологии.

Цель исследования

Оптимизировать методы лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, путем обоснованного местного применения новой фармакологической композиции.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности соматического и стоматологического статуса пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

2. Разработать новую отечественную фармакологическую композицию для местного применения в комплексной терапии больных с красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

3. Изучить общее и местное действие фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в экспериментальном исследовании на лабораторной группе животных.

4. Доказать терапевтическую эффективность композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта на основании клинико-лабораторных исследований.

5. Оценить динамику стоматологических показателей качества жизни у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в результате комплексного лечения с применением композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Научная новизна

Впервые разработана отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, полученная методом биомиметической минерализации, для местного применения в комплексной терапии больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта.

В экспериментальном исследовании на лабораторной группе животных обоснована безопасность, низкая токсичность, противовоспалительное и регенерирующее действие нового лекарственного средства.

Впервые доказана клиническая эффективность фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в комплексном лечении больных с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта, состоящая в сокращении продолжительности и частоты периодов рецидивов.

Практическая значимость

Разработанная и внедренная новая фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля для местного применения в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта позволяет повысить эффективность лечения в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

В ближайшие сроки лекарственное средство обеспечивает положительную динамику клинико-лабораторных показателей в связи с противовоспалительным и регенерирующим действием. В отдаленные сроки применение композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля позволяет сократить продолжительность и частоту развития рецидивов, что способствует повышению качества жизни пациентов, обусловленного стоматологическим здоровьем.

Включение в комплексное лечение больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта данной композиции имеет конкурентные преимущества перед традиционными методами лечения, состоящие в уменьшении разовой и курсовой фармакологической нагрузки, высокой скорости купирования воспаления и увеличении продолжительности периодов ремиссии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новая отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля обладает противовоспалительными и регенерирующими свойствами, нетоксична и безопасна.

2. Местное применение новой лекарственной композиции позволяет оптимизировать результаты комплексного лечения больных красным плоским лишаем: сокращает сроки купирования воспаления и реэпителизации слизистой оболочки рта, восстанавливает иммунологические показатели ротовой жидкости, сокращает продолжительность и частоту периодов рецидива.

3. Применение фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта повышает качество жизни пациентов, обусловленное стоматологическим здоровьем.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получен патент № 2583945 «Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта» Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д., Попова Н.А.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования представлены на: 68-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 09 апреля 2013г.); 69-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 09 апреля 2014г.); 70-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 28 апреля 2015г.); 16-й Международной специализированной выставке «Дентал-Экспо». Стоматология Урала – 2015 (Уфа, 14-15 октября 2015); III Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии (г. Екатеринбург, 28 ноября 2014г.); IV Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии (г. Екатеринбург, 26 ноября 2015г.); V Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии (г. Екатеринбург, 25

ноября 2016г); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г.Екатеринбург, 26 сентября 2016г.); научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПФГА (г.Пермь, 23 ноября 2016г.).

Апробация работы проведена на заседании кафедры терапевтической стоматологии (11.10.2016г.), проблемной комиссии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по стоматологии (11.11.2016г.).

Личное участие автора в выполнении исследования

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Экспериментальное исследование проводилась на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (под руководством – д.м.н., профессора Л.П. Ларионова).

Диссертантом проведен обзор современных научных литературных данных по теме исследования. Автором лично в соответствии с дизайном диссертационного исследования проведено формирование групп лабораторных животных, проведение экспериментальных исследований, набор групп пациентов, клиническое обследование больных, статистическая обработка результатов исследования, описание изобретения, заявленного для получения патента, написание статей и тезисов докладов, диссертации и автореферата. Степень личного участия от 60 до 100%.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, кафедры терапевтической стоматологии; кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский

государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры терапевтической и детской стоматологии «Южно-Уральский государственный медицинский университет» для студентов, ординаторов, аспирантов, врачей ФУВ стоматологического факультета.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по основному плану НИР ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 9.1 от 04.09.2013.

Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России проведения диссертационного исследования, протокол № 6 от 28.08.2015.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов обследования, главы экспериментального исследования на лабораторных группах животных, двух глав собственных клинических исследований до и после лечения больных, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологическая характеристика заболевания

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное, иммунозависимое заболевание с поражением кожи и слизистых оболочек, отличающееся полиморфизмом высыпаний, неуточненным этиопатогенезом, многообразием триггерных факторов и торпидностью к традиционной терапии [1, 4, 6, 45, 71].

Точные данные о заболеваемости КПЛ отсутствуют, однако за последние 30 лет отмечено увеличение распространённости дерматоза в 2 раза [3, 13, 38, 51, 54, 109]. Установлено, показатель популяционной частоты КПЛ отличается в различных регионах мира и определяется исследуемой группой, от 0,4% среди населения Японии до 1,9% в Швеции [62, 123, 127, 128, 174, 198]. Вместе с тем, заболеваемость среди больных с поражением СОР также определяется географическим расположением и достигает 0,5-2,2%; что позволяет рассматривать КПЛ как самое распространенное иммунопатологическое заболевание данной локализации [13, 161]. Зафиксирован стремительный рост изолированных форм КПЛ СОР, увеличение показателя в 2 раза за последние 20 лет [51]. Затруднения эпидемиологического мониторинга обусловлены как неоднородностью показателей частоты обращаемости пациентов с КПЛ к стоматологам (0,64%) и дерматологам (0,1%), так и оценкой ими распространённости КПЛ смешанной формы с вовлечением кожи и СОР-дерматологами (50%) и стоматологами (6%) [4]. Кроме того, отсутствие четких диагностических критериев, разнообразие клинических проявлений, наличие атипичных форм, высокая частота бессимптомного течения КПЛ являются

дополнительным ограничивающими факторами получения точной информации о распространённости заболевания [6, 154, 175, 216].

Данные о доли КПЛ в структуре заболеваний СОР существенно различаются и варьируют в диапазоне от 17,0% до 35,0% [7, 13, 19, 74]. Установлено, что КПЛ занимает второе место по распространённости среди патологии СОР и уступает лишь парестетическому симптому [13, 72]. Особого внимания заслуживают осложнённые формы КПЛ СОР, частота малигнизации которых достигает 1,3% [54, 131, 137, 142, 202].

1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта

В настоящее время отсутствуют ясные представления об этиологии и патогенезе заболевания, что определяет отсутствие возможности проведения этиотропной терапии, а также многообразие существующих симптоматических методов лечения с ограниченной терапевтической эффективностью [4, 16, 45, 56, 133, 134, 144]. Современные теории этиопатогенеза КПЛ включают: иммунопатологическую, инфекционную (вирусную), наследственную, нейрогенную, токсико-аллергическую и обменно-метаболическую концепции [19, 51, 148, 163, 194].

Аутоиммунную теорию выделяют как ведущую в развитии КПЛ [13, 15, 141, 208]. Результаты исследований свидетельствуют, что иммунологические механизмы развития КПЛ, обусловлены изменением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также нарушением работы регуляторных механизмов иммунной системы, координирующих взаимодействие с антигенами на различных уровнях. Отмечено, что аутоиммунная реакция протекает по механизму гиперчувствительности замедленного типа и направлена на собственные клетки базального слоя эпителия [19]. Ряд исследователей указывают, что типичная форма КПЛ сопровождается реакцией «трансплантат против хозяина», что также доказывает значение аутоиммунного фактора в развитии дерматоза [51, 172].

Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, положительный терапевтический эффект иммуносупрессивной терапии, гендерная предрасположенность к заболеванию, повышенная экспрессия серологических антител в патологическом очаге при КПЛ указывают на ключевую роль аутоиммунного механизма в патогенезе заболевания [4, 6].

Многочисленные исследования указывают на наличие связи соотношения основных субпопуляций Т-клеток с периодом заболевания [4, 11, 15, 26, 34]. Так, ранняя стадия КПЛ сопровождается преобладанием Т-хелперов 1-го типа, активность которых направлена на усиленный синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов [11, 34, 195, 197]. Кроме того, эпителиоциты также участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов, вызывающих активацию на клетках эндотелия молекул адгезии, обеспечивая хемотаксис и миграцию лимфоцитов и нейтрофилов в очаг поражения. В более поздние сроки антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, пролиферирующие в ранних элементах поражения, взаимодействуя с CD4⁺ Т-лимфоцитами, запускают цитокиновый каскад, и тем самым стимулируют цитолитическую активность CD8⁺ в отношении базальных эпителиоцитов [15, 31, 71, 196]. Большую роль в этиопатогенезе КПЛ играют и сами эпителиоциты: после активации они экспрессируют провоспалительные цитокины в значительно большем количестве, чем мононуклеарные клетки, инфильтрирующие пораженные ткани, замыкая порочный круг развития патологического процесса и обеспечивая хроническое течение заболевания [2, 15, 34, 51, 192].

Вирусная гипотеза этиологии КПЛ СОР активно изучается в настоящее время. Обращает на себя внимание острое начало заболевания, хроническое течение, связь обострений с декомпенсацией сопутствующих заболеваний, эффективность противовирусной терапии, локализация высыпаний по типу опоясывающего лишая, лимфоцитоз периферической крови, лимфаденопатия [4, 6, 217]. Отмечена высокая распространённость ассоциации КПЛ с хроническим вирусным гепатитом С. Результаты полимеразной цепной реакции в области очага поражения на СОР свидетельствуют о репликации и персистенции вируса в

эпителиальных клетках, и являются косвенным доказательством, подтверждающим роль вируса гепатита С в развитии КПЛ СОР [173, 179, 186, 207]. Получены данные о латентном носительстве и лимфотропном герпесвирусном инфицировании [1, 45, 104].

Сторонники нейрогенной гипотезы этиопатогенеза КПЛ СОР приводят данные о наличии причинно-следственной связи дебюта или обострения заболевания и перенесённого психоэмоционального стресса, локализации папулёзных высыпаний по ходу нервных ветвей, высокой терапевтической эффективности средств, нормализующих функциональное состояние центральной нервной системы, характеризующееся регрессом клинических симптомов КПЛ [4, 51, 140, 201]. Многочисленные исследователи приводят данные об увеличении концентрации адреналина и норадреналина в моче; адреналина, ацетилхолинэстеразы, серотонина в сыворотке крови; кортизола в слюне больных КПЛ СОР, что является результатом дисфункции симпатико-адреналовой системы и значимости нейроэндокринных нарушений в патогенезе заболевания [115, 168, 178].

Доказательством наследственной теории этиопатогенеза КПЛ СОР являются случаи, отягощенные семейным анамнезом заболеваемости в нескольких поколениях, регистрируемые у 11% родственников, наличие поражения КПЛ СОР у близнецов [6, 122, 138].

В качестве доказательства токсико-аллергической теории развития КПЛ СОР представлены данные о взаимосвязи манифеста или осложнения течения заболевания с приемом лекарственных средств [36, 66]. Провоцирующее действие оказывают препараты различных фармакологических групп: нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, препараты золота, сурьмы, гипотензивные средства, противомаларийные, противотуберкулёзные, противосудорожные препараты, органические соединений мышьяка, препараты коррекции веса и др. [3, 6, 160]. При изолированном поражении КПЛ СОР токсико-аллергической фактор имеет особое значение [13, 44, 46, 177]. Контакт с материалами различной химической природы: металлы, композиты, амальгама,

летучие вещества адгезивной системы, красители и свободные мономеры пластмассы; раздражающее и аллергизирующее воздействие средств индивидуальной гигиены полости рта, табакокурение увеличивают риск развития лихеноидного поражения СОР [17, 23, 116, 117, 176].

Общеизвестно, ротовая жидкость является электролитом, поэтому наличие разнородных металлов сопровождается процессами электрохимической коррозии, являясь причиной нарушения гомеостаза полости рта: меняется микроэлементный состав слюны, что способствует возникновению гальванических токов [17, 135]. Отмечено, что на развитие синдрома непереносимости металлических включений оказывают влияние продукты коррозии сплавов, способствующие сенсibilизации и развитию аллергических реакций, как следствие, увеличивающие риск возникновения КПЛ СОР [22, 46]. Наиболее эффективной терапией непереносимости сплавов металлов является снятие конструкций и удаление провоцирующего фактора с последующими реабилитационными мероприятиями. Несимметричное поражение СОР, спонтанная ремиссия после устранения металлических конструкций, при отсутствии проявлений КПЛ на кожном покрове обоснованы непосредственным контактом СОР с металлом и локально её высокой проницаемостью для токсического вещества. Среди ятрогенных факторов, имеющих высокую распространённость у пациентов с эрозивно-язвенным поражением, выделяют травму СОР острыми краями зубов, некачественно припасованными пластиночными протезами, способствующую развитию структурных изменений СОР [17]. Немногочисленные исследования указывают на роль нарушений качественного и количественного состава микробиоценоза у больных КПЛ СОР, определяющих снижение резистентности организма и развитие аллергических реакций, вследствие снижения контролирующей функции в отношении условно-патогенных микроорганизмов [23, 46, 47, 114, 120, 136].

В качестве доказательства теории обменно-метаболических нарушений отмечена высокая распространённость и разнообразие соматической патологии у больных КПЛ СОР относительно других дерматозов [4, 66, 71, 109]. В комплексе

системных нарушений акцентируют внимание на липидном и углеводном обмене веществ. Доказана взаимосвязь развития гиперлипидемии и сахарного диабета, обоснованная одновременным возникновением и общностью эндокринно-обменных нарушений [23, 36, 201].

Частота КПЛ - ассоциированной соматической патологии позволила выделить ряд синдромов. Комплекс эрозивно-язвенного поражения КПЛ СОР, сахарного диабета и гипертонической болезни известен как синдром Гриншпана – Потеева [36, 149]. Сахарный диабет и гипертоническая болезнь представляют собой дизэнцефальную патологию, связанную порочным кругом: гипертония в сосудистой системе поджелудочной железы способствует развитию сахарного диабета, который усугубляет корково-дизэнцефальные расстройства, лежащие в основе гипертонической болезни. У пациентов зачастую регистрируется лабильность вегетативных функций, сопровождающаяся раздражительностью и утомляемостью, психоэмоциональным напряжением [19]. Приводятся данные подтверждающие общность патогенеза неспецифического язвенного колита и эрозивно-язвенной формы КПЛ [10]. Установлено наличие корреляции между КПЛ и первичным билиарным циррозом печени и эрозивно-язвенной формой дерматоза [6]. Представлены данные о лихеноидных поражениях пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, эндометрия и среднего уха [4, 5, 9]. Отмечено сочетание КПЛ с диффузными болезнями соединительной ткани [1, 6, 181]. В последнее время активно изучается роль эндокринных нарушений в развитии КПЛ СОР. У больных КПЛ СОР с первичным гипотиреозом в сыворотке и слюне происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиоксидантной защиты. В СОР происходит задержка формирования эпителиоцитов и разрушение клеток эпителия с образованием эрозий и язв [1, 25, 150].

Зарубежные авторы связывают развитие КПЛ СОР и аутоиммунного тиреоидита общностью патогенетических механизмов. У пациентов с КПЛ-ассоциированным гипотиреозом отмечается резистентность к терапии и течение заболевания сопровождается частыми рецидивами [54, 143, 166, 199].

Представленные данные демонстрируют, каждая из приведённых теорий этиологии КПЛ СОР имеет косвенное подтверждение и согласуется с остальными существующими гипотезами, не исключая их. Отсутствие достоверных сведений о предрасполагающих факторах, причинах развития и обострения КПЛ СОР существенно ограничивают возможности эффективной терапии и актуализируют необходимость проведения дальнейшего междисциплинарного исследования проблемы.

1.3. Особенности иммунологических показателей ротовой жидкости больных красным плоским лишаем

Большая роль в патогенезе воспалительных заболеваний СОР отводится состоянию местных и общих факторов защиты [60, 61, 100, 161, 184]. Неспецифические факторы резистентности ротовой полости многообразны, к ним относятся барьерная функция СОР, сбалансированный микробиоценоз, компоненты ротовой жидкости (РЖ) [8, 11, 21, 67, 68]. РЖ представляет собой структурированную систему, ответственную за поддержание гомеостаза полости рта, а колебания показателей слюны могут манифестировать его изменения [4, 83, 87, 124, 139].

Компонентом специфического иммунитета полости рта является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), включающий два мономера и секреторный компонент (sC) [11, 51]. Последний продуцируется клетками серозного эпителия слюнных желез в процессе внутриклеточной миграции сывороточного иммуноглобулина А (IgA) на поверхность СОР. Данный компонент защищает sIgA от ферментативного расщепления протеазами патогенных микроорганизмов, а также от действия собственных гидролитических энзимов в очаге воспаления. sIgA принимает участие в агглютинации микроорганизмов, ингибируя связывание вирусов и бактерий с поверхностью СОР; предотвращает проникновение антигенов, в том числе аллергенов и аутоантигенов; нейтрализует вирусы, микробные токсины и ферменты [4, 31]. В

гуморальном иммунитете полости рта принимают участие также сывороточные иммуноглобулины А и G (IgG), поступающие в РЖ в результате трансудации через плоский эпителий. Факторами, усиливающими поступление сывороточных иммуноглобулинов в секреты, являются воспалительные процессы СОР [1, 71].

Данные по исследованию РЖ у больных КПЛ малочисленны и неоднозначны. При оценке уровня sIgA в РЖ у пациентов с КПЛ СОР выявлено увеличение данного показателя. Силин Д.С. с соавторами, исследовавший больных типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами, отмечают, что в данном ряду концентрация sIgA увеличивается. Аналогичная закономерность прослеживается также и для показателей IgA и IgG [79, 80].

В исследовании Токмаковой С.И., изучавшей пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, напротив, выявлено, что содержание секреторного и сывороточного IgA в РЖ у больных КПЛ снижено [87]. Возможно, это объясняется альтерацией эпителия СОР, обусловленной непрерывным воздействием антигенов, нарушением дифференцировки клеток, что приводит к нарушению сборки и синтеза секреторного компонента и снижению выработки sIgA [25]. Отмечено также снижение концентрации лизоцима в смешанной слюне у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР [87]. При воспалительных заболеваниях СОР происходит активация нейтрофилов и миграция их к очагу воспаления с увеличением их количества в РЖ [4, 73]. Активированные нейтрофилы потенциально цитотоксичны для окружающих клеток, поскольку продуцируют ряд цитокинов, поддерживая тем самым интенсивность клеточного ответа на патоген и прогрессирование патологического процесса [11, 31, 222].

Накопленные данные показывают, что за последнее десятилетие внимание исследователей, особенно зарубежных авторов, направлено на изучение вопросов, связанных с ролью цитокинов в патогенезе КПЛ СОР [1, 71, 182, 185, 214, 215]. Воспалительные медиаторы представляют собой центральное звено в патогенезе КПЛ [180]. В многочисленных работах решается вопрос возможного применения данных о цитокинах с диагностической и прогностической целью, в качестве биомаркеров потенциальной злокачественной трансформации заболевания, для

оценки эффективности лечения [185, 212, 221, 224]. Доказано, активирование антиген-презентирующих клеток при КПЛ СОР инициирует усиленный синтез CD4⁺ (Т-хелперы) интерлейкина-1 β (И-1 β), что способствует миграции и инфильтрации Т-лимфоцитами патологического очага и индуцирует синтез интерлейкина-2, запускающего «интерлейкиновый каскад», цепь сложных взаимосвязанных реакций, отражающих активность иммунопатологического процесса [1, 11, 31, 200]. Установлено наличие синергических связей провоспалительных цитокинов И-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли – α (И-6, ФНО- α) [184]. Деструкция клеток в очаге поражения - заключительный этап аутоиммунного воспалительного процесса при КПЛ СОР является результатом как воздействия CD8⁺ Т-лимфоцитов, так и выраженного прямого цитотоксического эффекта указанных цитокинов [31, 51, 219].

При изучении концентрации провоспалительных цитокинов в смешанной слюне было установлено, что у пациентов с КПЛ СОР данные показатели выше референтных значений, однако степень повышения для разных медиаторов существенно варьирует и зависит от клинической формы заболевания [7, 15, 35].

В исследованиях факторов иммунитета полости рта у пациентов с КПЛ СОР установлено достоверное увеличение полифункционального регуляторного медиатора острого периода воспалительного процесса И-1 β [152, 153, 157,]. В работах зарубежных авторов активно обсуждается роль И-1 β в канцерогенезе, в том числе деструктивных форм КПЛ [113, 147, 211, 213]. Изучены потенциальные молекулярные механизмы, с помощью которых И-1 β может способствовать злокачественной трансформации. Активно проводятся исследования И-6 в сыворотке крови и смешанной слюне у больных с различными клиническими формами КПЛ СОР [121, 152].

Juretić с соавт. также установили, что концентрация провоспалительных цитокинов ФНО- α и И-6 ротовой жидкости у пациентов КПЛ СОР увеличена, а также определили диагностическое и прогностическое значение данных цитокинов в динамике патологического процесса [119, 155, 159]. Liu W. Z и др. пришли к выводу, что уровень И-6 в ротовой жидкости был значительно ниже в

группе больных КПЛ СОР относительно контрольной группы здоровых лиц, а также определили наличие корреляционной связи ИЛ-6 и ФНО с клинической формой заболевания. [129, 130, 156]. Определено, увеличение концентрации ФНО- α сопровождается выраженным сокращением содержания у больных противовоспалительного медиатора ИЛ-4 относительно значений показателя контрольной группы обследуемых [15, 71, 162, 170].

Результаты исследования содержания ведущего противовоспалительного цитокина - ИЛ-4 в смешанной слюне пациентов с КПЛ разнородны и носят противоречивый характер. Так, Силин Д.С. с соавторами при изучении местного цитокинового статуса больных с различными формами и стадиями КПЛ СОР выявил снижение концентрации ИЛ-4 [79]. Однако в работах Глазковой Ю.П., Цветковой А.А., Епимаховой Е.Г., Оскольского Г.И., Liu W-Z. данный показатель превышал нормальные значения в 2-6 раз [15, 21, 60, 100, 165]. Liu W-Z. с соавт. при исследовании ИЛ-4 и ИИФ в ротовой жидкости у больных КПЛ СОР установили, что ИЛ-4 может быть использован в качестве биомаркера в мониторинге тяжести патологического процесса [165].

Согласно современным представлениям особое значение в патогенезе КПЛ имеет дисбаланс в цитокиновом профиле с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [26, 145, 187]. Установлено, наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют не отклонения отдельных классов цитокинового профиля, а изменение соотношения про- и противовоспалительного пула цитокинов [25].

Учитывая, что наибольшие изменения факторов иммунитета полости рта зарегистрированы у больных с деструктивными формами КПЛ СОР, исследования, направленные на изучение местного цитокинового профиля, механизмов нарушения гомеостаза полости рта, являются ключевыми в решении вопросов патогенеза КПЛ СОР и, несомненно имеют важное диагностическое и прогностическое значение.

1.4. Методы терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Отсутствие высокоэффективной терапии в отношении осложненных форм КПЛ СОР является общепризнанным фактом. В связи с многообразием существующих концепций этиопатогенеза КПЛ, палитрой триггерных факторов, резистентностью к отдельным способам лечения, особое внимание специалистов уделяется комплексному подходу терапии, позволяющей охватить основные патогенетические механизмы заболевания [1, 4, 24, 92, 93, 96]. Выбор тактики ведения больного КПЛ СОР определяется совокупностью таких данных, как: продолжительность заболевания, сроки ремиссии, предрасполагающие факторы развития заболевания, эффективность предыдущего лечения, характер коморбидной патологии, распространённость патологического процесса, клиническая форма заболевания [13, 73, 82, 88, 158, 209].

В терапии больных КПЛ СОР первоочередным является необходимость сокращение влияния местных раздражающих факторов: устранение причин хронической травмы СОР; санирование очагов хронической инфекции; замена амальгамовых пломб, конструкций из разнородных металлов, золота; оценка качества ортопедических конструкций; в случае гиперчувствительности к акрилатам, замена базиса протеза из пластмассы на индифферентный материал; исключение из рациона раздражающих продуктов питания и средств индивидуальной гигиены полости рта [17, 23, 85, 88, 106].

Учитывая тот факт, что центральное место в патогенезе КПЛ занимает активация со стороны иммунной системы, базовую терапию составляют препараты, обладающие иммуносупрессивным действием, в частности стероидные гормоны [15, 33, 49, 79, 80]. Иммуносупрессивные свойства препаратов реализуются в результате подавления иммунных механизмов на различных уровнях: сокращение миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов, снижение активности Т- и В-лимфоцитов, а также ограничение высвобождения цитокинов из лейкоцитов и макрофагов. Актуальным является

применение препаратов данной группы при тяжелых резистентных формах заболевания, с высоким риском злокачественной трансформации [4, 95, 103, 118, 171, 206].

Данные зарубежных и отечественных исследователей демонстрируют положительный терапевтический эффект широкого спектра топических ГКС при лечении пациентов с КПЛ СОР [1, 49, 103, 109, 167, 224]. В последние годы увеличилось количество исследований, направленных на изучение терапевтической эффективности новой группы нестероидных противовоспалительных препаратов - ингибиторов кальциневрина [126, 218]. Данная группа препаратов относится ко второй линии терапии КПЛ СОР после стероидов согласно европейским клиническим рекомендациям. Общее иммуносупрессивное и противовоспалительное действие ингибиторов кальциневрина основано на подавлении транскрипции генов, отвечающих за продукцию провоспалительных цитокинов [3, 6, 55, 71]. Комплексное использование ГКС и ингибиторов кальциневрина позволяет снизить длительность применения стероидов и, как следствие, их побочное действие [4]. Вместе с тем, опубликованы данные о наличии отрицательного системного воздействия, зарегистрированы случаи развития злокачественных новообразований (лимфомы, плоскоклеточной карциномы) на фоне длительного применения топических ингибиторов кальциневрина у больных псориазом. Кроме того, после отмены такролимуса отмечены рецидивы заболевания с более распространенным поражением СОР. В связи с возможной инициацией злокачественной трансформации FDA (Food and Drug Administration), управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, подчинённое министерству здравоохранения США, включило такролимус и пимекролимус в группу препаратов высокого риска использования [171, 191].

В связи с иммунопатологической природой заболевания специалисты считают обоснованным применение иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении КПЛ СОР [16, 21, 26, 35, 84, 86].

Одним из ключевых аспектов патогенеза КПЛ СОР является нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций в системе перекисного окисления липидов [4, 169]. У больных КПЛ СОР выявлена активация процессов и накопление продуктов перекисного окисления и нарушение работы антиоксидантной защиты [54, 78]. Высвобождение активных форм кислорода оказывает дестабилизирующее действие на внутриклеточные и внеклеточные мембраны. Представлены положительные результаты антиоксидантной терапии в комплексном лечении больных различными формами КПЛ СОР: эссенциале, тыквеол, эльтеанс, кудесан, дибунол, олифен [68, 109, 190].

Седативная терапия показана пациентам при любых формах КПЛ СОР. Исследование соматической патологии у больных дерматозом с вовлечением СОР, выявило высокую распространённость нарушений со стороны центральной и вегетативной нервной системы в виде невроза, расстройства сна, высокий уровень тревожности, склонность к депрессивным состояниям [72, 74].

С целью нормализации обменных процессов у больных КПЛ СОР показана витаминотерапия. Ретиноиды являются препаратами выбора 2 степени в терапии КПЛ и обладают свойствами восстановления пролиферативных процессов, нормализации дифференцировки эпителиоцитов, оказывают мембраностабилизирующий эффект [79].

На развитие и течение КПЛ СОР оказывают влияние кроме эндогенных факторов риска (перенесенные стрессовые ситуации, сопутствующая соматическая патология, ослабление иммунной системы и др.) еще и местные экзогенные факторы полости рта, устранение воздействия которых существенно повышает эффективность лечебных мероприятий [39, 104]. Комплексное лечение больных КПЛ СОР должно включать профессиональную гигиену и обучение пациента рациональной гигиене полости рта. Необходимо исключить явления гальванизма. Наличие микротоков в полости рта ингибирует ферменты слюны, нарушают фагоцитоз, способствует сенсibilизации СОР и возникновению КПЛ. Целесообразно проведение аллергических исследований для выявления сенсibilизации к материалам протезов (пластмасса, металл) и пломб

(амальгама[60], пластмасса, композит), лекарственным веществам, микробным антигенам [4, 6].

Одним из звеньев комплексной терапии заболеваний КПЛ СОР является местное лечение с применением лекарственных средств различных фармакологических групп: обезболивающих, антимикробных, противовирусных, протеолитических, противовоспалительных и кератопластических средств [41, 49, 223]. Широко применяют препараты, оказывающие обезболивающее действие: анестезин, полидоканол, тетракаин, пиромекаин [4]. Для устранения или ослабления влияния микробного фактора на поврежденную слизистую оболочку полости рта используют антисептики. Препараты оказывают бактериостатическое, бактерицидное, противовоспалительное действие, стимулируют фагоцитоз. Имеются многочисленные сообщения о местном применении различных антибиотиков и метронидазола [54]. Для устранения дисбиотических изменений в полости рта применяют про- и эубиотические средства [26, 35].

Учитывая ведущую роль аутоиммунных нарушений в патогенезе КПЛ специалисты рекомендуют для лечения осложнённых резистентных форм заболевания иммунодепрессанты. В ряде случаев воспалительный процесс удается подавить ГКС. Наблюдается выраженный терапевтический эффект-препараты оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, десенсибилизирующее действие, однако ввиду наличия побочных эффектов при длительном применении: атрофии эпителия, угнетения процессов регенерации, угнетения функциональной активности коры надпочечников, показания к применению ГКС резко ограничены [4, 46, 103].

Для удаления детрита и некротического налета рекомендуется применять протеолитические ферменты, стимулирующие клеточную регенерацию, повышающие напряжение кислорода и стойкость капилляров СОР [5]. Для лечения эрозивно-язвенных процессов разработаны препараты иммобилизованных протеиназ, пролонгированно лизирующие денатурированные белковые субстраты, что обеспечивает санацию очага воспаления. Для местного

лечения КПЛ СОР применяют антиоксиданты витамин А, его синтетические аналоги — ретиноиды и каротиноиды. Наиболее ценным свойством препаратов на основе витамина А является стимулирующее влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток эпителия, нарушенные при КПЛ СОР [23].

Для местной терапии КПЛ СОР разработаны комплексные препараты, сочетающие несколько лекарственных средств [49, 105, 193]. Существенным фактором, способным повысить эффективность местного применения лекарственных средств является включение в состав комплексных препаратов веществ с высокими проводниковыми свойствами. Данный способ позволяет оказывать направленное воздействие на ткани, органы- мишени, сократить дозирование лекарственных средств, реализацию их побочного действия, сократить объем применяемого вещества, снизить стоимость лечения [18, 49].

Наиболее современными средствами, обладающими выраженными транскутантными свойствами, являются кремнийсодержащие гидрогели, полученные из глицеролатов кремния [41, 42, 98, 99, 108]. В последнее десятилетие в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН активно исследуются структурные и функциональные особенности различных гидрогелей смешанного типа, в состав которых кроме кремния входят также атомы титана, цинка [41, 42, 81, 112]. Клинико- экспериментальные исследования доказали перспективность применения подобных составов в медицинской практике, обусловленной широким спектром их фармакологической активности, в том числе регенерирующей, гемостатической, транскутанной способностью [52, 53, 70, 77, 101, 102, 105, 107]. Кремний является эссенциальным элементом нормального функционирования организма человека. Общеизвестна способность кремния концентрироваться в определенных органах, а также стимулировать рост соединительной и эпителиальной ткани. Данный элемент является структурным компонентом, входящим в состав гликозаминогликанов и, путем активации фибробластов, способствует синтезу коллагена [10, 42].

Изученные гидрогели могут использоваться как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в составе композиций. Получен положительный

опыт применения лекарственных средств на основе кремнийорганического глицерогидрогеля в терапии инфекционно- воспалительных заболеваний СОР и пародонта [101]. Вместе с тем, в литературе встречаются лишь единичные сведения о гидрогелях, полученных из глицеролатов кремния и природных биополимеров, в частности хитозана. Сложная структура кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля с формированием полимерной кремнийорганической матрицы, включающей молекулы хитозана без образования с ней ковалентных связей, обеспечивает транскутанную и трансмукозную активность геля, необходимую для доставки активных компонентов с пролонгированным высвобождением, что позволяет минимизировать дозы лекарственных добавок с сохранением высокого терапевтического эффекта и существенно снижает риск побочных реакций [41, 51].

В настоящее время в патентной и научно-технической литературе отсутствуют сведения о применении лекарственных средств на основе глицерлатов кремния и хитозана для лечения заболеваний полости рта, поэтому вопрос повышения эффективности терапии КПЛ СОР с использованием новейших фармакологических отечественных разработок является перспективным направлением современной практической стоматологии.

1.5. Современные представления о свойствах хитозана, его производных

Хитозан - полиаминополисахарид естественного происхождения, получаемый преимущественно из хитина панциря ракообразных, состоит из звеньев 2-амино-D-глюкозы и N-ацетилглюкозамина. Реализовать уникальные свойства биополимера: биосовместимость, биodeградируемость, иммуномодулирующую активность, анитбактериальное и фунгицидное действие, выраженные сорбционные свойства удалось в сферах медицины и фармакологии [58, 59, 89, 125, 132, 164].

Антимикробные свойства хитозана в виде антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности успешно реализуются в

различных направлениях медицины. Известно, хитозан проявляет выраженные биоцидные свойства в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий и грибов [39, 90, 204].

Активность биополимера в отношении грамположительных бактерий обусловлена наличием в структуре клеточной стенки тейхоевых кислот, отрицательный заряд которым сообщают остатки фосфорной кислоты. Положительный заряд аминогрупп хитозана обеспечивает взаимодействие анионными структурами клеток бактерий за счёт электростатического взаимодействия. Доказано, что увеличение степени деацетилирования хитозана усиливает его антибактериальную активность [28, 48, 50].

В литературе широко представлены данные о применении хитозана в качестве сырья для изготовления искусственной кожи, ожого- и ранозаживляющего нетканного перевязочного материала, хирургического шовного материала [32, 50, 63, 65, 103, 151, 223]. Отмечено, что хитозан тормозит выработку фибрина и ограничивает процесс рубцевания раневой поверхности. Показано применение хитозановых пленок с целью купирования системного воспаления, а также в гнойной хирургии для ускорения регенерации тканей [2, 29, 30, 40, 111, 205].

Противовирусная активность ряда олигомеров хитозана изучалась на Т-лимфоцитах периферической крови человека в отношении подавления репликации генома вируса иммунодефицита человека HIV-1. Установлено, повышение вирусрезистентности при применении хитозана обеспечивается его стимулирующей активностью клеток иммунной системы- Т-хелперов и макрофагов, а также инициацией образования активных форм кислорода полиморфноядерными нейтрофилами [39]. Вместе с тем, полисахарид способен опосредованно регулировать воспалительный процесс [28]. Выявлено, фагоцитируемые частицы хитозана способны стимулировать увеличение NO-синтазной активности и синтез сигнальных молекул, запускающих защитные реакции, в том числе синтез арахидоновой кислоты путём индуцирования фосфолипазы A2 [56]. Доказано, что полисахарид стимулирует синтез и

высвобождение медиаторов иммунного ответа, в частности, $\text{IL-1}\beta$, стимулирующего пролиферацию Т-хелперов, запускающих образование ИФН γ . Антиаллергические свойства хитозана реализуются в связи с его способностью ингибировать синтез иммуноглобулинов класса Е [30].

Биосовместимость хитозана обусловлена высоким сродством его структурных компонентов к органическим соединениям тканей человека [32, 103, 189]. Так, регенерирующие свойства биополимера объясняются наличием молекул N-ацетилгликозамина, входящими в состав различных мукополисахаридов, что обеспечивает быструю иммобилизацию полисахарида в организацию раневой поверхности [40]. Отмечено, что хитозан оказывает стимулирующее влияние на фибробласты и способствует их пролиферативной активности, ускоряя процессы волокнообразования зрелого коллагена [91, 97].

В исследовании ранозаживляющей активности биodeградируемого покрытия, выполненного в виде пленки, содержащей хитозан, церулоплазмин, L-аспарагиновую кислоту и глицерин доказаны его выраженные регенерирующие свойства на примере полнослойной условно асептической раны мягких тканей [27]. Отмечено, что хитозан оказывает стимулирующее действие на все стадии воспалительного процесса. Показано применение хитозана в терапии ран с выраженной экссудацией, поскольку полимер демонстрирует значимые сорбционные свойства. На завершающих этапах воспаления актуальна способность хитозана к синтезу зрелого коллагена и фиброзной трансформации. Вместе с тем, дополнительные антимикробные, антиоксидантные свойства, высокая воздухопроницаемость биополимера в целом сокращает сроки эпителизации и способствует ускоренному анатомо-функциональному восстановлению тканей [40, 94, 183, 151, 188].

Доказано также, что деградация хитозана в организме производится специфической группой ферментов на нетоксичные инертные мономеры и выводится в короткие сроки. Конечным продуктом разложения хитозана является 2-аминоглюкан- естественный компонент полисахаридов организма, входящий в состав молекул гиалуроновой кислоты и гепарина [41].

Анализ литературы показал наличие ограниченного количества исследований, посвящённых применению хитозана и его производных в стоматологии [5, 9, 48, 220]. Заслуживают внимания исследования, направленные на изучение эффективности использования хитозана и его производных в лечении пародонтологических воспалительных заболеваний. Заслуживает внимания экспериментальное исследование применения комплекса пористого имплантата с хитозаном и коллагеном совместно с костным морфогенетическим белком (ВМР-7) и клетками пародонтальной связки. Имплант помещали в дефект нижней челюсти у собак и отслеживали образование молодой кости в сопоставлении с контрольной группой, без использования хитозана [148]. Отмечено, что интенсивность восстановительных процессов выше при применении полисахарида, что обосновано повышением активности щелочной фосфатазы-маркера остеобластов, увеличением содержания остеопонтина и костного сиалопротеина [9]. Использование биополимера в хирургической стоматологии представлено в лечении острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [30]. Отмечено, что хитозан более активен в отношении условно-патогенных представителей биоценоза и нейтрален к микроорганизмам в норме заселяющих полость рта. Сокращение вирулентности при использовании хитозана достигалось не только угнетением гемолитической, лецитиназной, плазмокоагуляционной, РНК-азной активности микроорганизмов, но и усилением факторов иммунитета больных с острым гнойным периоститом [39].

Особый интерес представляют результаты единичных работ зарубежных авторов с использованием хитозана в комплексной терапии больных КПЛ СОР. Sheren A.A. с соавт. провели исследование по сравнению эффективности лечения, включающего топические стероиды (триамцинолона ацетонид 5%) и 1% низкомолекулярную водную суспензию хитозана у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР [205]. Анализ клинических данных в динамике и по завершении лечения спустя 6 недель показал достижение стойкой ремиссии заболевания и отсутствие значимых различий обоих методов терапии. Принимая во внимание наличие большого количества побочных эффектов на фоне

длительной терапии ГКС препаратами, становится очевидным конкурентное преимущество применения природного биополимера в лечении больных КПЛ СОР. В работе Tanguil S. с соавт. представлено исследование повышения эффективности местного применения кортикостероидов в терапии КПЛ СОР путем использования двуслойных биоадгезивных материалов. Изучали активность, биодоступность, длительность высвобождения активного компонента (триамцинолон 5%) в сравнительном аспекте трёх комбинированных препаратов, ГКС с носителями: гидроксипропилметилцеллюлозой, карбополом и хитозаном [210]. Результаты исследования определили наибольшую эффективность терапии у больных с КПЛ СОР комбинированным препаратом с хитозаном.

Резюме

Анализ доступной литературы позволил установить наличие большого количества открытых вопросов, непосредственно касающихся проблемы красного плоского лишая. Отмечено, что в последнее десятилетие существует тенденция увеличения распространенности, частоты и тяжести заболевания населения красным плоским лишаем. Исследователи обращают внимание на нарастание атипичных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта, риск злокачественная трансформация осложненных форм. В литературе отсутствует единое представление об этиологии данного заболевания, в связи с чем выбор способов и тактики лечения красного плоского лишая остается нерешенной проблемой. Таким образом, поиск и разработка новых лекарственных средств, совершенствование методов комплексной терапии красного плоского лишая являются актуальными задачами современной медицины.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Программа исследования

Разработка и синтез отечественной фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля проведены в соответствии с договором №1 от 16.04.2007 о совместной деятельности Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и ФГБОУ ВО УГМУ. В рамках данного соглашения создан авторский коллектив, впервые предложивший уникальный состав фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля (Патент № 2583945 РФ «Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта» /Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д., Попова Н.А.).

Экспериментальное доклиническое исследование композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля проведено с целью определения ее общего и местного воздействия, оценки безопасности применения, изучения особенностей воздействия на биологическую систему. Работа на лабораторной группе животных проведена на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ под руководством д.м.н., проф. Ларионова Л.П. На первом этапе определяли общее воздействие, на втором - местное воздействие лекарственного средства на СОР. Полученные результаты экспериментальной работы на лабораторных группах животных и положительное решение ЛЭК позволили реализовать клинический этап исследования, изучение действия композиции на ограниченном числе добровольцев с диагнозом «Красный плоский лишай» (L43, МКБ-10) с поражением СОР. Формирование когорты, обследование пациентов, назначение местного лечения и динамическое наблюдение проводилось на базе

терапевтического отделения №2 многопрофильной стоматологической клиники ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Ведение больных, комплексное клинико-лабораторное обследование, назначение терапии проводилось совместно с к.м.н., заведующей дерматовенерологическим отделением ГБУ СО «УрНИИДВиИ» Летаевой О.В.. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным лишаем красным плоским (Приказ МЗ СР РФ от 18 декабря 2007г. №779) и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных красным плоским лишаем (ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РФ, 2015г.) [90]. На всех этапах исследования оценивалась статистическая значимость результатов, достоверность полученных данных, сформулированы выводы, лежащие в основе практических рекомендаций.

Программа исследования представлена графически в виде рисунка (рис.2.1).



Рис. 2.1. Дизайн исследования

2.2. Материалы фармакологических и экспериментальных исследований

В качестве основы новой фармакологической композиции использовался кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, полученный из раствора глицеролатов кремния и слабокислого водного раствора хитозана $[(C_8H_{13}O_5N)_{0,18}(C_6H_{11}O_4N)_{0,82}]_n$ со степенью деацетилирования 0,82 и молекулярной массой 50-100 кДа, в мольном соотношении исходных веществ: $Si(C_3H_7O_3)_4:C_3H_8O_3:[(C_8H_{13}O_5N)_{0,18}(C_6H_{11}O_4N)_{0,82}]:H_2O=1,0:6,0:0,2:76,8$, в качестве лекарственных добавок вводили фурагин и анестезин при следующем соотношении компонентов, мас. %: фурагин - 0,8-1,2; анестезин - 0,8-1,2; кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель - остальное до 100. Исходными компонентами для синтеза основы композиции служили растворы глицеролатов кремния (патент РФ №2255939, МПК А61К 47/30 от 10.07.2005г.) и слабокислый водный раствор хитозана («Хитозан пищевой» ЗАО Биопрогресс ТУ 9289-067-00472124-03). Полученная фармакологическая композиция характеризуется мягкой консистенцией, стабильна, фазового разделения и формирования осадка не отмечалось. Доказано, что кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель обладает выраженными мукоадгезивными, транскутанными, антибактериальными, ранозаживляющими и гемостатическими свойствами.

Полифункциональные свойства хитозана определяют возможность образования многочисленных межмолекулярных связей в составе композиции. Наличие подобных химических взаимосвязей влияют как на процесс гелеобразования, так и на морфоструктуру кремнийхитозансодержащего гидрогеля [41]. Присутствие в композиции свободных реакционноспособных функциональных групп хитозана, его низкая молекулярная масса, высокая степень деацетилирования объясняют выраженные комплексообразующие свойства и предполагают широкий спектр биологической активности исследуемого лекарственного средства. Сверхкритической сушкой в среде жидкого углекислого газа из синтезированного гидрогеля получен аэрогель, методом сканирующей электронной микроскопии показано, что основа имеет

упорядоченную структуру, а хитозан служит матрицей при формировании структуры гибридного гидрогеля (рис.2.2).

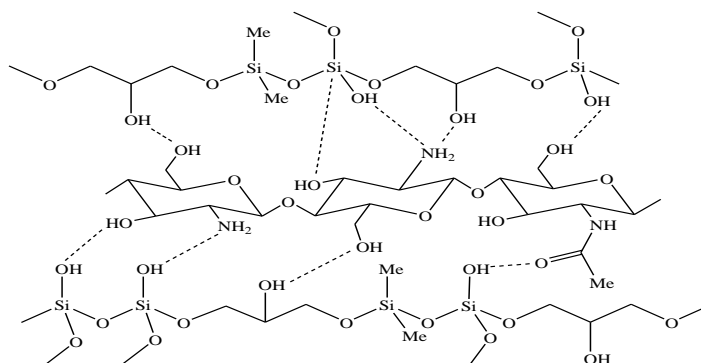


Рис. 2.2. Гипотетическая схема межмолекулярных взаимодействий в кремнийхитозансодержащем глицерогидрогеле (Е.Ю. Ларченко)

В экспериментальном исследовании участвовали различные виды лабораторных животных: белые крысы-самцы популяции «Vistar» стадного разведения с массой животных 250-270 г в возрасте 4-6 месяцев, кролики-самцы породы шиншилла массой 2550-3400г, а также белые беспородные мыши массой 20-25г. (табл.2.1).

Таблица 2.1

Распределение лабораторных животных по группам

п/п	Раздел работы		Лабораторные животные		
			Белые беспородные мыши	Белые крысы линии «Vistar»	Кролики породы «Chinchila»
1.	Общетоксическое действие	Острая токсичность	24	24	
		Хроническая токсичность		40	10
2.	Аллергизирующее действие	Метод накожной аппликации		10	
		Конъюнктивальная проба			5
3.	Местное воздействие			40	
Всего:			24	114	15

Животных содержали в стандартных условиях вивария, предусмотренных «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г. и Приказом МЗ СССР №1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения», исследовательская работа выполнялось с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В экспериментальное исследование включали здоровых животных, адаптированных к условиям вивария в течение 2-недель и более.

2.3. Методы экспериментальных исследований

Доклинические экспериментальные фармакологические исследования по оценке общетоксических свойств новой композиции были реализованы в соответствии с Методическим рекомендациям НЦ ЭГКЛС Минздрава России «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических веществ» (1985), «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. А.Н. Миронова, 2012), «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под ред. Р.У.Хабриева, 2005) [75, 76]. По общепринятым методикам в экспериментальном исследовании на лабораторных группах животных проведена оценка острой и хронической токсичности фармакологической композиции; изучено местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки роговицы глаза и полости рта; кожно-резорбтивное действие, проведена оценка кумулятивных и аллергизирующих свойств [75, 76].

С целью изучения общего воздействия композиции применяли комплекс лабораторных тестов, включающий общеклинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови. Забор крови проводили из аорты с

помощью шприцов, содержащих антикоагулянт гепарин. Определение параметров общего анализа крови крыс проводили с помощью гематологического анализатора Granis в режиме «ветеринария» –гемоглобин (г/л), эритроциты ($10^{12}/л$), общее количество лимфоцитов ($10^9/л$), лейкоцитарную формулу. СОЭ (мм/час) определяли унифицированным микрометодом Панченкова.

Биохимические исследования сыворотки крови крыс проводили на фотометре с проточной кюветой Stat Fax 300 (Germany). Определение концентрации общего белка (г/л), сывороточного альбумина (г/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (ммоль/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (ммоль/л) проводили унифицированными методами с использованием наборов Diasys Diagnostic Systems GmbH & Co (Germany).

В соответствии с требованиями по проведению доклинических исследований лекарственных средств изучение местного воздействия фармакологической композиции, ее противовоспалительного и ранозаживляющего действия осуществляли в сравнительном аспекте с самостоятельным заживлением СОР и лекарственным веществом, применяемым в традиционной терапии КПЛ СОР. В качестве сравнительного фармакологического препарата применяли гель на основе холина салицилата и цеталкония хлорида («Холисал»), указанный в Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных красным плоским лишаем (ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РФ, 2015г.) [93].

Экспериментальный этап проводился на 30 белых крысах линии «Vistar» обоего пола. С целью исследования местного воздействия кремнийхитозансодержащей композиции использовалась модель воспалительного процесса на слизистой оболочке рта экспериментальных животных. Путем нанесения термической травмы ($t=98-100^{\circ}C$) создавался ожог II-III степени и формирование патологического элемента слизистой оболочки нижней губы. Термическая травма нагретым металлическим шпателем осуществлялась методом 10 секундного контакта со слизистой оболочкой рта. Болезненные манипуляции проводились в условиях контролируемого рауш-наркоза.

В соответствии с программой исследования лабораторные животные были подразделены на 4 группы по 10 особей в каждой. Животным 3-х исследуемых групп наносили термический ожог. Крысам исследуемой группы №1 ежедневно наносили на раневую поверхность 1 г композиции, кремнийхитозансодержащую глицерогидрогель тонким слоем; исследуемой группе №2 ежедневно наносили на раневую поверхность 1 г холина салицилата и цеталкония хлорид («Холисал»). У животным исследуемой группы №3 заживление проходило естественным способом без применения фармакологической композиции. Контрольной группе животных не наносили травму и изучаемое средство. Клинически состояние слизистой оболочки губы животных оценивали с применением рауш-наркоза до воздействия, на 3, 5, 7, 10, 14 сутки.

С целью изучения воспалительных и регенераторных процессов использовали морфологическое исследование тканей СОР лабораторных животных. До исследования, а также в контрольные периоды на 5, 10, 14 сутки после начала эксперимента проводили забор тканей слизистой оболочки нижней губы животных. Ткани фиксировали 10% раствором формалина, проводили восковую заливку, срез тканей 3-5 мм, окраску гематоксилин-эозин с целью исследования структуры соединительной ткани и волокон. Затем полученные препараты изучали под 200-кратным увеличением. Морфологическое исследование проведено к.м.н., доцентом кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России Р.Б. Бердниковым.

2.4. Материалы клинических исследований

Клинический этап исследования реализован на базе терапевтического отделения №2 многопрофильной стоматологической клиники ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ (главный врач - к.м.н., доцент Стати Т.Н.) и включал обследование 126 пациентов с КПЛ СОР, наблюдавшихся в период с 2012 по 2016 год и 32 человек контрольной группы. В соответствии с целью работы во время проведения консультативного, специализированного по заболеваниям СОР, приема автором

работы в составе группы высококвалифицированных врачей-стоматологов осуществлен подбор больных, преимущественно жителей Свердловской области, направленных врачами других ЛПУ и обратившихся самостоятельно.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 74 лет, экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы КПЛ СОР, согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения служили: возраст до 18 и старше 74 лет, лица с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, иммуноотропная терапия в предыдущие 6 месяцев, наличие алкогольной или наркотической зависимости, злокачественных онкологических заболеваний, заболевание больших парных слюнных желез, беременность и период лактации, отказ больного от участия в исследовании. С каждым пациентом был подписан договор информированного согласия на участие в исследовании, забор материала для лабораторных исследований (ротовая жидкость, кровь, гистологическое исследование по показаниям), доступ и обработку персональных данных (Приложение №1). Все пациенты в ходе исследования проходили обязательную стоматологическую реабилитацию: комплексное клинико-лабораторное обследование до, в процессе и после лечения, санацию полости рта в период ремиссии.

Общая терапия назначалась врачом дерматовенерологом в соответствии с формой и степенью тяжести заболевания (Стандарт медицинской помощи больным с лишаем красным плоским. Приказ МЗ СР РФ от 18 декабря 2007г. №779). В качестве основного лечения больные получали глюкокортикостероиды (триамцинолон). Дополнительная терапия включала: препараты кальция, антигистаминные 2-го поколения; седативные препараты, витаминотерапию. Врачи интернисты корректировали общее лечение больных в соответствии с соматическими заболеваниями.

Среди обследуемых пациентов регистрировалось 91 женщина (72,3%) и 35 мужчин (27,7%). Количество женщин преобладало над количеством мужчин среди пациентов с экссудативно- гиперемической формой КПЛ СОР в 1,9 раза, а среди больных с эрозивно-язвенным поражением в 2,2 раза. (табл.2.2).

Распределение пациентов по возрастным группам (по ВОЗ)

Возраст	Всего n=126	Клиническая форма заболевания	
		Экссудативно-гиперемическая (n=62)	Эрозивно-язвенная (n=64)
Молодой (25-43 года)	23 (18,3%)	13	10
Средний (44-59 лет)	55 (43,7%)	26	29
Пожилой (60-75 лет)	48 (30,1%)	23	25

Наибольшее число пациентов обеих исследуемых групп принадлежало средней возрастной группе и составило около $\frac{1}{2}$ от всех больных (табл. 2.2). Обследуемые пожилой возрастной группы составили $\frac{1}{3}$ от всей выборки.

Продолжительность заболевания на момент обращения значительно варьировала и находилась в диапазоне от 3 недель до 25 лет (рис. 2.3.). Наибольшая разница в обеих группах зарегистрирована в диапазоне от 3 до 7 лет с более высоким показателем с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР. Средняя длительность заболевания с эрозивно-язвенным поражением СОР преобладала над экссудативно-гиперемической формой в 1,7 раза. Число пациентов, первично обратившихся за стоматологической помощью по поводу жалоб, связанных с КПЛ, составило 10,3%; доля повторно обратившихся составила 89,7% от общего числа обследуемых.

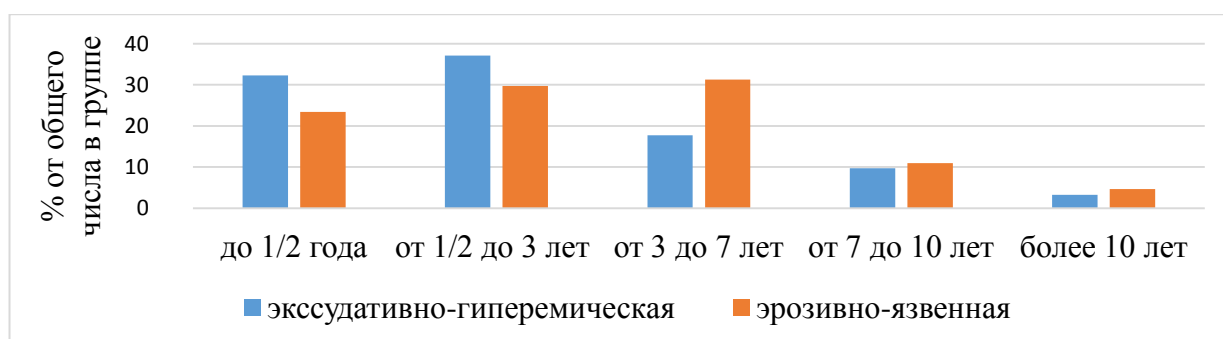


Рис. 2.3. Продолжительность заболевания у пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР

Эффективность предыдущего лечения оценивали по длительности ремиссии у больных обеих исследуемых групп, в среднем величина составила $4,5 \pm 1,61$ месяца, частота обострений в течение года варьировала от 1 до 5 случаев, наибольшие показатели частоты рецидивов зарегистрированы у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР.

У обследуемых пациентов проанализирована медицинская документация: амбулаторная карта, выписки из предыдущих историй болезни, результаты инструментальных и лабораторных обследований, заключения врачей-интернистов (дерматолога, терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, кардиолога, иммунолога, невролога). Анализ результатов анамнеза подтвердил литературные данные отечественных и зарубежных авторов о высокой распространенности соматической патологии у пациентов с КПЛ СОР [13, 139, 163].

Так, среди больных с КПЛ СОР, вошедших в исследование, отмечается высокая частота ассоциации с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (76,5% от общего числа обследуемых): хронический гастрит, хронический колит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, дисбиоз желудочно-кишечного тракта, вирусный и токсический гепатит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей (рис.2.4.).

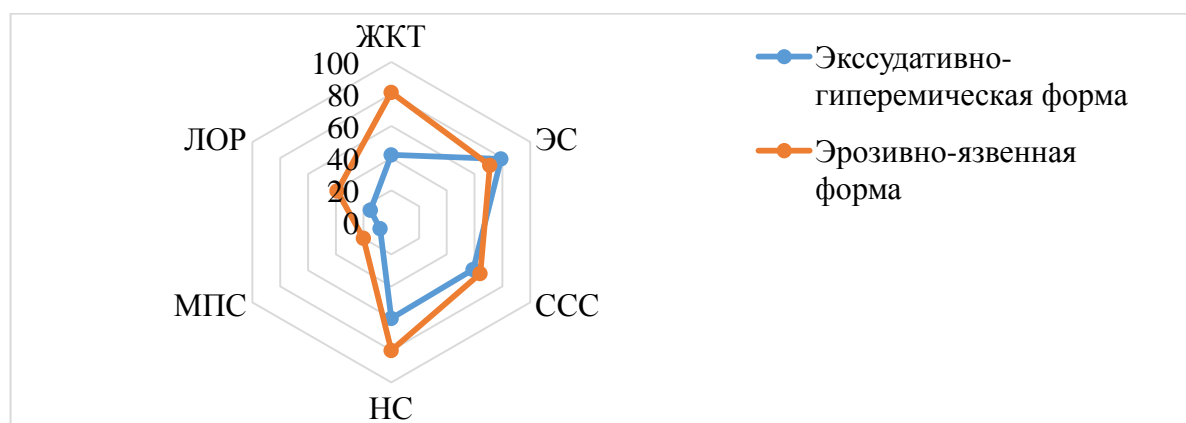


Рис. 2.4. Распространенность соматической патологии у пациентов с эксудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР

Необходимо отметить, наличие нарушений со стороны нервной системы (НС), поведенческого и психологического состояний выявлено зарегистрированы у 70,5% обследуемых: остеохондроз шейного отдела позвоночника, ассоциированный с нарушением мозгового кровообращения, мигрень, склонность к депрессии, канцерофобия, нарушения сна, расстройство памяти, повышенная возбудимость. Среди соматической патологии отмечена высокая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС): гипертоническая болезнь, аритмия, ишемическая болезнь, варикозная болезнь, атеросклероз, вегетососудистая дистония (61,8% от общего числа обследуемых). Заболевания эндокринной системы (ЭС) выявлена у 44,1% пациентов: инсулинзависимый диабет 2 типа, нарушения гормонального фона у женщин, патология щитовидной железы, надпочечников. У 38,2% больных КПЛ СОР выявлены изменения со стороны иммунной системы (ИС) и признаки вторичного иммунодефицита: детекция вируса Эпштейн-Барра, вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса гепатита В. Заболевания мочеполовой системы (МПС): калькулезный пиелонефрит, нефротический синдром, у женщин – адено- и эндометриоз, у мужчин – хронический простатит и аденома предстательной железы регистрировались у 34,5% пациентов (рис. 2.4.).

При анализе результатов исследования выборки выявлено, что полисистемность соматической патологии более характерна для пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, отмечается ассоциация основного заболевания с 3-4 фоновыми заболеваниями различных систем органов с доминированием патологии ЖКТ и гепатобилиарной системы. Среди пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР регистрируется в среднем 1-2 сопутствующих заболевания, преобладают эндокринные заболевания (рис.2.4.).

Можно предположить, что данная закономерность связана с наиболее тяжелым течением эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР, в том числе вследствие истощения резервов компенсаторно-адаптивных механизмов организма. Торпидность к проводимому лечению обосновывает более частая необходимость применения системной терапии при эрозивно-язвенной форме дерматоза, что

является причиной проявления не только лечебного, но и ряда побочных действий, в том числе токсического эффекта лекарственных средств, способных оказывать негативное системное влияние.

Для клинической оценки эффективности новой отечественной фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля и получения репрезентативных данных пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на подгруппы, в зависимости от клинической формы, степени тяжести заболевания и получаемой терапии. Исследуемые группы однородны по основным интегральным показателям: возрасту, полу, отягощенности соматической патологией в стадии компенсации.

1 группу составили пациенты с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР; 31 больной: 23 женщины (71,8%) и 8 мужчин (28,2%), средний возраст $57,5 \pm 7,61$ лет; получавшие традиционную комплексную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным красным плоским лишаем и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных красным плоским лишаем [93].

2 группа включала пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР, 31 больной: 19 женщин (61,3%) и 12 мужчин (38,7%), средний возраст $54,8 \pm 8,61$ года; получавшие в комплексной терапии местное лечение с применением новой фармакологической композицией на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

3 группу составили пациенты с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР. Среди 32 больных: 25 женщин (78,1%) и 7 мужчин (21,9%), средний возраст $50,9 \pm 6,02$ лет; получавшие традиционную комплексную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным красным плоским лишаем и Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных красным плоским лишаем [93].

4 группа включает пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, 32 больных: 24 женщины (78,1%) и 8 мужчин (25,2%), средний возраст $52,8 \pm 12,03$

года; получавшие в комплексной терапии местное лечение новой отечественной фармакологической композицией.

5 группа, контрольная, 32 человека (27 женщин и 5 мужчин, средний возраст $54,3 \pm 5,43$ года), сопоставимая по полу и возрасту с больными осложненными формами КПЛ, вошедшими в исследование. Группа представлена обследуемыми с типичной формой КПЛ объективно проявляющаяся наличием ретикулярных элементов поражения исключительно на СОР, без субъективных признаков, в стадии устойчивой ремиссии, (1 год и более), не требующей лечения.

2.5. Методы клинических исследований

Обследование пациентов, включенных в исследование, проводилось с применением основных (сбор анамнеза, внешний осмотр, осмотр полости рта) и дополнительных методов (индексная оценка полости рта, фотограмметрическое исследование, люминисцентная диагностика, оценка скорости слюноотделения, иммунологическое исследование ротовой жидкости, лабораторные исследования крови), результаты обследования зарегистрированы в медицинской карте стоматологического больного.

2.5.1 Основные методы обследования пациентов

Комплексное стоматологическое обследование пациентов проведено по общепринятым методикам согласно диагностическому протоколу ведения больных с заболеваниями СОР. Проводили сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента. Преобладали жалобы на боль, чувство жжения, сухости, стянутости СОР. Уточняли характер, интенсивность, длительность, изменение во времени, иррадиацию, способ купирования болевого симптома. Анализировали наличие причинно-следственной связи между жалобами больного и возможными провоцирующими факторами: стресс, депрессия, медицинские вмешательства и прием лекарственных средств, обострение фоновой соматической патологии,

инсоляция, переохлаждение, травмы и др. Уточняли наличие общих жалоб: недомогание, субфебрильная температура, нарушение аппетита, сна.

Сбор данных анамнеза заболевания включал сведения о первых симптомах, факторах, спровоцировавших заболевание, продолжительность и характер течения болезни, длительность ремиссии и частоту рецидивов. Уточняли тактику и эффективность проводимого ранее лечения. Анамнез жизни включал сведения о наличии соматической отягощенности, аллергоанамнезе, вредных привычках, условиях профессиональной деятельности, у женщин выявляли регулярность менструального цикла, время наступления менопаузы. При обследовании пациентов собирали данные о навыках индивидуальной гигиены полости рта.

Традиционное обследование включало общий осмотр: оценивали кожный покров, ногтевые пластины, волосы, конъюнктиву. Обращали внимание на состояние красной каймы губ: цвет, увлажненность, наличие изменений.

Внутриротовое обследование проводилось по общепринятой методике и включало оценку состояния преддверия и собственно полости рта, языка, пародонта, твердых тканей зубов, гигиенического состояния и ортопедических конструкций. Диагностика СОР включала определение цвета, увлажненности, рельефа поверхности, наличие отека, гиперемии, патологических изменений. В случае выявления патологических элементов отмечали их локализацию, распространенность, форму, глубину вовлечения нижележащих СОР, наличие перифокального отека, сосудистого рисунка по периферии. Пародонтологическое обследование включало оценку цвета, контуров, плотности прилегания к зубам десны, состояния межзубных сосочков, маргинальной и альвеолярной десны. Исследовали глубину пародонтальных карманов, рецессию десны, наличие зубных отложений. На заключительном этапе диагностического обследования составляли полный окончательный клинический диагноз с подробным описанием формы, топологии, стадии основного заболевания, а также с указанием соматической патологии. Применяли классификацию С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1991г.) и А.Л. Машкиллейсона (1984г.). Результаты обследования регистрировали в карте-топограмме Roed-Petersen & Renstrup (1969 г, в

модификации О.С. Гилевой и соавт. (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)), рекомендованной ВОЗ (рис. 2.5.).

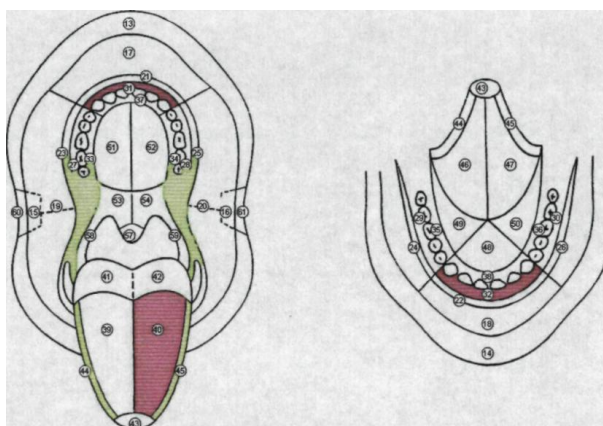


Рис. 2.5. Схема-топограмма СОР по Roed-Petersen, Renstrup (1969) в модификации Гилевой О.С. и соавт. (РП № 2436 от 22.02.08)

На всех этапах обследования и лечения проводилось фотодокументирование (цифровая камера Canon D500).

2.5.2 Дополнительные методы обследования пациентов

Индексная оценка стоматологического статуса проводилась по общепринятым методикам и включала исследование интенсивности кариеса с использованием индекса КПУ (3); гигиенического состояния полости рта с применением упрощенного индекса гигиены полости рта Oral Hygiene Index Simplified (OHIS) [4]. Состояние тканей пародонта оценивали с применением папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации Парма и пародонтального индекса (ПИ) (индекс Рассела) [4, 82].

Фотограмметрический метод исследования позволил использовать материалы фотодокументирования для определения количественных характеристик СОР больных. Снимки выполнены в идентичных условиях при одинаковом расстоянии от объекта до объектива в прямой проекции. Определение площади очага поражения СОР с целью мониторинга результатов лечения

проводили с применением программного обеспечения Power Point 2010. На снимок накладывали сетку с 1-миллиметровым делением и проводили расчет площади измененного участка СОР. Среднюю скорость эпителизации СОР рассчитывали по разнице полученных данных, разделенных на количество суток исследуемого периода.

Люминисцентная диагностика проводилась с целью получения более полной информации о характере заболевания, степени его злокачественной трансформации, дифференциальной диагностики с использованием системы Vizilite Plus (США). Система включает два самостоятельных диагностических теста, последовательность применения которых расширяет возможности раннего скрининга в амбулаторных условиях.

Первый этап теста предполагает применение специального запатентованного направленного светового излучения и 1% раствора уксусной кислоты во флаконе для обработки слизистой оболочки рта. Метод исследования основан на различиях светопоглощающей способности интактной и поврежденной слизистой оболочки рта. Измененная слизистая оболочка теряет способность полностью поглощать весь спектр применяемого света и отражает лишь часть светового потока, который воспринимается глазом врача в специальных очках со светофильтром: участки гиперкератоза проявляются отраженным бело-голубым свечением; зоны гиперемии, эрозирования СОР проявляются более темными участками, в сравнении с окружающими тканями. Глубина проникновения света достигает базальной мембраны СОР.

Второй этап включает прижизненное метохроматическое окрашивание и основан на разнице в способности эпителиальных клеток и субэпителиальных структур накапливать краситель, в зависимости от параметров их метаболической активности. Обнаружение интенсивно окрашенных участков слизистой оболочки рта, отличающихся от окружающих интактных тканей, является показанием для забора материала для гистологического исследования.

Методы исследования ротовой жидкости проводились с целью изучения активности воспалительного процесса, состояния секреторного иммунитета в

полости рта и оценки эффективности проводимого лечения. В ходе работы анализировали такие показатели смешанной слюны, как: лизоцим, иммуноглобулин А (IgA), иммуноглобулин G (IgG), секреторный иммуноглобулин А (sIgA), провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6), противовоспалительный цитокин (IL-4), скорость слюноотделения, рассчитывали интегральный показатель коэффициент сбалансированности мукозального иммунитета. Материалом для исследования мукозального иммунитета полости рта служила нестимулированная смешанная слюна, взятая в утренние часы натощак в количестве 10 мл в чистые пробирки путем сплевывания в течение 10 мин. (Методические рекомендации МЗ РСФСР; 28.07.08). По истечении зафиксированного времени определяли количество выделенной слюны. Затем рассчитывали скорость слюноотделения отношением полученного объема слюны (мл) ко времени (5 мин.), считая нормой 0,12 – 0,16 мл/мин [4]. Полученную смешанную слюну центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, собирали надосадочную фракцию и замораживали при -18 - 20°C для дальнейшего исследования.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) в ротовой жидкости обследуемых проводили определение количественного содержания интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), и интерлейкина-4 (IL4) с использованием стандартных наборов (IL-1- β -ИФА-БЕСТ, IL-6-ИФА-БЕСТ, IL-4-ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на фотометре Multiscan. Количественное содержание цитокинов выражали в пг/мл. Активность лизоцима смешанной слюны определяли фотонейфелометрическим методом на спектрофотометре PV 1251 С (Беларусь по изменению светопропускаемости взвеси *Micrococcus lysodeikticus* (конц. 1 млрд/мл) до внесения слюны и после инкубации со слюной пациентов.

Анализ состояния мукозального иммунитета полости рта проводили с использованием коэффициента сбалансированности изучаемых параметров. Формула для расчета коэффициента составлена с учетом функциональных связей лизоцима с иммуноглобулинами (В.Г. Дорофейчук с соавт., 1987):

$$K_{сб} = \frac{IgG * 40}{IgA * 0,6 * Lis}$$

где, IgG и IgA- концентрация иммуноглобулинов в г/л; Lis- активность лизоцима в смешанной слюне в %; 40%- условная норма активности лизоцима; 0,6- соотношение IgG и IgA в норме.

Интерпретацию данных проводили в соответствии с критериями:

- 0,1-1,0 – факторы мукозального иммунитета сбалансированы;
- 1,1-2,0 – высокий риск нарушения сбалансированности факторов местного иммунитета;
- 2,1 и более – нарушение сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта

Исследования сыворотки крови больных КПЛ СОР проведены с целью оценки активности воспалительного процесса и эффективности проводимого комплексного лечения. Общий анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора «МЕК-6400» и включал определение количества эритроцитов, гемоглобина, эритроцитарных индексов, лейкоцитов, тромбоцитов. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в мазках крови, окрашенных по Романовскому. СОЭ определяли методом Панченкова. Комплекс биохимических тестов включал альбумин, общий белок, С-реактивный белок, трансаминазы (АЛТ, АСТ), липиды (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП), глюкозу, билирубин общий, билирубин прямой, креатинин, мочевую кислоту, мочевины. Исследование РЖ и сыворотки крови пациентов проводилось в ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» (зав. консультативно-поликлиническим отделением к.м.н. Жовтяк Е.П.).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью валидированного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» (OHIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.) [12, 14].

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов применяли специализированный валидированный опросник качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» (ОНИР-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.) [12, 14]. Данный опросник является авторской валидированной русскоязычной версией опросника ОНИР-49 («The Oral Health Impact Profile», Gary D. Slade, B.D.Sc., D.D.P.H., Ph.D., Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina. September, 1997), состоящего из 49 вопросов (Приложение №2).

Опросник включает параметры качества жизни больного, возникающие при утрате стоматологического здоровья, объединенные в 7 тематических блоков: ограничение функций (ОФ); физическая боль и физический дискомфорт (ФД); психологический дискомфорт (ПД); физические расстройства (ФР); психологические расстройства (ПР); социальная дезадаптация (СД); ущерб (У). Рассчитывали интегральные (Σ ОНИР-49-RU) и пошкаловые значения индекса КЖ исходя из того, что более высокий показатель индекса соответствовал более низкому уровню КЖ. Диапазон баллов по суммарному показателю ОНИР-49-RU варьировал от 0 (идеально высокий уровень качества жизни) до 196 баллов («обнуление» качества жизни). Анализ результатов клинико-лабораторных исследований, КЖ пациентов в динамике до и после терапии, лежали в основе оценки эффективности применяемого комплексного лечения.

Заключение об эффективности комплексного лечения пациентов с КПЛ СОР принималось на основании полученных клинико-лабораторных данных в ближайшие (5, 10, 14, 21 сутки) и отдалённые (3, 6, 12, 18 месяцев) сроки наблюдения после завершения терапии.

Оценка результатов лечения осуществлялась по единой схеме для больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами заболевания и включала следующие критерии:

- ремиссия- полный регресс патологических изменений КПЛ СОР; переход экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм в типичную форму КПЛ СОР, отсутствие субъективных признаков заболевания;

- значимое улучшение- сокращение площади поражённой поверхности СОР на 50-75% и признаков воспалительного процесса фоновой СОР, переход эрозивно-язвенной формы в экссудативно-гиперемическую, снижение интенсивности субъективных признаков заболевания;
- улучшение- сокращение площади поражённой поверхности СОР на 25-49% и признаков воспалительного процесса фоновой СОР;
- отсутствие эффекта- сохранение или увеличение интенсивности проявления признаков воспаления, отсутствие динамики сокращения или распространение площади поражения КПЛ СОР, отсутствие положительных изменений или нарастание выраженности субъективных признаков заболевания.

2.6 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных результатов, построение графиков и таблиц проводили на персональном компьютере с процессором AMD Athlon 2 в среде Microsoft Windows 7 с применением табличного процессора Microsoft Excel 2010, статистического пакета «Statistica 6.0». Качественные данные представлены в виде абсолютных значений. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего арифметического (m). Для определения достоверности различий в группах использовали t-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки достоверности различий в малых группах был использован критерий Манна-Уитни. Степень линейной взаимосвязи между переменными определяли с использованием χ^2 - критерия Пирсона.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ

3.1. Результаты исследования общего воздействия композиции

Апробация и внедрение нового лекарственного средства требует проведения комплекса токсикологических исследований, в первую очередь, с целью определения наличия возможного повреждающего действия. Кроме того, доклиническое исследование позволяет установить терапевтические и токсические дозы фармакологического препарата, а также характер, выраженность и обратимость патологических изменений в них. Первичная апробация новых лекарственных соединений эффективна с фармакоэкономической и технологической точек зрения, поскольку предотвращает дополнительные расходы, связанные с заменой веществ с выраженными токсическими свойствами на аналогичные по терапевтическому действию, но с меньшим токсическим проявлением.

3.1.1. Результаты изучения острой токсичности

При исследовании интоксикационного воздействия композиции на двух видах грызунов путем внутрижелудочного введения лекарственного средства в течение двухнедельного срока наблюдения летальных исходов экспериментальных животных не зарегистрировано (табл.3.1). Характер поведенческих реакций, двигательная активность, координационная способность лабораторных животных исследуемой группы после введения лекарственного вещества достоверно не отличались и были идентичны аналогичным показателям животных контрольной группы. Умеренное увеличение активности и возбудимости зарегистрированы у животных обеих групп в первые 10-15 минут

после введения композиции, что, возможно, обусловлено проведением вмешательства. Достоверных различий в частоте сокращения гладкой мускулатуры при дыхании, глубина дыхательных движений, наличие одышки у опытных животных не выявлено. Интенсивность реакции на световые, звуковые, тактильные воздействия идентичны в обеих группах.

Таблица 3.1

Показатели острой токсичности фармакологической композиции

Препарат, концентрация	Доза мл	Количество в группе		Погибло		Выжило		Величина LD50, мг/кг
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Мыши белые								
Фармакологическая композиция внутрижелудочно 0,5г/мл- 50% раствор	0,5	6	6	0	0	6	6	Не определяется
Дистиллированная вода	0,5	6	6	0	0	6	6	Не определяется
Крысы линии Vistar								
Фармакологическая композиция внутрижелудочно 0,5г/мл- 50% раствор	6,0	6	6	0	0	6	6	Не определяется
Дистиллированная вода	6,0	6	6	0	0	6	6	Не определяется

При использовании максимально возможной дозировки внутрижелудочным введением изучаемой фармакологической композиции у лабораторных животных в условиях эксперимента определить среднелетальную дозу нового средства не представляется возможным. Полученные результаты подтверждают низкую токсичность исследуемой композиции.

3.1.2. Результаты изучения хронической токсичности

Изучение хронического интоксикационного действия фармакологической композиции в течение 30-дневного срока наблюдения не выявило достоверных

различий в исследуемых и контрольных группах животных по интегральным показателям. Внешний вид, общее состояние, еженедельный прирост массы тела и потребление пищи и воды животных исследуемой группы под действием новой фармакологической композиции были идентичны аналогичным параметрам здоровых животных контрольной группы. В области контакта лекарственного вещества с кожей и слизистыми оболочками экспериментальных животных видимых патологических изменений не обнаружено.

Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки оценивалось в течение 30-дневного срока наблюдения. На промежуточных и окончательном этапах экспериментального исследования ни у одного животного подвергнувшегося воздействию фармакологической композиции не выявлены признаки местного раздражения кожи и слизистых оболочек. Симптомы воспалительной или аллергической реакции в виде гиперемии, отека, увеличения толщины кожной складки, увеличение температуры участка кожи локально в области контакта с изучаемым средством не выявлены. Выраженность местного раздражающего действия кремнийхитозансодержащей композиции на кожу и слизистые оболочки, оценка которой проводилась в соответствии с 11 классами реакции, имела наименьшее значение- «0».

Кожно-резорбтивное действие фармакологической композиции изучалось на основании оценки ориентировочно-поведенческих реакций экспериментальных животных по пяти параметрам «открытого поля» до и после воздействия изучаемого средства различий в двигательной активности и характер поведенческих реакций не изменялись и соответствовали показателям нормы. Следовательно, побочных эффектов нового средства, обусловленных наличием транскутанных свойств основы исследуемой композиции, при изучении кожно-резорбтивного действия не обнаружено.

Результаты исследования кумулятивных свойств композиции указывают на низкую токсичность средства. Поскольку в течение всего двухнедельного срока наблюдения в ходе экспериментального исследования острого токсического действия новой фармакологической композиции не определено, а также не

зарегистрировано ни одного летального исхода, то при оценке хронической токсичности препарата, его максимальная разовая доза приравнена к 1/10 внутрижелудочного объема животного.

Гистологическое исследование висцеральных органов (сердца, печени, почек, надпочечников, селезенки) животных исследуемой и контрольной групп на 1, 7, 14 и 30 сутки от начала исследования показала идентичную морфологическую картину и не выявила наличия патологических изменений. В материалах печени обнаружены схожие изменения в виде умеренного расширения просвета центральных вен и вен портальных трактов у животных обеих групп (Рис. 3.1, Рис. 3.2). Минимальные морфоструктурные особенности идентичны и обусловлены, вероятно, токсическим действием хлороформа, применявшегося в ходе эксперимента для наркоза.

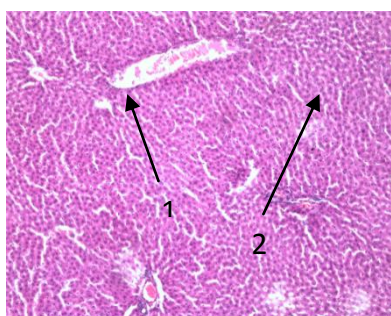


Рис. 3.1. Гистологический материал печени. Исследуемая группа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

1. Расширенная портальная вена
2. Паренхима.

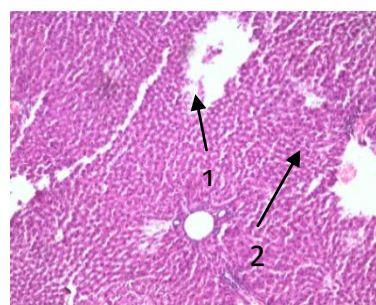


Рис. 3.2. Гистологический материал печени. Контрольная группа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

1. Расширенная портальная вена
2. Паренхима.

Оценку ориентировочно-поведенческих реакций крыс линии «Vistar» проводили по пяти параметрам (табл. 3.2). Целью изучения поведенческих реакций животных являлось определение воздействия новой фармакологической композиции в условиях модели воспалительного процесса на степень активности и взаимодействия корковых, подкорковых и мозжечковых структур мозга, для изучения реализации элементарных видов высшей нервной деятельности-механизмов адаптивных рефлексов и инстинкта самосохранения.

Показатели ориентировочно-поведенческих реакций крыс
в эксперименте «открытом поле»

Тип реакции	Контрольная группа	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Уход из центрального круга, сек.	2,19±0,12	4,21±0,08*	2,23±0,45*	2,18±0,01*
Пересеченные квадраты, n	26,32±2,31	11,96±1,58*	19,39±2,16*	24,81±1,39*
Вертикальные стойки, n	8,12±1,06	8,51±1,12*	7,96±0,31*	8,47±1,01*
Грумминг, n	4,53±0,41	8,57±0,35*	6,24±0,32*	4,91±0,38*
Заглядывания, n	5,11±0,45	5,38±0,08*	5,61±0,74*	5,29±0,62*

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой

Латентный период начала исследования - время ухода крысы с центрального круга достоверно выше в сравнении с контрольными показателями в течение четырёх суток от начала эксперимента и достигало максимального значения на вторые сутки. В динамике происходило постепенное снижение данного показателя и восстановление до исходных значений к 7 суткам наблюдения.

Можно предположить, что полученные результаты заторможенности обусловлены рефлекторным угнетением моторных реакций, вызванным высокой чувствительностью нервной системы к любым повреждающим воздействиям и наличием болевого симптома, сопровождающего воспалительный процесс. Восстановление латентного периода начала исследования соответствует срокам купирования признаков острого воспаления.

Горизонтальная двигательная активность и координационная способность животных, определяемая функциональными способностями мозжечка, корковых и подкорковых структур мозга, работой афферентно-эфферентных связей, оценивалась на основании анализа данных о пересеченных квадратах за трёхминутный период наблюдения. Число пересеченных квадратов открытого поля было достоверно снижено в первые пять суток. Максимальное снижение

показателя зарегистрировано на третьи сутки наблюдения и было меньше контрольных значений в 2,2 раза. К десятым суткам эксперимента количество пересеченных квадратов соответствовало исходным показателям. На основании полученных данных можно сделать вывод, что снижение горизонтальной двигательной активности, нарушение координационной способности животных связано с расстройством корково-подкорковых и мозжечковых связей и подавлением двигательных центров нервной системы.

Вертикальная двигательная активность, определяемая количеством стоек животных с опорой на передние лапы, характеризует исследовательскую способность и не отличалась в исследуемых группах. Параметр «число актов груминга» является филогенетически устойчивым и отражает особенности эволюционно сформированного безусловно-рефлекторного поведения животных. В первые шесть суток исследования наблюдалось увеличение количества актов груминга по сравнению с данными контрольной группы. Вероятно, полученные результаты связаны с наличием болевого симптома воспаления и являются реакцией самоуспокоения животного, следствием при стрессовых воздействиях. Исследовательская активность, изучалась по числу заглядываний животных в отверстия и достоверно не отличались в течение всего периода наблюдения.

На основании полученных результатов можно предположить, что местный воспалительный процесс носит локальный характер и не оказывает статистически значимого влияния на устойчивые адаптивные процессы.

3.1.3. Исследования алергизирующих свойств композиции

Эпикутанная сенсibilизация применялась для исследования сенсibilизирующих свойств изучаемой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. На промежуточных и окончательном сроках наблюдения видимых патологических изменений со стороны кожных покровов не определялось. При осмотре области нанесения изучаемого средства у всех животных исследуемой и контрольной групп

отсутствовали признаки аллергической реакции: гиперемия, увеличение кожной складки, зуд. Интегральный балл выраженности признаков сенсибилизации кожных покровов после нанесения кремнийхитозансодержащей композиции по пятибалльной системой оценки составил «0» баллов.

Конъюнктивальная проба не выявила изменений со стороны склеры, слезного протока, роговицы ни у одного животного. При осмотре конъюнктивы и сравнительном анализе со слизистой оболочкой века противоположного (контрольного) глаза различий не наблюдалось.

Следовательно, при оценке алергизирующего воздействия на кожные покровы и слизистые оболочки новое лекарственное средство, несмотря на высокие транскутанные свойства, соответствует «0» классу веществ по пятибалльной системе Алексеевой О.Г., Петкевич А.И.

Таким образом, исследуемая фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля относится к IV типу классу опасности (малоопасные вещества) согласно ГОСТу 12.1.007-76 [73].

3.2. Результаты исследования воздействия композиции на модели воспалительного процесса

При визуальной оценке СОР у животных основной (травма + композиция), сравнительной (травма + «Холисал») и контрольной (травма) групп на первые и вторые сутки от начала эксперимента не выявлено статистически значимых различий по регистрируемым признакам местной воспалительной реакции: гиперемия, отек, размер патологического очага, выраженность сосудистого рисунка. Клиническая картина была идентична во всех группах обследуемых животных с моделью воспалительного процесса: на гиперемированном фоне слизистой оболочки нижней губы определялись вторичные патологические элементы-эрозии размером $4,47 \pm 0,32$ мм.

При оценке результатов осмотра слизистой оболочки нижней губы на третьи сутки размеры эрозий в основной группе были равны $3,81 \pm 0,12$ мм, что на

10,5% меньше, чем в сравнительной группе и на 16,4% ниже аналогичного показателя контрольной группы. Изменения фоновой СОР сохраняли признаки гиперемии и отека во всех группах животных, однако в контрольной и сравнительной группах крыс были выражены в большей степени.

На пятые сутки наблюдения во всех группах отмечены признаки частичной эпителизации эрозий (рис. 3.3, 3.4, 3.5). Размеры патологических элементов у животных основной группы соответствовали $3,12 \pm 0,16$ мм, что на 26,3% ниже значений показателя сравнительной группы и на 30,9% ниже показателя контрольной группы. В основной группе определялась менее выраженная фоновая гиперемия и отек слизистой оболочки нижней губы в области термической травмы.



Рис. 3.3. Крыса линии «Vistar». Контрольная группа (травма). Слизистая оболочка губы на 5-е сутки после травмы



Рис. 3.4. Крыса линии «Vistar». Основная группа (травма+композиция). Слизистая оболочка нижней губы на 5-е сутки после травмы



Рис. 3.5. Крыса линии «Vistar». Сравнительная группа (травма+ «Холисал»). Слизистая оболочка губы на 5-е сутки после травмы

На седьмые сутки наблюдения в основной группе наблюдалась полная эпителизация эрозий у 80,2% особей и соответствовала клинической картине полного восстановления целостности СОР в области нанесения травмы, гиперемия и отек слизистой оболочки отсутствовали. У животных сравнительной и контрольной групп эпителизации всей площади поверхности эрозий не регистрировалось, отмечались участки гиперемии и отека слизистой оболочки нижней губы. На десятые сутки выявлено отсутствие признаков местной воспалительной реакции у всех особей основной группы и 62% животных сравнительной группы. Тенденция сокращения поверхности патологического элемента СОР, снижения выраженности гиперемии и отека окружающих тканей в контрольной и сравнительной группах сохранялась (рис. 3.6, 3.7, 3.8).



Рис. 3.6. Крыса линии «Vistar». Контрольная группа (травма). Слизистая оболочка губы на 10-е сутки после травмы

Рис. 3.7. Крыса линии «Vistar». Основная группа (травма+композиция). Слизистая оболочка губы на 10-е сутки после травмы



Рис. 3.8. Крыса линии «Vistar». Сравнительная группа (травма+ «Холисал»). Слизистая оболочка губы на 10-е сутки после травмы

На 14 сутки по результатам осмотра установлено, что у 87,8% особей сравнительной группы полностью отсутствуют признаки воспаления СОР, в контрольной группе полная эпителизация эрозий отмечена лишь у 79,4% особей.

По результатам оценки среднесуточной скорости эпителизации поражённой СОР в течение 14 суток после нанесения травмы в основной, сравнительной и контрольной группах выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия, указывающие на высокую скорость регенерации СОР в группе, применявшей новую фармакологическую композицию (рис. 3.9).

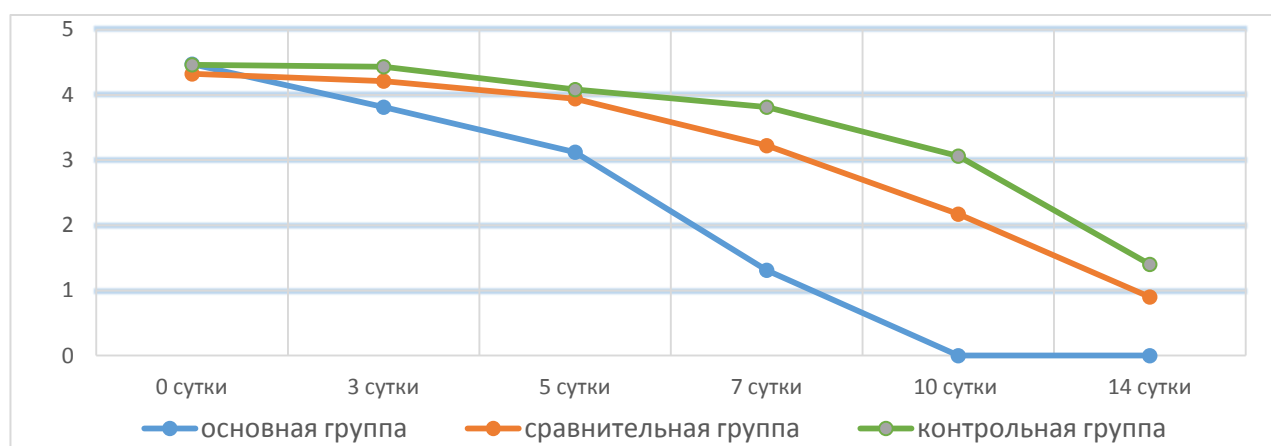


Рис. 3.9. Динамика среднесуточной скорости эпителизации эрозий у животных экспериментальных групп, мм²

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки нижней губы у экспериментальных животных соответствуют клинической картине воспалительного процесса. Наиболее значимые изменения, характеризующие местный воспалительный процесс выражены в равной степени во всех исследуемых группах на 2-е сутки: отмечается дефект мягких тканей, включающий нарушение целостности базальной мембраны, деструкцию всех слоёв эпителия, формирование интерстициального отёка собственной пластинки слизистой оболочки, скопление полиморфноядерных лейкоцитов. Различия в структуре эпителия в области сформированной травмы отмечаются на пятые сутки от начала экспериментальных исследований и характеризуются более длительным сохранением расширенных полнокровных сосудов, очаговых

кровоизлияний в собственной пластинке СОР в проекции дефекта у животных контрольной и сравнительной групп.

Полученная морфологическая картина зарегистрированных структурных изменений соответствует деструктивным процессам и свидетельствует о реактивном развитии неспецифического воспаления в СОР экспериментальных животных. Вместе с тем, в основной группе гистологическая картина характеризуется сокращением количества палочко-ядерных лейкоцитов в периваскулярной области и изменением пучков коллагеновых волокон в виде мукоидного набухания (рис. 3.10, 3.11, 3.12).

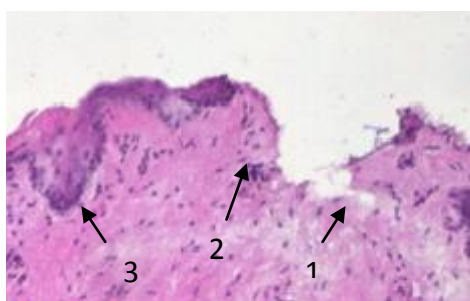


Рис. 3. 10. Слизистая оболочка нижней губы на 10-е сутки после травмы (окраска гематоксилин-эозином). Контрольная группа (травма). Ув*200. 1-дефект эпителия, 2-лейкоцитарная инфильтрация, 3-базальная мембрана

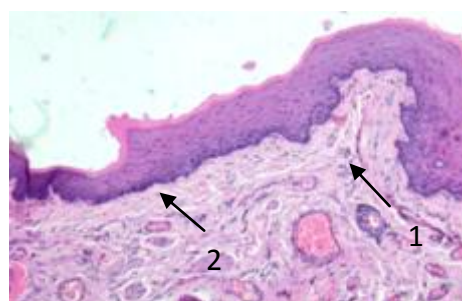


Рис. 3. 11. Слизистая оболочка нижней губы на 10-е сутки после травмы (окраска гематоксилин-эозином). Основная группа (травма+композиция). Ув*200 1-лейкоцитарная инфильтрация, 2-базальная мембрана

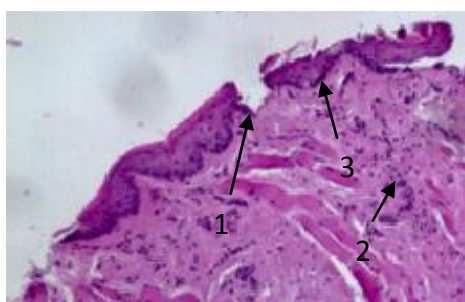


Рис. 3. 12. Слизистая оболочка нижней губы на 10-е сутки после травмы (окраска гематоксилин-эозином). Сравнительная группа (травма+ «Холисал»). Ув*200 1-дефект эпителия, 2-лейкоцитарная инфильтрация, 3-базальная мембрана

На 10-е сутки наблюдений у животных основной группы регистрируется полная эпителизация патологических элементов, восстановление целостности и архитектоники эпителиального слоя и базальной мембраны, в собственной пластинке слизистой оболочки, сохраняется умеренный интерстициальный отёк, пролиферация фибробластов, организация волокнистых структур. В сравнительной группе животных морфологически определяется наличие лишь краевой эпителизации по периметру патологического очага, сохранение умеренной лейкоцитарной инфильтрации, отёка собственной пластинки слизистой оболочки, мукоидное набухание волокнистых структур. Изменения в слизистой оболочки губы в контрольной группе соответствуют гистологической картине сравнительной группы и носят более выраженный характер. В группе здоровых животных структура слизистой оболочки нижней губы соответствует нормальной гистологической картине.

Таким образом, результаты клинического и гистологического исследования свойств новой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в эксперименте на модели воспалительного процесса СОР доказывают, что она обладает более выраженной регенераторной и противовоспалительной активностью в сравнении с лекарственным средством аналогичного фармакологического действия (анестезирующее, противомикробное, противовоспалительное).

Лабораторные исследования сыворотки крови животных проведены с целью изучения системного влияния композиции в условиях воспалительного процесса, а также оценки эффективности ее использования (табл.3.3, 3.4).

Исходные данные гематологических показателей периферической крови основной (травма + композиция) и сравнительной (травма + «Холисал») и групп были идентичны и не имели достоверно значимых различий. На 7 сутки после травмы в обеих группах отмечается увеличение лейкоцитов и СОЭ периферической крови, с достоверной разницей в скорости подъема показателей, более выраженной у животных группы сравнения.

Таблица 3.3

Результаты исследования крови экспериментальных животных
основной группы (травма+композиция)

Показатели	Группа здоровых животных	Основная группа (травма + композиция)		
		3 сутки	7 сутки	14 сутки
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,80±0,4	6,68±0,5	6,72±0,6	6,82±0,3
Гемоглобин, г/л	145±8,0	138±5,0	141±6,0	144±6,0
Лейкоциты, $10^9/л$	6,35±0,18*	8,83±0,15*	7,61±0,09*	6,39±0,18
Тромбоциты, $10^9/л$	488±8,0	479±5,0	481±7,0	487±7,0
СОЭ, мм/ч	3,06±0,15*	6,01±0,18*	3,98±0,17*	2,63±0,19

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) со здоровой группой животных

В дальнейшем определяется постепенное снижение и соответствие контрольным значениям на 14 сутки наблюдения. В группе животных, получавших новую композицию, динамика снижения показателей количества лейкоцитов и СОЭ периферической крови была выше в 1,3 раза и 1,4 раза соответственно, относительно группы сравнения (рис. 3.13, 3.14).

Таблица 3.4

Результаты исследования крови экспериментальных животных
сравнительной группы (травма+ «Холисал»)

Показатели	Группа здоровых животных	Группа сравнения (травма + «Холисал»)		
		3 сутки	7 сутки	14 сутки
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,82±0,4	6,57±0,6	6,61±0,6	6,75±0,5
Гемоглобин, г/л	145±8,0	139±3,0	140±5,0	143±3,0
Лейкоциты, $10^9/л$	6,35±0,18	9,58±0,29*	8,86±0,036*	7,12±0,14
Тромбоциты, $10^9/л$	488±8,0	485±4,0	472±5,0	488±7,0
СОЭ, мм/ч	3,06±0,15*	7,43±0,21*	5,53±0,19*	4,47±0,12*

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) со здоровой группой животных

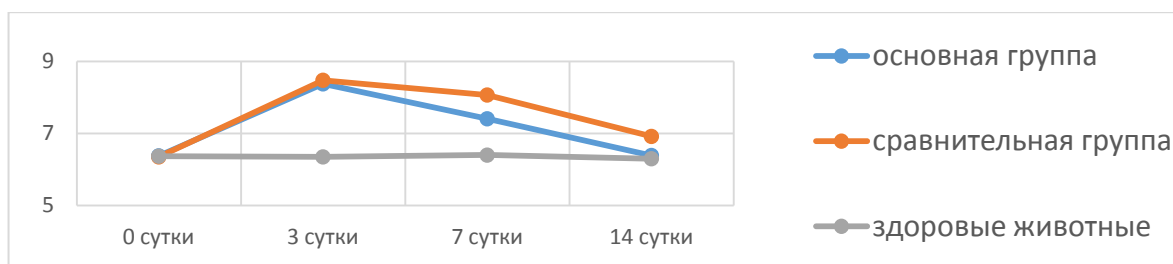


Рис. 3.13. Показатель содержания лейкоцитов крови животных, $10^9/\text{л}$

Результаты биохимического исследования сыворотки крови животных показали, что значимых различий в основной, сравнительной и группе здоровых животных по исследуемым показателям не выявлено (табл.3.5, 3.6).

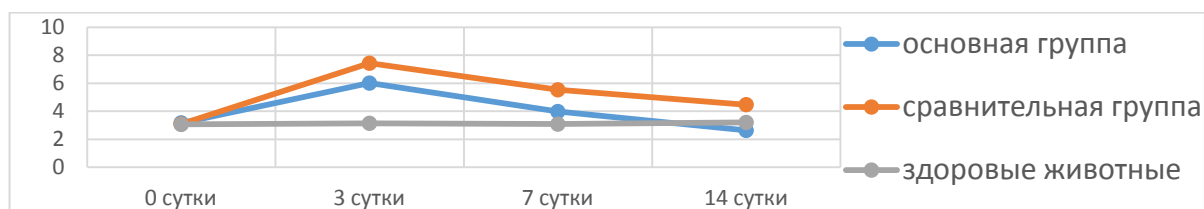


Рис. 3.14. Показатель СОЭ крови экспериментальных животных, мм/ч

Полученные результаты изменения показателей печеночных ферментов аналогичны в основной и сравнительной группах животных. В обеих группах отмечаются признаки воспаления с более ярким проявлением в первые сутки.

Таблица 3.5

Результаты биохимического исследования сыворотки крови животных основной группы (травма+композиция)

Показатели	Группа здоровых животных	Основная группа		
		3 сутки	7 сутки	14 сутки
Белок, г/л	78,31±1,16	83,53±2,52	80,18±1,56	77,23±1,83
Альбумины, г/л	37,12±1,02	39,71±0,19	38,22±0,71	37,19±0,05
АСТ, Е/л	183,16±20,18	195,83±15,05	193,19±23,09	185,14±21,27
АЛТ, Е/л	176,21±17,07	179,12±14,03	176,6±17,21	175,36±17,04

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) со здоровой группой животных

Результаты биохимического исследования сыворотки крови животных сравнительной группы (травма+ «Холисал»)

Показатели	Группа здоровых животных	Группа сравнения		
		3 сутки	7 сутки	14 сутки
Белок, г/л	78,31±1,16	86,41±1,31	84,72±1,45	81,39±2,01
Альбумины, г/л	37,12±0,52	40,18±0,39	39,02±0,74	38,04±0,43
АСТ, Е/л	183,16±20,18	186±0,15	188±0,09	185±0,18
АЛТ, Е/л	176,21±18,07	179±5,0	180±7,0	178±6,0

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) со здоровой группой животных

С 5 дня наблюдений наблюдается постепенное снижение показателей, характеризующих активность воспалительного процесса. Нормализация данных и отсутствие значимых различий в трех группах отмечается на 14 сутки. Картина крови у животных, получавших различные лекарственные средства, имела идентичную тенденцию к нормализации с разницей в сроках восстановления.

Резюме

Таким образом, по результатам клинико-лабораторного и гистологического исследований на лабораторной группе животных доказано отсутствие токсико-аллергических свойств композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Установлено наличие противовоспалительной и регенерирующей активности нового лекарственного средства, характеризующейся эпителизацией патологических очагов в виде травматических эрозий на СОР в более короткие сроки относительно данных самостоятельной эпителизации патологических элементов, а также в сопоставлении с результатами препарата сравнения («Холисал»).

Глава 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ДО ЛЕЧЕНИЯ)

4.1. Результаты основных методов обследования

По результатам проведенного исследования и анализа данных анамнеза настоящего заболевания пациенты с КПЛ СОР среди факторов, провоцирующих возникновение или обострение заболевания, отмечали обострение соматического заболевания 11 (8,7%) обследуемых, у 27 (21,4%) больных - перенесённое стрессовое состояние, у 9 (7,1%) - первичное или повторное протезирование, у 5 (4,0%) - приём нового лекарственного средства, у 16 (12,7%) - приём раздражающей пищи, у 14 (11,1%) - механическая травма, у 8 (6,3%) - после аллергической реакции неуточнённого генеза, у 15 (11,9%) - в течение месяца после перенесенного острого инфекционного заболевания, 21 (16,7%) - не смогли идентифицировать причину обострения заболевания (рис.4.1).

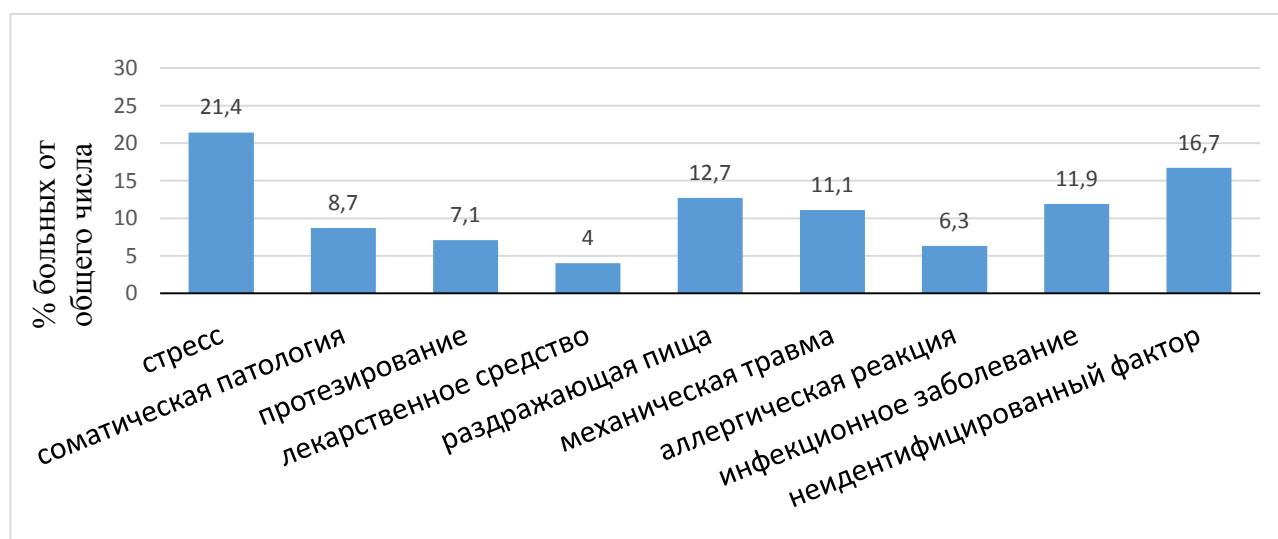


Рис. 4.1. Распространенность провоцирующих факторов у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР

Пациенты, получавшие ранее комплексную терапию по поводу КПЛ СОР 113 больных (89,7% от общего числа), местно применяли растительные антисептики- 67 (59,2%) обследуемых, химические антисептики- 37 (32,7%), топические стероиды в виде мази- 43 (38,1%), кератопластики- 61 (53,9%), ферменты- 33 (29,2%), анестезирующие средства- 46 больных (40,7%). Оценивая эффективность предыдущей терапии пациенты обеих групп отмечают кратковременное улучшение со стороны СОР с непродолжительной ремиссией или его отсутствие, у 43,8% среди пациентов с эрозивно-язвенной формой заболевания и у 29,1%- с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР (рис. 4.2).

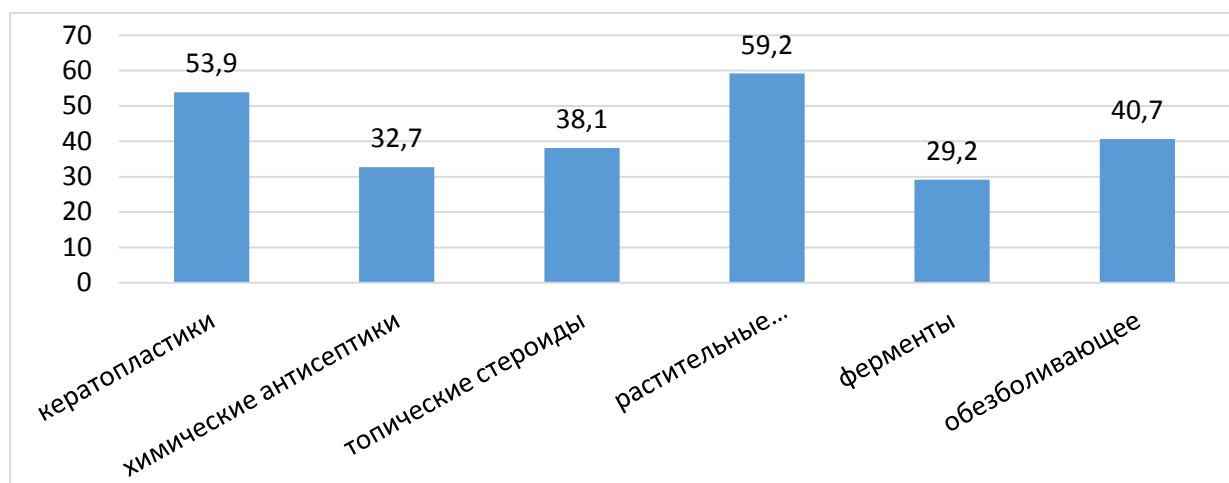


Рис. 4.2 Распространённость применения лекарственных средств местной терапии у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР (%)

В числе субъективных ощущений преобладали жалобы на боль, жжение, наличие эрозий. Большинство больных КПЛ СОР отмечено также изменение общего состояния, снижение работоспособности, нарушение сна. Пациенты с экссудативно-гиперемической формой заболевания отмечали наличие дискомфорта в 48,4% (30 больных) случаях, жжения- 72,6% (42 больных), сухости- 59,7% (37 больных), шероховатости различных участков СОР- 43,5% (27 больных) и чувства стягивания СОР- 35,5% (22 больных), а также боль при приеме раздражающей пищи и применении средств индивидуальной гигиены

полости рта у 51,6% (32 больных) (Рис.3.3). У больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР преобладали жалобы на боль в покое, усиливающуюся при разговоре, приеме пищи, при проведении мероприятий индивидуальной гигиены полости рта, у 56 (87,5%) обследуемых, а также на наличие эрозий- у 53 (82,8%).

При осмотре СОР у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ на резко гиперемизированном и отечном фоне, как правило билатерально, отмечались множественные сгруппированные серо-белые папулы с признаками гиперкератоза от 1 до 2мм, сливающиеся в характерный рисунок, в виде кружева, сетки, листьев папоротника. Процесс преимущественно носил распространенный характер с вовлечением трёх и более топографических зон слизистой оболочки рта, редко локализовался в пределах одной зоны. Резко гиперемизированные участки сочетаются по периферии с неизменённой СОР, имеющей на поверхности незначительно возвышающиеся типичные папулезные элементы белесоватого цвета. Наиболее часто очаги поражения располагались по линии смыкания зубов у 45 (72,6%) больных, в ретромолярной области- у 35 (56,5%), на боковой поверхности языка- у 24 (38,7%), по переходной складке- у 11 (17,7%), на слизистой оболочке альвеолярного отростка и десны- у 10 (16,1%), реже на слизистой оболочке мягкого и твёрдого неба- у 2 (3,2%) обследуемых, слизистой оболочке дна полости рта- у 2 (3,2%), на дорсальной поверхности языка- у 3 (4,8%), на красной кайме губ - у 4 (6,5%) (рис.4.3).

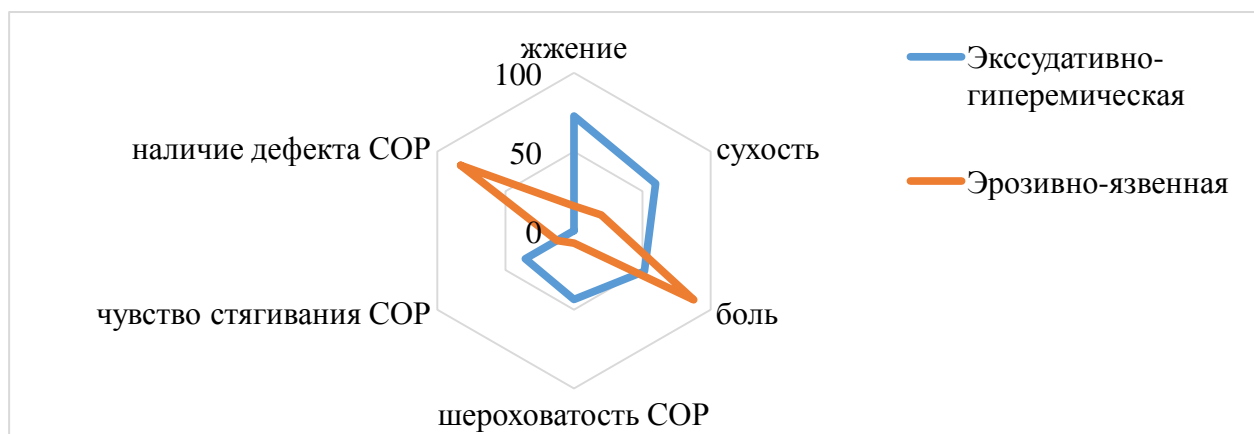


Рис. 4.3. Распространенность жалоб у пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР (%)

У пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ на резко гиперемированном фоне СОР определялись вторичные патологические элементы от 2 до 15мм в диаметре в виде эрозии, реже язвы. Очаги поражения были покрыты плотным фибринозным налетом, имели неправильные контуры, легко кровоточили при пальпации, отличались выраженной болезненностью. Эрозии по периметру сочетались с типичными папулезными элементами белесоватого цвета в виде характерного рисунка листа папоротника. При длительном течении, более 6 месяцев, в ряде случаев на поверхности СОР определялись рубцовые изменения, результат эпителизации ранее существовавших глубоких язвенных поражений с вовлечением собственно слизистого и подслизистого слоев СОР, и у 5 пациентов являлись причиной формирования микростомы. В сравнении с данными пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ, у больных с эрозивно-язвенным поражением СОР в равной степени часто патологические элементы локализовались по линии смыкания зубов у 49 (76,6%) пациентов, на слизистой оболочке ретромолярной области- у 39 (60,9%), боковой поверхности языка- у 34 (53,1%). Относительно редко очаги поражения регистрировались на слизистой оболочке переходной складки у 10 (15,6%) больных, на слизистой оболочке альвеолярной десны- у 1 (1,6%), мягкого и твердого неба- у 1 (1,6%), спинке языка- у 2 (3,1%) (рис. 4.4).

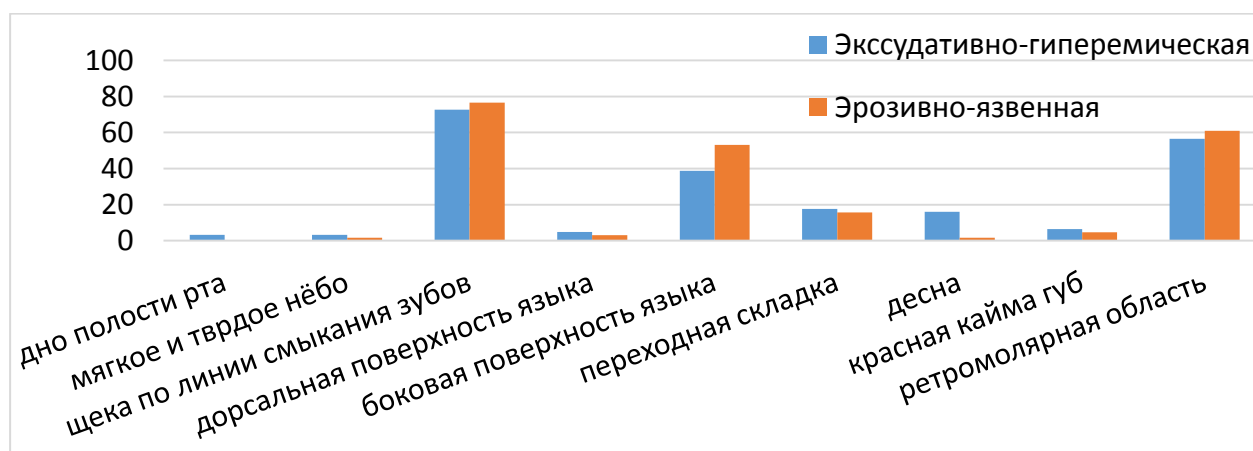


Рис. 4.4. Распространённость локализации патологических элементов на СОР у пациентов с КПЛ СОР (%)

У 7 пациентов из группы с эрозивно-язвенной формой заболевания выявлена соматическая отягощенность гипертонической болезнью и сахарным диабетом, синдрома Гриншпана-Потекаева. Обострение фоновой патологии в виде нестабильности артериального давления и повышения уровня сахара крови у всех пациентов с метаболическим синдромом сопровождалось более тяжелым течением эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР: увеличивалась площадь и глубина поражения СОР, нарастала выраженность субъективных болевых ощущений.

При проведении осмотра СОР проводили визуальную оценку ортопедических конструкций, как значимого провоцирующего и прогностического фактора КПЛ СОР. Среди пациентов с осложнёнными формами заболевания 113 (81,8%) больных имели ортопедические конструкции в полости рта, из них в 65,5% случаев требовалась замена или починка протезов в связи с нарушением их целостности. У 49,2% пациентов обнаружено наличие конструкций из разнородных металлов, при этом больные отмечали наличие дискомфорта в области протеза и металлического вкуса в полости рта. В 28,6% случаев выявлено наличие штампованных коронок с нарушением краевого прилегания в пришеечной области и обнажением участков спая. У 31,1% обследуемых отмечено присутствие травмирующего фактора в виде острого края съемного протеза, несоответствие протеза границам протезного ложа, скол коронковой части зуба, острые края пломб. У 2,7% пациентов выявлено наличие амальгамовых пломб, также относящихся к потенциальным провоцирующим факторам лихеноидных реакций и КПЛ СОР.

Таким образом, по результатам проведённого обследования пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР, наряду с наличием общих признаков, определён ряд клинических особенностей течения экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм заболевания. По данным анамнеза, среди провоцирующих обострение или манифестацию осложнённых форм КПЛ СОР факторов наибольшую значимость имеет перенесённое стрессовое состояние, предшествующее инфекционное заболевание, местные факторы в полости рта. Непродолжительность периода ремиссии после завершения лечения с

применением различных тактик ведения, широкого спектра лекарственных средств, свидетельствуют о выраженной резистентности данных форм заболевания, и согласуется с результатами многочисленных исследований [4, 54, 161]. Кроме того, препаратами выбора для местного лечения КПЛ СОР являются лекарственные средства с низкой силой рекомендации- С и D (Good Practice Points – GPPs) и соответствуют 2+ и 2++ уровням доказательств, что диктует необходимость проведения глубоких многоцентровых клинических исследований, посвященных проблеме красного плоского лишая. При проведении сравнительного анализа данных о локализации патологического процесса в различных топографических областях СОР у пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ установлено, что в равной степени часто поражается слизистая оболочка щёк по линии смыкания зубов, ретромолярная область и боковая поверхность языка. Более часто в воспалительный процесс вовлечена слизистая оболочка нёба, десны и дорсальной поверхности языка у больных экссудативно-гиперемической формой заболевания.

Индексная оценка стоматологического статуса включала изучение интенсивности кариеса у пациентов с КПЛ СОР и выявила превышение полученного показателя в 2,3 раза относительно аналогичного показателя контрольной группы обследуемых. Сравнение данных КПУ(з) у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР с контрольными значениями выявил наличие статистически значимых различий, характеризующихся увеличением показателя у обследуемых с поражением СОР в 2,1 раза. У пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР значение индекса КПУз в 2,5 раза выше аналогичного показателя обследуемых контрольной и соответствует высокой интенсивности кариозного процесса (табл. 4.1).

При проведении сравнительного анализа полученных данных ОНИС у больных с осложнёнными формами КПЛ СОР и аналогичных результатов контрольной группы установлено, что у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ показатель индекса гигиены превышал контрольные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$), а у больных с эрозивно-язвенной

формой поражения СОР- в 2,4 раза ($p<0,05$). Анализ данных в обеих группах показал, что при эрозивно-язвенной форме ОНIS в 1,4 раза выше показателя при экссудативно-гиперемической форме КПЛ.

Таблица 4.1

Показатели индексной оценки стоматологического статуса больных экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР

Показатели	Контрольная группа (n=32)	Группы КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
КПУ(з), абс.	5,3±2,18	11,13±0,92*	13,25±0,79*
ОНIS, баллы	1,0±0,08	1,7±0,05*	2,4±0,09*
РМА по Парма, %	12,8±1,76	33,5±2,01*''	56,2±2,17*''
ПИ Рассела, баллы	1,1±0,25	1,8±0,03*''	3,2±0,06*''

Примечание: * - достоверное отличие ($p<0,05$) с контрольной группой,

'' - достоверное отличие ($p<0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

Изучение распространённости и интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта по данным индекса РМА, модифицированного Парма, определило наличие более выраженных изменений у пациентов с эрозивно-язвенной формой, относительно группы с экссудативно-гиперемической формой заболевания, статистически значимая разница сравниваемых показателей составила 1,7 раза. У обследуемых с эрозивно-язвенной формой значение индекса РМА превышало аналогичный показатель контрольной группы в 2,6 раза, у пациентов с экссудативно-гиперемической формой поражения СОР- в 4,4 раза.

Оценивая активность воспалительного процесса в тканях пародонта на основании анализа данных ПИ Рассела отмечено, что у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР полученные значения превышали идентичные показатели обследуемых лиц контрольной группы и экссудативно-гиперемической формы КПЛ в 2,9 и 1,8 раза соответственно. Интегральные

показатели индекса пациентов обеих групп с патологией СОР были выше аналогичных сравниваемых показателей контрольной группы в 2,3 раза.

Таким образом, на основании результатов индексной оценки стоматологического статуса больных КПЛ СОР установлено, что показатели кариозного процесса свидетельствуют о высокой степени интенсивности заболевания, и согласуются с полученными данными неудовлетворительного состояния гигиены полости рта и наличия интенсивного и распространённого воспалительного процесса в тканях пародонта, обусловленного также наличием несостоятельных ортопедических конструкций в полости рта.

4.2. Результаты дополнительных методов обследования

Результаты фотограмметрического исследования позволили определить степень распространенности в зависимости от площади пораженной поверхности СОР. У больных с эрозивно-язвенным поражением отмечается более распространённый патологический процесс с наличием очагов поражения более 3 см² СОР (тяжелая степень) у 46 больных (71,9%); у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР выявлены очаги с поражением СОР до 3 см² (средняя степень) и более 3 см² (тяжелая степень) в равных частях у 32 (54,8,1%) и 30 (48,4%) пациентов соответственно.

Исследования ротовой жидкости у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР включали оценку показателей факторов специфической и неспецифической защиты, качественные и количественные характеристики РЖ (табл.4.2). При исследовании показателей скорости слюноотделения наиболее выраженные достоверные отличия зарегистрированы у пациентов с эрозивно-язвенным поражением СОР относительно контрольных значений ($p < 0,05$). У больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР также отмечается снижение саливации, однако изменения не имеют статистической значимости. Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований и являются следствием как местных морфологических изменений СОР (нарушение

целостности СОР, повреждение клеточных и внутриклеточных мембран, малых слюнных желез, увеличение в клетках количества слизистого компонента слюны), так и общих системных нарушений (ксерогенное побочное действие препаратов, корригирующих соматические нарушения, сопутствующие заболевания) [23, 66]

Таблица 4.2

Показатели факторов иммунитета ротовой жидкости у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР и контрольной группы до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=32)	Пациенты с КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
Лизоцим, мкг/мл	45,5±0,46	32,1±0,19*	29,7±0,35*
IgG, г/л	1,20±0,03	6,3±0,05*"	9,1±0,04*"
IgA, г/л	1,70±0,01	3,1±0,06*	3,8±0,03*
sIgA, г/л	0,51±0,04	0,49±0,05"	0,28±0,08* "
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,34±0,05	0,30±0,08"	0,18±0,06*"
Ксб	1,03±0,04	4,23±0,06*	5,38±0,09*

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

" - достоверное отличие ($p < 0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

Сравнительный анализ результатов исследования сывороточного IgG в смешанной слюне выявил увеличение концентрации у больных с осложнёнными формами КПЛ СОР относительно данных контрольной группы: при эрозивно-язвенном поражении СОР в 7,6 раза, при экссудативно-гиперемической форме - в 5,3 раза. Содержание сывороточного IgA ротовой жидкости в исследуемых группах также определило достоверное увеличение показателя у пациентов с осложнёнными формами КПЛ относительно данных контрольной группы, превышение значений составило 2,2 раза при эрозивно-язвенной форме в 1,8 раза - при экссудативно-гиперемической форме заболевания. Установлено, что

концентрация sIgA в смешанной слюне в группах обследуемых с осложнёнными формами КПЛ СОР до проведения комплексного лечения достоверно снижена относительно идентичного показателя контрольной группы исключительно у больных с эрозивно-язвенной формой в 1,8 раза. Полученные данные, вероятно, обусловлены глубокими структурными изменениями СОР при эрозивно-язвенном поражении и нарушением синтеза секреторного компонента IgA. Оценка данных активности лизоцима выявила достоверное снижение показателей у 77% обследуемых с эрозивно-язвенной формой и у 59%- с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР.

При сравнительном анализе показателя Ксб у обследуемых с КПЛ СОР обеих форм до проведения комплексного лечения отмечено, что показатели имели достоверно высокие значения относительно полученного значения в контрольной группе и оценивались как неблагоприятные. У пациентов с экссудативно-гиперемической формой заболевания зарегистрировано достоверное превышение коэффициента 4,1 раза против разницы в 5,22 раза больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР. Показатель Ксб в контрольной группе варьировал в пределах от 0,07 до 1,85 ($1,03 \pm 0,04$), в группе пациентов с КПЛ СОР - от 1,61 до 8,35 ($4,81 \pm 0,08$) (табл.4.3).

Таблица 4.3

Распределение коэффициента сбалансированности у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР и контрольной группы до лечения (%)

Ксб	Контрольная группа (n=32)	Пациенты с КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
Благоприятный (0-1,0)	88,1	Отсутствовал	Отсутствовал
Умеренный (1,1-2,0)	11,9	16,2	12,5
Неблагоприятный (2,1 и выше)	Отсутствовал	83,8	87,5

Данные о степени дисбаланса факторов иммунитета в полости рта до проведения лечения показали, что в группах с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР доминировали пациенты с неблагоприятным соотношением факторов местного иммунитета полости рта, умеренное соотношение демонстрировали 16,2% больных с экссудативно-гиперемической формой и 12,5% эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР (табл.4.3).

Таким образом, исследуя факторы иммунитета полости рта, установлено, что, несмотря на однородность зарегистрированных изменений в обеих группах, течение эрозивно-язвенного поражения СОР сопровождается более выраженными нарушениями гомеостаза.

Обобщая полученные данные необходимо отметить сходные отклонения показателей мукозального иммунитета: экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы КПЛ СОР характеризуется достоверным увеличением сывороточных иммуноглобулинов классов А и G, что отражает активность воспалительного процесса и напряжённость факторов специфического иммунитета в полости рта. В то же время, достоверное снижение концентрации секреторного IgA у больных с эрозивно-язвенным поражением свидетельствует о наличии декомпенсаторных изменений, сопровождающимся выраженными деструктивными процессами СОР.

Комплексный показатель Ксб факторов иммунитета полости рта демонстрирует наличие значимых нарушений у обследуемых с осложнёнными формами КПЛ СОР со стороны факторов специфической и неспецифической защиты и оценивается как неблагоприятный.

Цитокиновый профиль пациентов с КПЛ СОР до лечения показал достоверное увеличение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-4 при экссудативно-гиперемической, так и при эрозивно-язвенной форме заболевания. Так, содержание IL-1 β в РЖ пациентов с эрозивно-язвенной формой превышало контрольные значения в 2,6 раза, против 2,1 раза аналогичного показателя обследуемых с экссудативно-гиперемической формой заболевания (табл.4.4). Сходные, но более выраженные изменения зарегистрированы при определении

уровня ИЛ-6: достоверное увеличение показателя в группе пациентов с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР составило разницу с данными контрольной группы в 6,2 раза, у пациентов с экссудативно-гиперемической формой заболевания - в 5,5 раза.

Таблица 4.4

Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости до лечения

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Пациенты с КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
ИЛ-1β, пг/мл	12,36±0,06	26,41±0,19*''	32,47±0,35*''
ИЛ-6, пг/мл	4,83±0,03	26,32±0,05*	29,94±0,04*
ИЛ-4, пг/мл	7,17±0,06	14,42±0,06*	16,05±0,03*
ИЛ-1β/ИЛ-4	1,72±0,15	1,84±0,08*	1,87±0,06*
ИЛ-6/ИЛ-4	0,69±0,17	1,83±0,06*''	2,02±0,09*''

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

'' - достоверное отличие ($p < 0,05$) при ЭГФ и ЭЯФ КПЛ СОР.

При оценке содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4, идентично показателям провоспалительных цитокинов, отмечалась тенденция к увеличению концентрации, разница с данными контрольной группы у больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР составила 2,2 раза, у пациентов с экссудативно-гиперемической формой- 2 раза.

Результаты оценки соотношения про- и противовоспалительных цитокинов РЖ у больных с КПЛ СОР выявили наличие достоверных различий по показателям ИЛ-1β/ИЛ-4 и ИЛ-6/ИЛ-4 относительно контрольной группы.

Так, средние значения соотношения ИЛ-1β к ИЛ-4 у пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами составили 1,87±0,06 и 1,84±0,08, против 1,72±0,15 в контрольной группе. Оценка показателя ИЛ-6/ИЛ-4

также определила достоверное превышение данных контрольной группы в 2,9 раза у больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР и в 2,7 раза у пациентов с экссудативно-гиперемической формой заболевания.

Необходимо отметить, что при проведении сравнительного статистического анализа полученных данных цитокинового профиля РЖ пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР выявлено наличие положительной корреляционной связи между провоспалительными ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительным ИЛ-4 цитокинами в группе больных с эрозивно-язвенным и экссудативно-гиперемическим поражением КПЛ СОР: ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($r=+0,83$, $r=+0,81$, $p<0,05$) и ИЛ-6/ИЛ-4 ($r=+0,84$, $r=+0,80$, $p<0,05$) соответственно.

Таким образом, результаты проведённого сравнительного анализа указывают на значимые нарушения цитокинового профиля РЖ у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР и демонстрируют достоверное увеличение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-4, а также коэффициенты их соотношения; и являются следствием активности воспалительного процесса в тканях СОР, напряжённости иммунитета и наличия выраженных декомпенсаторных процессов.

Результаты общего анализа крови обследуемых показали, что у пациентов обеих групп изменения отражают наличие острого воспалительного процесса (табл.4.5).

Наибольшее статистически значимое отклонение от показателей контрольной группы зарегистрировано по содержанию лейкоцитов и показателю СОЭ, основным маркерам воспалительного процесса.

Картина периферической крови подтверждала наличие более выраженных изменений у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР.

Однако при оценке показателей СОЭ и лейкоцитов обследуемых с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами заболевания разница значений не носила достоверного характера (табл. 4.5).

По показателям уровня эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов у пациентов с осложненными формами КПЛ СОР отклонений от контрольной группы не установлено.

Таблица 4.5

Результаты общего анализа крови обследуемых до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=32)	Пациенты с КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,58±0,46	4,60±0,70	4,70±0,35
Гемоглобин, г/л	120,0±6,63	121,0±2,61	120,0±6,26
СОЭ, мм/ч	6,81±1,17	14,62±1,16*	15,63±1,97*
Тромбоциты, $10^9/л$	311,0±19,51	313,0±18,64	312,0±20,08
Лейкоциты, $10^9/л$	5,62±1,34	7,15±0,31*	7,41±1,04*

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

Таким образом, сравнительный анализ полученных данных у пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР показал однонаправленные изменения: лейкоцитоз, увеличение СОЭ течение острого воспалительного процесса.

Менее выраженные изменения зарегистрированы по показателям биохимического анализа крови (табл. 4.6).

Результаты биохимического анализа крови пациентов показали, что изменения носят однородный характер: умеренное увеличение общего белка сыворотки крови у больных с осложненными формами КПЛ СОР, вместе с тем, достоверных различий значений показателей в обеих группах с осложненными формами КПЛ СОР не выявлено (табл.4.6).

Результаты биохимического анализа крови обследуемых до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=32)	Пациенты с КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
Общий белок, г/л	76,42±3,16	79,11±3,74	80,53±2,35
АСТ, ммоль/л	0,26±0,03	0,29±0,01	0,27±0,06
АЛТ, ммоль/л	0,28±0,07	0,29±0,06	0,3±0,07
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7±1,51	12,9±0,64	13,2±1,08
Холестерин, ммоль/л	5,12±0,27	5,15±0,21	5,40±0,04
Мочевина, ммоль/л	4,21±0,16	4,24±0,06	4,25±0,19
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,42	4,85±0,44	4,89±0,51

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

Отсутствие различий в исследуемых и контрольной группах соответствует критерию формирования выборки и подтверждает исключение декомпенсированной стадии соматической патологии на момент исследования.

4.3. Результаты оценки качества жизни больных

Анализ стоматологических параметров КЖ по версии ОНIP-49-RU у пациентов с КПЛ СОР до лечения выявили изменения по идентичным показателям и смещение относительно данных контрольной группы со стороны как интегральных, так и пошкаловых значений.

Отмечено, что исследуемых групп до проведения комплексного лечения демонстрировали снижение КЖ по всем показателям индекса относительно контрольной группы. Наиболее значимое сниженное суммарного значения индекса зарегистрировано у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, равное $156,2 \pm 12,7$. Отмечено также, что степень снижения КЖ у больных с эрозивно-язвенной формой в сравнении с контрольной составила 79,7% против

67,8% у больных с экссудативно-гиперемической формой (Σ ОНIP-49-RU=132,7 \pm 17,8). Анализ пошкаловых значений КЖ больных с КПЛ СОР выявил существенное снижение по показателям «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства» и составили у пациентов с экссудативно-гиперемической формой 79,3%; 76,9%; и 66,2% соответственно против 96,1%; 81,3%; и 81,5% больных с эрозивно-язвенной формой. Показатели КЖ «Психологический дискомфорт», «Психологические расстройства», «Социальная дезадаптация», «Ущерб» в исследуемых группах также снижены в меньшей степени относительно данных контрольной группы (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Показатели индексной оценки качества жизни по ОНIP-49-RU
пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=32)	Группы КПЛ СОР	
		экссудативно-гиперемическая (n=62)	эрозивно-язвенная (n=64)
Ограничение функций (ОФ)	4,9 \pm 0,7*	27,7 \pm 2,4*	29,3 \pm 2,8*
Физический дискомфорт (ФД)	6,2 \pm 0,5*	28,5 \pm 1,9*"	34,6 \pm 2,2*"
Психологический дискомфорт (ПД)	5,3 \pm 0,8*	14,4 \pm 1,6*	16,1 \pm 0,9*
Физические расстройства (ФР)	4,7 \pm 0,6*	23,8 \pm 3,5*"	29,3 \pm 2,1*"
Психологические расстройства (ПР)	3,4 \pm 0,2*	15,7 \pm 2,1*	17,5 \pm 2,3*
Социальная дезадаптация (СД)	1,7 \pm 0,1*	11,6 \pm 2,2*	16,1 \pm 1,2*
Ущерб (У)	0,2 \pm 0*	11,0 \pm 3,2*	13,3 \pm 1,2*
Суммарный индекс (Σ ОНIP-49 RU)	26,4 \pm 2,9*	132,7 \pm 16,8*"	156,2 \pm 12,7*"

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

" - достоверное отличие ($p < 0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

Сравнение интегральных показателей КЖ у пациентов с осложненными формами КПЛ СОР выявил однонаправленный характер отклонений, сопровождающийся преимущественно физической утратой стоматологического здоровья, связанной с наличием выраженного болевого симптома и характеризующийся ухудшением стоматологического здоровья по показателям ограничение функций, физический дискомфорт.

Резюме

Полученные данные клинико-anamnestического обследования пациентов с осложненными формами КПЛ СОР указывают, что клиническая картина заболевания зависит от гендерной принадлежности больного, возрастной категории и продолжительности заболевания. Наиболее часто патология регистрировалась у женщин и преобладала при экссудативно- гиперемической форме КПЛ в 1,9 раза, при эрозивно-язвенной форме в 2,2 раза. Распространённость заболевания превалировала у пациентов средней возрастной категории по ВОЗ (44-59 лет) и составила 43,7% от общего числа обследуемых. Средняя продолжительность КПЛ СОР у пациентов с эрозивно-язвенной формой поражения преобладала над экссудативно-гиперемической формой в 1,7 раза. По результатам индексной оценки стоматологического статуса пациентов с КПЛ СОР установлены высокие показатели интенсивности кариозного процесса, воспалительных процессов в тканях пародонта и низкого гигиенического уровня.

При исследовании факторов иммунитета полости рта и цитокинового профиля, установлено, что, несмотря на однородность зарегистрированных изменений в группах больных с осложненными формами КПЛ СОР, течение эрозивно-язвенного поражения СОР сопровождается более выраженными нарушениями гомеостаза. Данные показателей крови также подтверждают наличие отклонений и характеризуют активность воспалительного процесса. Определённо, указанные выше нарушения, приводят к значимому снижению качества жизни пациентов.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ)

5.1. Результаты основных и фотограмметрического методов обследования

5.1.1. Результаты лечения больных с экссудативно-гиперемической формой красного плоского лишая в ранние сроки наблюдения

В ходе комплексного лечения пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР у больных 1 группы, получавших стандартную терапию, и 2 группы, использовавшей новую фармакологическую композицию, определялась положительная динамика клинической картины СОР (рис. 5.1).

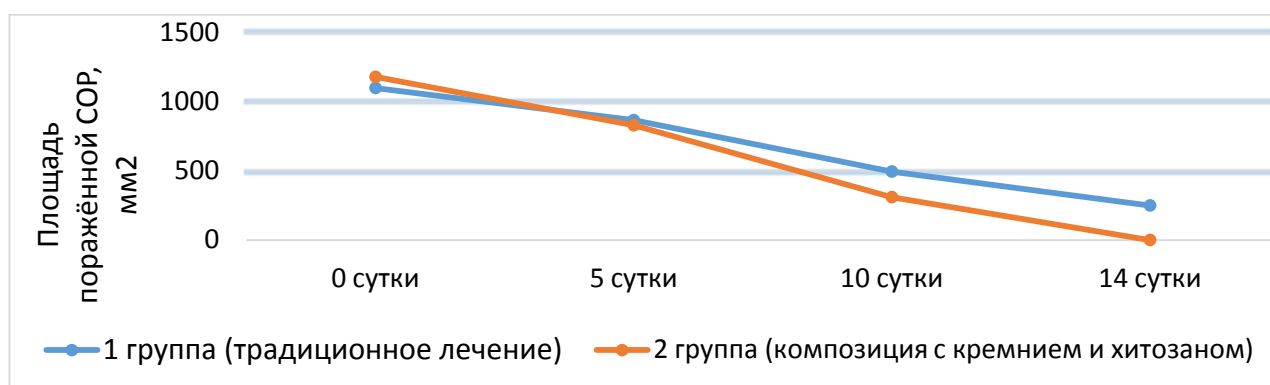


Рис. 5.1. Динамика сокращения поражённой поверхности СОР у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ

По данным фотограмметрического обследования больных 1 группы, получавших традиционное лечение, на 5 сутки терапии выявлено сокращение площади патологически изменённой, гиперемированной СОР, вычисляемой в процентах от исходной величины, на 21,18% против 29,66% больных 2 группы, использовавших в местной терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Дальнейшее наблюдение

пациентов показало сохранение тенденции положительной динамики: на 10-е сутки исследования отмечалось уменьшение площади гиперемизированной отечной СОР относительно исходных данных в обеих группах, средний показатель достиг уровня статистически значимых различий и составил 55,08% и 73,72% ($p < 0,05$) для 1 и 2 групп соответственно. На 14 сутки наблюдений у пациентов группы, получавших терапию с применением композиции средний процентный показатель сокращения площади гиперемизированной СОР достиг 100% против 77,27% у больных, использовавших традиционное лечение ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, сокращение площади изменённой СОР при экссудативно-гиперемической форме КПЛ у пациентов 2 группы наблюдалось в 1,4 раза быстрее аналогичного показателя 1 группы обследуемых.

Динамика субъективных данных в обеих группах характеризовалась снижением интенсивности жжения, болевого симптома, чувства стягивания СОР, шероховатости СОР, сухости (рис. 5.2).

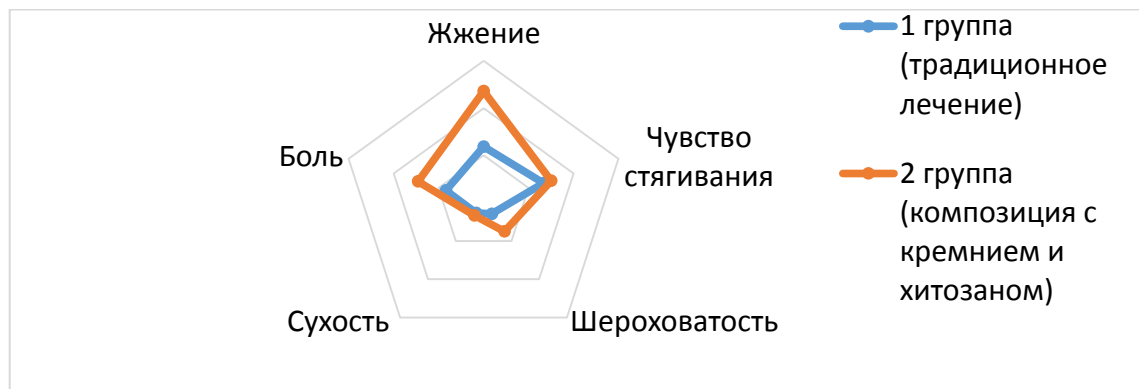


Рис. 5.2. Изменения субъективных признаков СОР у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ после лечения

Установлено, что у пациентов 1 группы, применявших традиционную терапию, выраженность симптома жжения СОР сокращалась на 15,0%; 30,0%; 35,0% на 5, 10 и 14 сутки наблюдения соответственно, в то время как у пациентов 2 группы, лечение которых проходило с применением новой фармакологической композиции, интенсивность жжения уменьшилась на 27,3%; 36,4%; 36,4% на 5, 10

и 14 сутки соответственно. Значимые различия зарегистрированы также в динамике болевого симптома больных с КПЛ СОР: купирование болевого симптома в группе пациентов, получавших лечение новой композицией, доминировало над аналогичными данными группы, применявшей традиционное лечение, в 1,3 раза У пациентов 2 группы в отношении чувства стягивания, шероховатости СОР и сухости в полости рта сохранялась тенденция к сокращению признаков в более короткие сроки в сравнении с данными 1 группы однако различия не носили статистически значимого характера.

Сопоставляя данные субъективных признаков больных отмечено, что наибольшая разница у групп пациентов, получавших различную терапию, зарегистрирована по изменению показателей чувства жжения СОР и болевому симптому, с восстановлением в более короткие сроки у обследуемых, использовавших в местной терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Таким образом, скорость купирования жжения у пациентов 2 группы в 1,4 раза превышала аналогичный показатель у больных 1 группы; купирование болевого симптома у больных 2 группы достигалось в 1,3 раза быстрее в сравнении с динамикой изменений данного признака обследуемых 1 группы, что соответствует динамике клинической картины СОР в ходе лечения, его эффективности и сокращения активности воспалительного процесса.

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ выявил у 26 больных (83,9%) 2 группы, применявших кремнийхитозансодержащую композицию, достижение соответствия критерию «ремиссия», что в 1,4 раза выше идентичного исхода в 1 группе пациентов, получавших традиционную терапию, среди которых лишь у 18 (58,1%) обследуемых зарегистрирован данный исход. При сопоставлении результатов лечения обследуемых обеих групп соответствие оценке «значительное улучшение» отмечено у 4 (12,9%) больных 2 группы относительно 5 (16,1%) пациентов 1 группы; и «улучшение» установлено у 1 (3,2%) обследуемого 2 группы против 6 (19,4%) больных 1 группы. Исход «отсутствие

эффекта» у пациентов 2 группы не зарегистрирован ни у одного из обследуемых, напротив, среди больных 1 группы, получавших традиционную терапию, у 2 (6,5%) пациентов сохранялась интенсивность воспаления СОР (рис. 5.3).

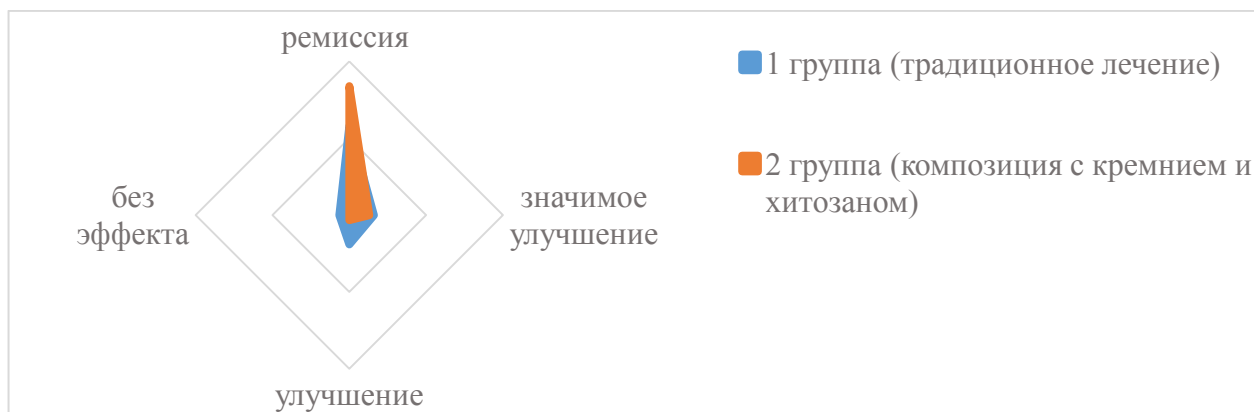


Рис. 5.3. Результаты комплексного лечения больных эксудативно-гиперемической формой КПЛ СОР

Таким образом, результаты динамики субъективных признаков и фотограмметрического исследования в ранние сроки наблюдения показали, что терапия больных с эксудативно-гиперемической формой КПЛ СОР с применением фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля демонстрирует ранозаживляющие свойства и более высокую эффективность местного лечения относительно традиционной терапии.

5.1.2. Результаты лечения больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая в ранние сроки наблюдения

По окончании комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР у пациентов 3 группы, получавших стандартную терапию, и 4 группы, лечение которых включало использование композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, отмечалась положительная

динамика изменений клинических проявлений на СОР и субъективных симптомов у обследуемых обеих групп (рис. 5.4).

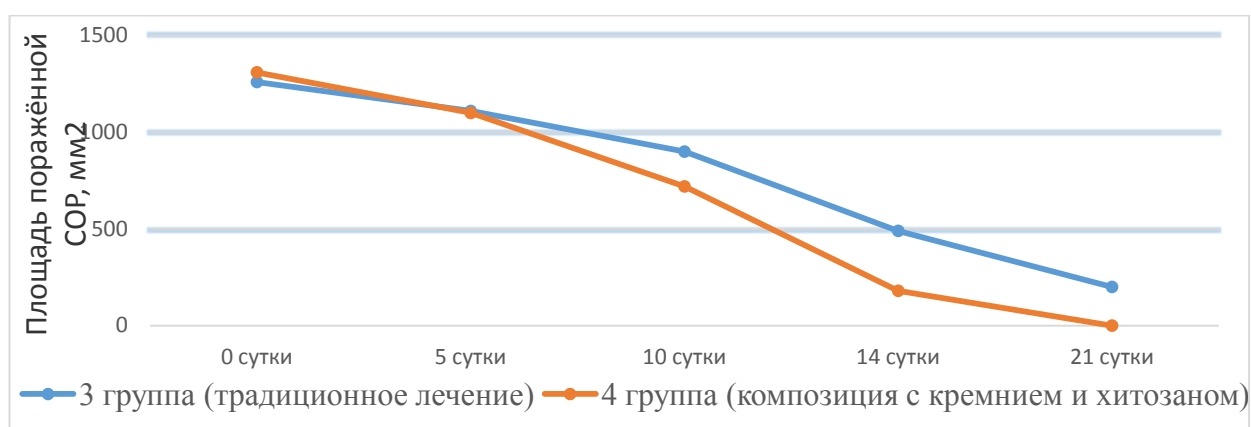


Рис. 5.4. Динамика сокращения диэпителизированной поверхности СОР у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ

Анализируя данные визуальной оценки и результаты фотограмметрического обследования больных 3 группы, получавших традиционное лечение, на 5-е сутки от начала применения комплексной терапии выявлено сокращение эрозированной поверхности СОР, вычисляемой в процентах от исходной величины, на 11,91% относительно 16,07% больных 4 группы, применявших новую композицию. При исследовании клинической картины на 10-е сутки наблюдения сохранялась положительная тенденция сокращения поверхности очага поражения СОР относительно исходных данных у всех обследуемых с эрозивно-язвенным поражением СОР, показатель достиг уровня статистически значимых различий и составил 28,57% и 45,04% ($p < 0,05$) для 3 и 4 групп соответственно. На 14 сутки наблюдений у обследуемых 4 группы, лечение которых включало использование новой композиции, средний процентный показатель уменьшения площади эрозированной СОР достиг 86,26% против 61,11% у пациентов, получавших традиционное лечение ($p < 0,05$). На 21 сутки наблюдения при оценке клинической картины СОР и результатов полученного лечения отмечено сокращение поверхности очага поражения на 84,13% у обследуемых 3 группы и на 100% у пациентов 4 группы.

Таким образом, установлено, сокращение площади патологического очага СОР при эрозивно-язвенной форме КПЛ у пациентов 4 группы, получавших в комплексной терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, происходило в 1,3 раза быстрее аналогичных данных 3 группы обследуемых, использовавших традиционное лечение.

Оценка субъективных признаков в результате полученного комплексного лечения больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР выявила снижение выраженности основных жалоб пациентов: симптома жжения, наличия дефекта, болевого симптома, чувства стягивания СОР, шероховатости СОР, сухости в полости рта. В результате комплексного лечения сокращение интенсивности симптома жжения СОР, отмечена в обеих исследуемых группах, с купированием признака в более короткие сроки у пациентов, получавших местное лечение новой фармакологической композицией (рис. 5.5).

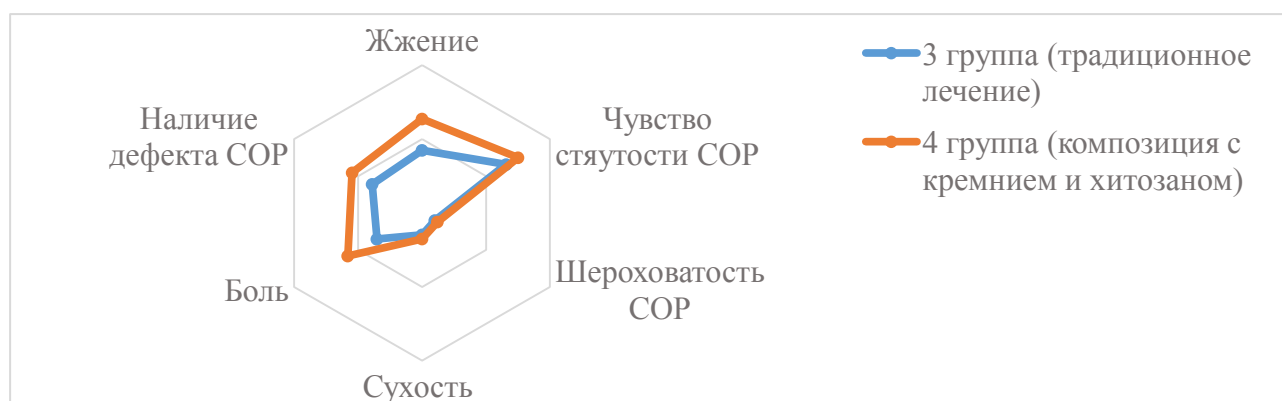


Рис. 5.5. Изменения субъективных признаков СОР у больных эрозивно-язвенной формой КПЛ после лечения

Оценка жалоб пациентов на наличие дефекта СОР показала сокращение симптома в группе обследуемых, получавших традиционное лечение, у 9,4%; 15,6%; 21,9% и 28,1% против 12,5%; 21,9%; 28,1% и 31,3% у больных, применявших новую композицию на 5, 10, 14 и 21 сутки соответственно.

Динамика симптомов: чувства сухости, шероховатости, стянутости СОР в процессе у пациентов 3 и 4 групп в результате комплексной терапии также

характеризовалась тенденцией к уменьшению признаков с большей скоростью у больных, применявших лекарственное средство на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, однако данные не носили статистически значимого характера.

Анализируя результаты относительных изменений субъективных симптомов больных эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, отмечено, что наибольшая разница у групп пациентов, получавших различную терапию, зарегистрирована по изменению показателей болевого симптома, наличия дефекта СОР и чувства жжения, с выраженным эффектом у обследуемых, использовавших в местной терапии новую фармакологическую композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Установлено, что скорость купирования жжения СОР у пациентов 4 группы в 1,5 раза превышала идентичный показатель у обследуемых 3 группы; скорость сокращения субъективного симптома, определяющего наличие дефекта на СОР, у больных 4 группы в 1,4 раза превалировала относительно значений показателя обследуемых 3 группы; купирование болевого симптома в группе пациентов, получавших лечение новой композицией, доминировало над аналогичными данными группы, применявшей традиционное лечение, в 1,6 раза.

Анализ данных результатов комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР в ранние сроки наблюдения установил, у 27 больных (84,3%) 4 группы, применявших в терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, соответствие критерию «ремиссия», что в 1,5 раза выше аналогичного исхода в 3 группе пациентов (56,3%), получавших традиционную терапию (рис. 5.6). Оценка «значительное улучшение» в результате комплексного лечения зарегистрирована у 3 (9,4%) больных 4 группы в сравнении с 7 (21,9%) пациентами 3 группы; исход «улучшение» определён у 2 пациентов (6,3%) 4 группы относительно 4 (15,6%) обследуемых 3 группы. Критерий «отсутствие эффекта» комплексного лечения у пациентов с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР, характеризующийся сохранением интенсивности признаков воспаления, отсутствием динамики

сокращения площади поражения КПЛ СОР, зарегистрирован только у пациентов, получавших традиционное лечение (9,4%).

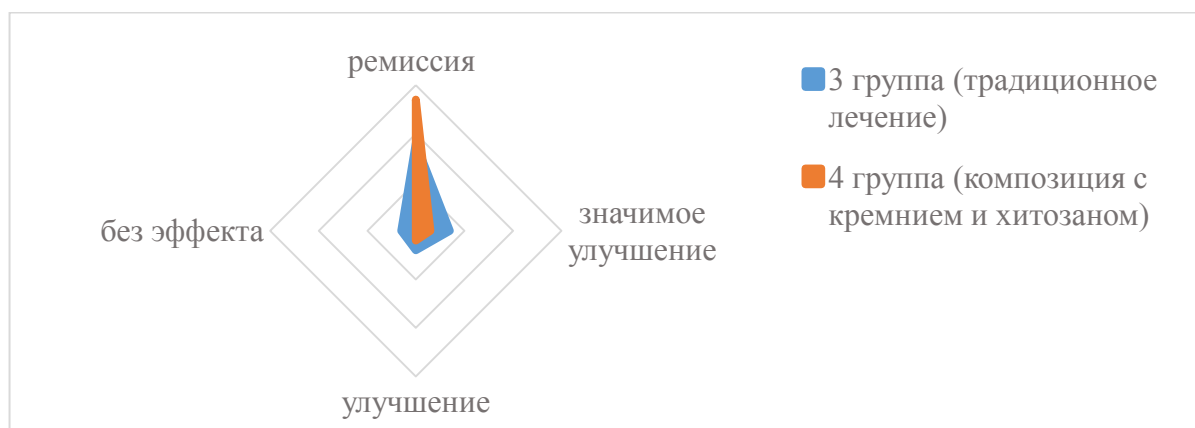


Рис. 5.6. Результаты комплексного лечения больных эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР

Таким образом, динамика субъективных признаков и клиническая картина СОР в ранние сроки наблюдения определила эффективность комплексной терапии пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР, выявила наличие идентичной динамики изменений у 3 и 4 групп обследуемых, однако более выраженная тенденция к восстановлению зафиксирована у пациентов, применявших в комплексном лечении композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Обобщая результаты сравнительного анализа данных, полученных в четырёх исследуемых группах с различными формами КПЛ СОР и схемами комплексного лечения, установлены следующие закономерности: наиболее выраженные изменения субъективных признаков в результате терапии определены в группе пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР, применявших в комплексном лечении новую фармакологическую композицию; минимальные изменения по всем исследуемым признакам зафиксированы в группе больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР, получавших традиционное лечение. Оценка ранних результатов лечения на основании сравнительного анализа скорости купирования местных объективных и

субъективных признаков воспаления со стороны СОР, демонстрирует более высокую эффективность комплексной терапии, включающей местное использование фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, ее выраженный противовоспалительный и ранозаживляющий эффект, в сравнении с традиционным лечением. Полученные результаты доказывают, что применение нового лекарственного средства в целом позволяет сократить продолжительность периода обострения.

5.1.3. Результаты лечения пациентов в отдалённые сроки наблюдения

Оценка отдалённых результатов комплексного лечения больных КПЛ СОР проводилась с целью регистрации продолжительности межрецидивного периода на основании наблюдения пациентов, исход лечения которых соответствовал критерию «ремиссия». Проведённый сравнительный анализ частоты рецидивирования КПЛ у пациентов с экссудативно-гиперемической формой, применявших различную терапию выявил отличия в сроках ремиссии с достоверной ($p < 0,05$) разницей полученных данных (табл. 5.1, 5.2).

Таблица 5.1

Продолжительность периода ремиссии у больных
экссудативно-гиперемической формой КПЛ

Срок наблюдения	Традиционная терапия (n=31)		Лечение композицией (n=31)	
	%	абс.	%	абс.
До 3 месяцев	3,2	1	0	0
3-6 месяцев	16,1*	5	6,5*	2
6-12 месяцев	25,8	8	29,0	9
12-18 месяцев	12,9*	4	45,2*	14
От 18 месяцев и более	0*	0	3,2	1

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой

Продолжительность периода ремиссии у больных
эрозивно-язвенной формой КПЛ

Срок наблюдения	Традиционная терапия (n=32)		Лечение композицией (n=32)	
	%	абс.	%	абс.
До 3 месяцев	6,3	2	0	0
3-6 месяцев	21,9*	7	9,4*	3
6-12 месяцев	25,0	8	28,1	9
12-18 месяцев	3,1*	1	40,6*	13
От 18 месяцев и более	0	0	6,3	2

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой

В группе пациентов, получавших лечение композицией, период ремиссии 18 месяцев и более достигнут у 48,4% обследуемых. В группе с традиционным лечением наиболее длительный период ремиссии -14 месяцев зарегистрирован у 12,9% пациентов. У пациентов с эрозивно-язвенной формой выявлены различия в сроках ремиссии с достоверной ($p < 0,05$) разницей в период наблюдения 3-6 и 12-18 месяцев. Отмечено, в группе, получавшей лечение композицией, период ремиссии 18 месяцев и более достигнут у 46,9% обследуемых. У больных с традиционным лечением наиболее длительный период ремиссии -13 месяцев зарегистрирован у 3,1% пациентов (табл. 5.2).

Обобщая полученные данные о продолжительности межрецидивного периода в результате полученной терапии, необходимо отметить пролонгирование ремиссии в отдалённые сроки наблюдения в исследуемых группах больных с КПЛ СОР, применявших в комплексном лечении композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, что определяет наибольшую разницу отдаленных результатов лечения в периоды 3-6 и 12-18 месяцев при обеих формах КПЛ. Минимальные изменения с сохранением показателей близких к исходным данным установлены в группе больных с

эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР, получавших традиционное лечение. Особенности полученных данных можно обосновать более тяжелой формой заболевания при эрозивно-язвенном поражении СОР, их соматической отягощенностью и относительно высокой терапевтической эффективностью новой фармакологической композиции.

Комплексная терапия пациентов с КПЛ СОР включала общее и местное лечение, направленное, в первую очередь, на купирование признаков острого воспаления, по достижении стойкой ремиссии спустя месяц по окончании лечения, по показаниям проводили санацию очагов хронической инфекции полости рта (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Динамика показателя ОНIS больных с осложнёнными формами КПЛ СОР в отдалённые сроки наблюдения ($M \pm m$)

Период месяцы	Группы КПЛ СОР				Контроль ная группа (n=32)
	Экссудативно- гиперемическая		Эрозивно-язвенная		
	традиционна я терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	традиционна я терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
3	1,1±0,03	0,7±0,02	1,2±0,08	0,8±0,01	0,8±0,09
6	1,5±0,07*"	1,0±0,05 "	1,8±0,05*"	1,3±0,03*"	0,7±0,05*
12	1,6±0,01*"	1,4±0,09*"	2,1±0,09*"	1,7±0,05*"	0,9±0,03*
18	1,8±0,05*	1,8±0,11*	2,4±0,06*	2,2±0,09*	0,7±0,02*

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при различных формах КПЛ СОР.

При анализе данных индексной оценки стоматологического профиля больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР в отдалённые сроки после завершения лечения отмечалась положительная

динамика показателей уровня гигиены, а также интенсивности и распространённости воспалительного процесса в тканях пародонта.

Сравнительный анализ уровня гигиены в группах, получавших различное лечение, через 6 месяцев после завершения комплексной терапии показал наличие достоверное более низких значений OHIS у больных, применявших в новую фармакологическую композицию, в группах с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР в 1,5 и 1,3 раза соответственно относительно данных пациентов, получавших традиционное лечение. В течение всего срока наблюдения снижения данная тенденция сохранялась

Оценка распространённости и интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта по данным индекса РМА, в отдалённые сроки после завершения лечения определила снижение показателя (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Динамика показателя РМА (Парма) больных с осложнёнными формами КПЛ СОР в отдалённые сроки наблюдения (%) ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы КПЛ СОР				Контрольная группа (n=32)
	Экссудативно-гиперемическая		Эрозивно-язвенная		
	традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
До лечения	34,8±4,01*	31,2±2,17*	55,1±2,47*	57,4±2,85*	12,8±1,76
3 месяца	20,7±6,24	17,4±2,47	27,1±7,04	23,8±1,03	15,4±2,09
6 месяцев	25,8±3,55	20,7±3,52	33,7±2,61*	28,1±2,71	18,2±5,27
12 месяцев	32,6±8,71*	30,8±5,65*	39,2±4,28*	36,8±4,86*	16,7±1,38
18 месяцев	33,5±4,39*	31,0±8,36*	46,9±8,01*	45,7±6,01*	14,1±4,62

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разных формах и терапии.

Спустя 3 и 6 месяцев по окончании терапии показатели РМА всех исследуемых групп достоверно не отличались от контрольных значений, данные распространённости и интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта, полученные через 12 и 18 месяцев после лечения, напротив имели статистически значимые различия с показателями контрольной группы. Показатели РМА пациентов, использовавших традиционное лечение, превышали значения больных, применявших новую композицию.

Оценка динамики пародонтального индекса Рассела в отдалённые сроки наблюдения в исследуемых группах определила достоверно высокие показатели у больных КПЛ СОР относительно данных контрольной группы (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Динамика показателя ПИ Рассела больных с осложнёнными формами КПЛ СОР в отдалённые сроки наблюдения ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы КПЛ СОР				Контрольная группа (n=32)
	Экссудативно-гиперемическая		Эрозивно-язвенная		
	традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
До лечения	1,7±0,42*	1,8±0,27*	3,3±0,48*	3,1±0,35*	1,1±0,25
3 месяца	1,3±0,71	1,3±0,47	2,8±0,34*	2,7±0,17*	1,0±0,62
6 месяцев	1,6±0,76*	1,4±0,35	2,9±0,26*	2,6±0,52*	1,1±0,29
12 месяцев	1,7±0,62*	1,7±0,61*	3,1±0,48*	2,8±0,83*	1,3±0,12
18 месяцев	1,7±0,49*	1,6±0,34*	3,2±0,31*	2,9±0,13*	1,0±0,45

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разных формах и терапии.

Таким образом, обобщая полученные данные индексной оценки стоматологического профиля больных с экссудативно-гиперемическим и

эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР в отдалённые сроки наблюдения после завершения комплексного лечения, установлено наличие более выраженной положительной динамики в группе пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР, получавших в комплексном лечении фармакологическую композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Результаты индексной оценки стоматологического статуса больных осложнёнными формами КПЛ СОР согласуются с тенденцией изменения клинических данных относительно скорости восстановления поражённой СОР и сокращения субъективных признаков. Кроме того, комплексная санация полости рта в период ремиссии, в том числе консервативное пародонтологическое лечение, замена несостоятельных ортопедических конструкций, удаление зубов, являющихся источниками хронической инфекции, терапевтическое лечение зубов, повышение уровня гигиены определили снижение распространённости и интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта во всех исследуемых группах больных с КПЛ СОР.

5.2. Результаты дополнительных методов обследования

Анализ результатов комплексного лечения пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР на основании сопоставления исходных и полученных данных иммунологических показателей смешанной слюны в группах больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР, получавших различную терапию, определил тенденцию восстановления показателей факторов специфической и неспецифической защиты во всех исследуемых группах (табл. 5.6). Так, при оценке результатов лечения сравнительный анализ концентрации лизоцима у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР выявил достоверное увеличение показателя относительно исходных значений в группе пациентов, получавшей традиционное лечение, в 1,1 раза против 1,4 раза больных, использовавших в комплексной терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Показатели факторов иммунитета ротовой жидкости у пациентов
с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР (M ± m)

Показатели	Группа КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	до лечения (n=62)	традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	
Лизоцим, мкг/мл	32,1±0,19*	36,7±0,42*"	44,2±0,27"	45,5±0,46
IgG, г/л	6,3±0,05*	3,7±0,71*"	2,7±0,47*"	1,2±0,03
IgA, г/л	3,1±0,06*	2,4±0,76*	2,3±0,35*	1,7±0,01
sIgA, г/л	0,49±0,05*	4,0±0,62*"	5,3±0,61"	5,1±0,04
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,30±0,08	0,34±0,49	0,35±0,34	0,34±0,05
Ксб	4,23±0,06*	2,81±0,06*"	1,77±0,06*"	1,03±0,04

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

При исследовании аналогичного показателя у пациентов с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР определены схожие изменения: увеличение концентрации лизоцима в смешанной слюне у больных после традиционного лечения в 1,1 раза против 1,4 раза в группе, использовавшей новую композицию.

Сравнительный анализ концентрации сывороточного IgG в смешанной слюне выявил снижения показателя у обследуемых с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР в группе пациентов, получавших традиционное лечение в 1,7 раза против 2,3 раза больных, получавших в комплексном лечении новую композицию. У больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР тенденция изменения концентрации сывороточного IgG имеет аналогичный характер: увеличение в группах больных, получавших традиционное лечение в 1,9 раза, и у пациентов, использовавших композицию с хитозаном, составило 3,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 5.7).

Показатели факторов иммунитета ротовой жидкости у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	до лечения (n=64)	традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
Лизоцим, мкг/мл	29,7±0,35*	33,1±0,32*"	42,6±0,27"	45,5±0,46
IgG, г/л	9,1±0,04*	4,7±0,95*"	2,8±0,64*"	1,2±0,03
IgA, г/л	3,8±0,03*	2,5±0,81*	2,3±0,35*	1,7±0,01
sIgA, г/л	2,1±0,08*	2,9±0,07*"	5,0±0,45"	5,1±0,04
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,18±0,06*	0,23±0,16*	0,28±0,23*	0,34±0,05
Ксб	5,38±0,09*	3,19±0,83*"	1,95±0,34*"	1,03±0,04

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Оценка содержания сывороточного IgA выявила наличие достоверных изменений: у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после традиционного лечения снижение показателя составило 1,3 раза относительно сокращения в 1,4 раза- после терапии, включавшей использование композиции; у больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР концентрация IgA в смешанной слюне уменьшилась в 1,5 раза после традиционного лечения и в 1,7 раза после применения новой композиции.

Исследование влияния комплексного лечения на концентрацию sIgA ротовой жидкости определило увеличение показателя в группах больных с осложнёнными формами КПЛ СОР независимо от полученной терапии. Увеличение значений показателя sIgA при экссудативно-гиперемической форме после традиционного лечения составило 1,3 раза против повышения в 1,7 раза по окончании терапии с применением новой композиции. Однонаправленные изменения показателя зарегистрированы у больных с эрозивно-язвенной формой:

данные после традиционной терапии в 1,4 раза выше относительно исходной величины в 2,4 раза ниже значения, полученного в результате комплексного лечения с применением новой композиции.

В результате проведённого комплексного лечения у пациентов с КПЛ СОР отмечено умеренное увеличение скорости секреции слюны, более выраженное после применения новой фармакологической композиции. Полученные данные можно объяснить её выраженным противовоспалительным действием и восстановлением функций гематосаливарного барьера.

При сравнительном анализе Ксб факторов иммунитета полости рта у обследуемых с КПЛ СОР обеих форм в результате проведённого комплексного лечения отмечено снижение значений относительно исходных величин. У больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после традиционного лечения - в 1,5 раза, у пациентов, получавших терапию новой композицией - в 2,4 раза; у больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР Ксб сократился после традиционного лечения в 1,7 раза и после применения новой композиции - в 2,8 раза ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, несмотря на положительную динамику, значения Ксб факторов иммунитета полости рта у больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР, применявших традиционное лечение, оценивались как неблагоприятные, в то же время у пациентов, использовавших в комплексном лечении новую композицию, Ксб соответствовал удовлетворительному состоянию мукозального иммунитета, у больных с эрозивно-язвенной формой соотносился с верхней границей нормы.

Данные цитокинового профиля пациентов с КПЛ СОР после лечения показали достоверное снижение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-4 во всех исследуемых группах (табл. 5.8).

Так, у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после традиционного лечения зафиксировано уменьшение концентрации IL-1 β , IL-6, IL-4 в 1,7; 2,7 и 1,7 раза соответственно, против снижения показателей после

применения новой фармакологической композиции в 1,9; 4,7 и 1,9 раза соответственно.

Таблица 5.8

Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	до лечения (n=62)	традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	
IL-1 β , пг/мл	26,41 \pm 0,19*	15,7 \pm 0,14	13,85 \pm 0,28	12,36 \pm 0,06
IL-6, пг/мл	26,32 \pm 0,05*	9,75 \pm 0,95**	5,58 \pm 0,64"	4,83 \pm 0,03
IL-4, пг/мл	14,42 \pm 0,06*	8,63 \pm 0,82	7,64 \pm 0,35	7,17 \pm 0,06
IL-1 β /IL-4	1,84 \pm 0,08*	1,82 \pm 0,31*	1,8 \pm 0,48*	1,72 \pm 0,15
IL-6/IL-4	1,83 \pm 0,06*	1,13 \pm 0,37**	0,73 \pm 0,29"	0,69 \pm 0,17

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

** - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Однонаправленные изменения зарегистрированы у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР: снижение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-4 после традиционного лечения составило 1,8; 1,9 и 1,6 раза и в 2,1; 4,1 и 1,8 раза соответственно после комплексного лечения с применением новой композиции (табл. 5.9).

Таким образом, результаты проведённого сравнительного анализа результатов полученной терапии демонстрируют восстановление цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР и определяют снижение концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-4, а также нормализацию коэффициентов соотношения

провоспалительных и противовоспалительного цитокинов; что подтверждает сокращение активности воспалительного процесса и соответствует изменениям клинической картины. Статистически значимая разница в содержании sIgA в группах больных КПЛ СОР, получавших различную терапию, предположительно, свидетельствует о восстановлении секреторной функции реэпителизированной СОР в отношении секреторного компонента.

Таблица 5.9

Показатели цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	до лечения (n=64)	традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
И-1 β , пг/мл	32,47 \pm 0,35*	17,94 \pm 0,16*	15,47 \pm 0,31	12,36 \pm 0,06
И-6, пг/мл	29,94 \pm 0,04*	15,56 \pm 0,72*"	7,34 \pm 0,65"	4,83 \pm 0,03
И-4, пг/мл	16,05 \pm 0,03*	9,91 \pm 0,87	8,84 \pm 0,12	7,17 \pm 0,06
И-1 β /И-4	1,87 \pm 0,06*	1,81 \pm 0,35*"	1,75 \pm 0,64"	1,72 \pm 0,15
И-6/И-4	2,02 \pm 0,09*	1,57 \pm 0,91*"	0,73 \pm 0,18"	0,69 \pm 0,17

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

" - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Результаты оценки коэффициента сбалансированности показателей иммунитета в полости рта демонстрируют положительную тенденцию во всех исследуемых группах больных КПЛ СОР, однако у пациентов, получавших в комплексном лечении композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля зарегистрированы более выраженные изменения. Полученные данные, вероятно, обоснованы противовоспалительной активностью данного лекарственного средства и восстановлением структуры и функций

гематосаливарного барьера, характеризующие нормализацию баланса факторов специфической и неспецифической защиты полости рта.

Оценка общего анализа крови больных осложнёнными формами КПЛ СОР показала изменения показателей сыворотки как относительно исходных данных, так и в сравнении с показателями обследуемых контрольной группы (табл. 5.10).

Установлено снижение СОЭ, лейкоцитов у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ, применявших новую композицию, в 2,1; 1,3 раза против аналогичных данных больных, использовавших традиционную комплексную терапию: снижение в 1,7; 1,1 раза соответственно. В результате терапии значимые различия по данным показателям с контрольной группой нивелируются исключительно в группе, получавшей в комплексном лечении композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Таблица 5.10

Результаты общего анализа крови пациентов
с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР

Показатели	Группа ЭГФ КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	До лечения (n=62)	После лечения		
		традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,60±0,70	4,59±0,60	4,63±0,75	4,58±0,46
Гемоглобин, г/л	121,0±2,61	120,0±7,36	120,0±3,25	120,0±6,63
СОЭ, мм/ч	14,62±3,16*	8,84±3,53*"	7,12±2,85"	6,81±2,17
Тромбоциты, $10^9/л$	313,0±18,64	311,0±20,86	310,0±19,02	311,0±19,51
Лейкоциты, $10^9/л$	7,15±2,31*	6,83±3,19*"	5,71±2,01"	5,62±3,34

Примечание: * - достоверное отличие ($p<0,05$) с контрольной группой,

" - достоверное отличие ($p<0,05$) при разной терапии.

У больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР определено достоверное снижение показателей СОЭ и лейкоцитов сыворотки крови у пациентов с эрозивно-язвенной формой достоверно выше в группе, получавшей в

комплексном лечении новую композицию относительно данных группы, применявших традиционное лечение ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании исследования показателей общего анализа крови выявлено достоверное снижение показателей, характеризующих активность воспалительного процесса (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Результаты общего анализа крови пациентов
с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР

Показатели	Группа ЭЯФ КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	До лечения (n=64)	После лечения		
		традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,70±0,35	4,62±0,74	4,59±0,25	4,58±0,46
Гемоглобин, г/л	120,0±6,26	121,0±6,19	121,0±1,94	120,0±6,63
СОЭ, мм/ч	15,63±2,97*	7,62±3,83*''	7,13±2,03''	6,81±2,17
Тромбоциты, $10^9/л$	312,0±20,08	312,0±20,62	310,0±17,55	311,0±19,51
Лейкоциты, $10^9/л$	7,41±7,04*	6,51±4,93*''	5,74±2,19''	5,62±3,34

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

'' - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Сокращение маркеров воспалительного процесса СОЭ и лейкоцитов в результате терапии более выражено у пациентов с осложненными формами КПЛ СОР исключительно в группах, получавших в комплексном лечении новую фармакологическую композицию, что согласуется с динамикой клинической картины СОР в ходе лечения и отражает выраженные противовоспалительные свойства исследуемого лекарственного средства.

Оценка результатов биохимического анализа крови у больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР не показала достоверного различия по исследуемым параметрам относительно исходных данных и

соответствует значениям контрольной группы, что подтверждает стабилизацию воспалительного процесса. Статистически значимых различий в группах, получавших различное лечение, не установлено (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Результаты биохимического анализа крови пациентов
с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после лечения

Показатели	Группа ЭГФ КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	До лечения (n=62)	После лечения		
		традиционная терапия (n=31)	лечение композицией (n=31)	
Общий белок, г/л	79,11±7,74	77,52±0,60	76,91±0,75	76,42±3,16
АСТ, ммоль/л	0,29±0,01	0,27±0,36	0,26±0,25	0,26±0,03
АЛТ, ммоль/л	0,29±0,06	0,29±0,03	0,28±0,05	0,28±0,07
Общий билирубин, мкмоль/л	12,9±0,64	12,8±0,86	12,8±0,02	12,7±1,51
Холестерин, ммоль/л	5,15±0,21*	4,26±0,19	4,20±0,01	4,12±0,27
Мочевина, ммоль/л	4,24±0,06	4,22±0,08	4,21±0,03	4,21±0,16
Глюкоза, ммоль/л	4,85±0,44	4,60±0,21	4,57±0,15	4,51±0,42

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Аналогичная тенденция нормализации биохимических показателей сыворотки крови выявлена у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ (табл. 5.13).

Таким образом, мониторинг показателей общего и биохимического анализа крови у больных с осложнёнными формами КПЛ СОР до и после комплексного лечения определил тенденцию нормализации параметров, характеризующих нарушение гомеостаза и наличие воспалительного процесса в организме: СОЭ, лейкоциты во всех исследуемых группах. Однако достоверное снижение СОЭ и

лейкоцитов, периферической крови установлено только в группах пациентов, получавших в комплексном лечении новую фармакологическую композицию, что свидетельствует о более выраженном купировании воспаления у данной категории больных.

Таблица 5.13

Результаты биохимического анализа крови пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР после лечения

Показатели	Группа ЭЯФ КПЛ СОР			Контрольная группа (n=32)
	До лечения (n=64)	После лечения		
		традиционная терапия (n=32)	лечение композицией (n=32)	
Общий белок, г/л	80,53±2,35*	75,52±0,60	74,01±0,75	76,42±3,16
АСТ, ммоль/л	0,25±0,06	0,18±7,36	0,17±3,25	0,26±0,03
АСТ, ммоль/л	0,3±0,07	0,24±3,53	0,23±2,85	0,28±0,07
Общий билирубин, мкмоль/л	13,2±1,08	13,0±20,86	12,7±19,02	12,7±1,51
Холестерин, ммоль/л	5,40±0,04*	4,69±3,19	4,52±2,01	4,12±0,27
Мочевина, ммоль/л	4,25±0,19	4,23±0,08	4,21±0,03	4,21±0,16
Глюкоза, ммоль/л	6,89±0,51	4,96±0,21	4,61±0,15	4,51±0,42

Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) с контрольной группой,

” - достоверное отличие ($p < 0,05$) при разной терапии.

Результаты люминисцентной диагностики пациентов с КПЛ СОР сопоставимы с данными фотограмметрического обследования. Детализация размеров очага поражения при использовании системы «Визи Лайт плюс» достигалась за счёт воздействия на СОР 1% раствора уксусной кислоты, сопровождающееся кратковременным сокращением перифокального отёка мягких тканей и возможностью визуализации истинной границы патологического участка СОР, областей гиперкератоза и характерного для КПЛ сетчатого рисунка

на изменённой гиперемированной СОР, что в комплексе повышало чувствительность фотограмметрического исследования и качество визуальной оценки. Так, у пациентов с экссудативно-гиперемической формой определено достоверное увеличение размера патологически изменённой СОР по данным морфометрии на 14,62% после использования люминисцентного исследования относительно результатов осмотра, как основного метода обследования. Аналогичные результаты получены при обследовании больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР, установлено достоверное увеличение площади изменённой поверхности СОР при применении люменоскопии на 20,76%.

Анализ результатов комплексного лечения у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР, полученный на основании мониторинга фотограмметрических данных площади поражённой СОР при использовании люминисцентного метода исследования, показал, достоверно более высокую скорость сокращения площади поражённой СОР больных, применявших новую композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидргеля, относительно пациентов, получавших традиционное лечение. Так, по итогам результатов комплексного лечения у обследуемых с экссудативно-гиперемическим поражением КПЛ СОР 2 группы, получавших новую композицию, среднесуточная скорость сокращения изменённой поверхности СОР составила 6,03%, что в 1,4 раза превышает показатель больных 1 группы 4,18%, применявших традиционное лечение ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе данных фотограмметрии на основании результатов люминисцентного исследования при эрозивно-язвенном поражении КПЛ СОР установлен аналогичный характер изменений, у пациентов, использовавших в комплексном лечении новую композицию, средняя скорость сокращения изменённой СОР составила 6,73% против 4,85% показателя больных, применявших традиционное лечение, полученные результаты достоверно различаются в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные относительные данные люминисцентного исследования согласуются с результатами визуальной оценки клинического

осмотра и подтверждают достоверно более высокую скорость сокращения патологически изменённой СОР при использовании композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в сравнении с традиционной терапией

5.3. Результаты оценки качества жизни больных

Результат комплексного лечения больных с осложнёнными формами КПЛ СОР оценивался на основании сравнительного анализа показателей качества жизни по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU до лечения и спустя 3 месяца после завершения терапии (Рис.5.7).

В группах больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР, получавших традиционную терапию и лечение новой композицией отмечена стабильная тенденция достоверного снижения интегрального показателя КЖ в течение всего срока наблюдения до 30,2% и 15,8% соответственно, что соотносилось с изменением клинической картины и интенсивности субъективных признаков заболевания (рис. 5.7.). Оценка пошкаловых показателей выявила наиболее выраженное влияние терапии на показатели, определяющие физическое состояние пациента, что обусловлено восстановлением структуры и функций СОР, снижением степени физического дискомфорта и физических расстройств в группах, применявших различное лечение. Необходимо отметить, наиболее значимые изменения относительно исходных данных КЖ по показателям физического, психологического и социального здоровья зафиксированы в группе больных, применявших в терапии фармакологическую композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, что свидетельствует о большей эффективности проводимого лечения относительно традиционной терапии.

Так, по показателям «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства» у пациентов, применявших новую композицию определено достоверное снижение относительно исходных данных до 26,5%; 17,3% и 16,9% соответственно против значений аналогичных показателей у

больных, применявших традиционную терапию - 33,2%; 24,8% и 28,2% соответственно. Необходимо отметить отсутствие у группы с экссудативно-гиперемическим поражением КПЛ СОР, получавших традиционное лечение, достоверного снижения показателей КЖ, характеризующих психологическую составляющую, зарегистрировано уменьшение данных по шкале «Психологический дискомфорт» до 64,1% и «Психические расстройства» - до 49,7%, что, вероятно, обусловлено резистентностью к проводимой терапии, исходно повышенной тревожностью, психовегетативными расстройствами, канцерофобией. Напротив, у пациентов, получавших в комплексном лечении новую фармакологическую композицию, установлено статистически значимое снижение аналогичных показателей КЖ до 17,6% и 13,4% соответственно, что подтверждает относительную эффективность используемой терапии.

Результаты сравнительной оценки показателей качества жизни у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР также показывают тенденцию постепенного снижения в течение всего периода наблюдения в обеих группах, применявших различное комплексное лечение: у больных, использовавших традиционную терапию зарегистрировано снижение интегрального показателя до 39,9% против 23,4% относительно данных обследуемых, применявших композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля (рис.5.8).

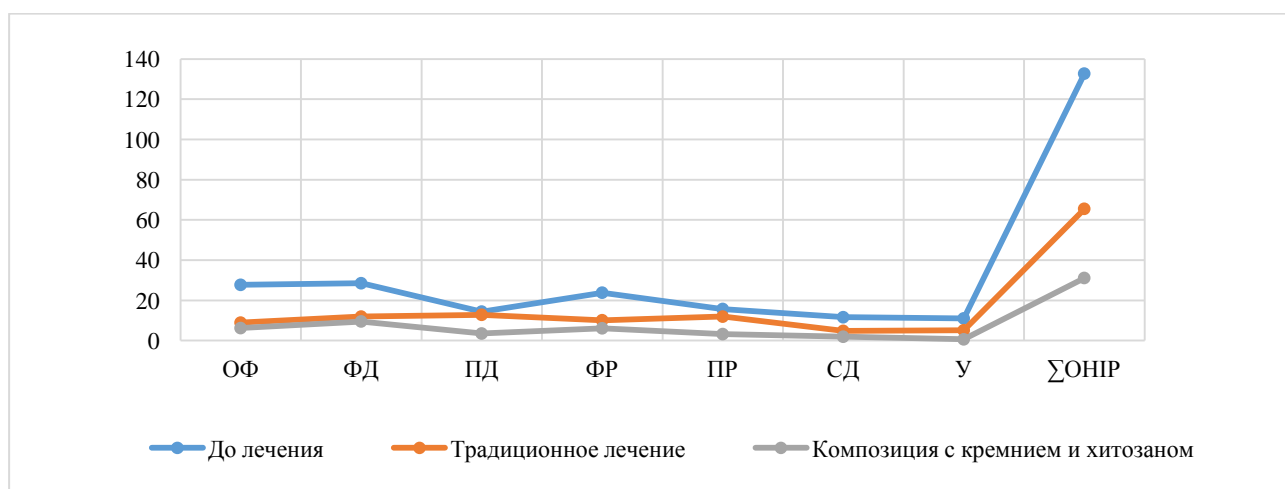


Рис. 5.7. Анализ составляющих показателей ОНП-49-RU больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР (% снижения КЖ)

Анализ пошкаловых показателей определил наиболее выраженные изменения данных физического состояния КЖ больных обеих групп. Установлено достоверное снижение по показателям «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства» у пациентов, применявших новую композицию основе кремнийхитозансодержащего глицерогидргеля, относительно исходных данных до 27,9%; 18,8% и 18,3% соответственно против значений аналогичных показателей больных, применявших традиционную терапию - 45,2%; 39,1% и 38,8% соответственно.

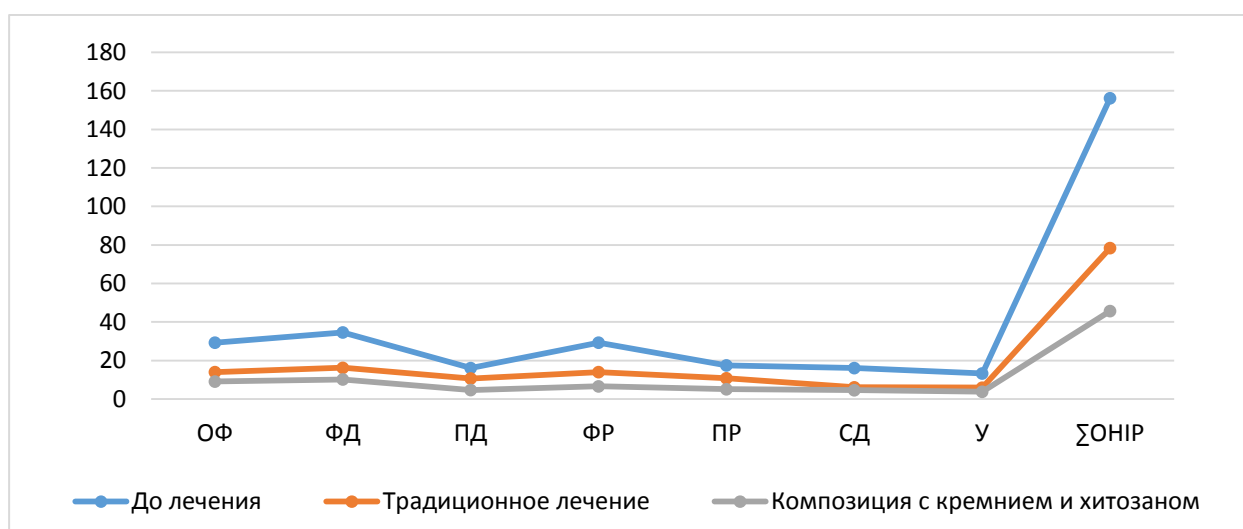


Рис. 5.8. Анализ составляющих показателей ONIP-49-RU больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР (% снижения КЖ)

По данным, характеризующим психологическую составляющую, зарегистрировано уменьшение показателей по шкале «Психологический дискомфорт» до 53,5% и «Психические расстройства» - до 45% у группы обследуемых после традиционного лечения и у пациентов, применявших новую композицию - до 23,5% и 21,3% соответственно идентичным показателям.

Таким образом, применение валидного специфического опросника качества жизни по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ONIP-49-RU позволило установить влияние комплексного лечения у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР на состояние стоматологических

составляющих качества жизни. Установлено, что основной «вклад» в восстановление уровня КЖ внесли показатели физического здоровья, определяемые показателями «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства», менее значимое влияние терапии оказано на восстановление показателей «Социальный дискомфорт» и «Ущерб». Наибольшее влияние на улучшение КЖ у больных с экссудативно-гиперемическим и эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР оказала комплексная терапия, включающая использование композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Достоверная разница ($p < 0,05$) по показателям «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства» в пользу данной категории пациентов относительно больных, применявших традиционное лечение с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР составила 6,7%; 7,5%; 11,3% соответственно. У обследуемых с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР разница составила 17,3%; 20,3% и 20,5% в соответствии с аналогичными исследуемыми показателями. Более выраженные изменения КЖ у пациентов с эрозивно-язвенным поражением, вероятно, обусловлен исходно низкими интегральными и пошкаловыми показателями стоматологических составляющих качества жизни больных и эффективностью проводимого комплексного лечения.

Таким образом, полученные данные показателей качества жизни в ходе комплексного лечения больных с осложнёнными формами КПЛ СОР согласуются с динамикой субъективных симптомов и результатами клиническо-лабораторного исследования, а также подтверждают эффективность использования композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Клинические примеры представлены в приложении №3.

Резюме

Анализ результатов клиничко-лабораторного обследования пациентов с красным плоским лишаем, в схему комплексного лечения которых была включена композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, показал

высокую терапевтическую эффективность данного лекарственного средства. Установлено, что обработка патологических элементов новой композицией увеличивает скорость реэпителизации и сокращения площади изменённой СОР у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ в 1,3 раза; у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ в 1,4 раза. Отмечено, что у пациентов, получавших в комплексной терапии исследуемое лекарственное средство, в более короткие сроки восстанавливался баланс показателей иммунитета в полости рта в сравнении с традиционными методами лечения. В отдаленные сроки установлено пролонгирование периода ремиссии заболевания у данной категории больных, до 19 месяцев у 77,4% больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ, у 65,6% пациентов с эрозивно-язвенной формой, что также согласуется с полученными данными показателей качества жизни.

Кроме того, данные исследования ротовой жидкости общего и биохимического анализа крови пациентов выявили более быструю нормализацию показателей, отражающих интенсивность воспалительного процесса в полости рта и организме в целом, при применении в комплексном лечении новой фармакологической композиции.

Таким образом, результаты проведенного клинико-лабораторного исследования фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля позволяет рекомендовать ее для широкого практического внедрения в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта.

Глава 6

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Красный плоский лишай СОР является актуальной социально значимой стоматологической и общемедицинской проблемой, обоснованной высокой распространенностью заболеваемости, отсутствием тенденции к снижению частоты и тяжести патологии, а также высоким риском злокачественной трансформации [1, 4]. Отсутствие исчерпывающих данных об этиологии и механизме патогенеза красного плоского лишая, многообразие предрасполагающих факторов заболевания определяют отсутствие единого подхода и терапевтической тактики ведения больных КПЛ СОР [56, 72, 74]. Отечественными и зарубежными исследователями отмечается высокая резистентность КПЛ к проводимой терапии, обусловленная тяжелым хроническим течением заболевания, соматической отягощенностью, трудностью выбора рациональных и эффективных схем комплексного лечения [14, 44, 109]. Широкий спектр существующих на сегодняшний день медикаментозных средств и методов терапии позволяет купировать острое течение воспаления, достичь эпителизации патологических очагов, предупредить прогрессирование заболевания [56]. Однако стабилизация процесса зачастую носит длительный и неустойчивый характер, поэтому поиск новых методов ранней диагностики, лечения и профилактики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта является острым медико-социальным вопросом.

Большинством авторов признано использование у больных КПЛ в качестве препаратов первой линии глюкокортикостероидных и иммуномодулирующих лекарственных средств. Однако, учитывая высокую распространённость коморбидной патологии, особенно выраженной у больных с деструктивными формами КПЛ СОР, необходимо принимать во внимание наличие у ряда пациентов абсолютных и относительных противопоказаний к данной терапии и риск развития осложнений в виде атрофии эпителия и угнетения процессов

регенерации при длительном использовании топических глюкокортикостероидных препаратов.

Кроме того, обращает на себя внимание факт, что фармакологические препараты выбора для местного лечения КПЛ СОР представлены лекарственными средствами с низкой силой рекомендации - C и D (Good Practice Points – GPPs) и соответствуют 2+ и 2++ уровням доказательств, что диктует необходимость проведения глубоких многоцентровых клинических исследований данного заболевания [93, 171]. В условиях непрерывного роста антигенной нагрузки наиболее остро встает проблема поиска новых безопасных методов лечения КПЛ СОР и способов минимизации дозирования лекарственных средств при сохранении возможности достижения и поддержания высокой локальной терапевтически эффективной концентрации. Решение данных вопросов позволяет снизить риск лекарственной непереносимости, развития аллергических и дисбиотических изменений, нарушений иммунного статуса, формирования резистентности к фармакотерапии.

Обозначенные проблемы определили цель диссертационного исследования: повышение эффективности комплексного лечения больных красным плоским лишаем СОР путем разработки и обоснованного местного применения новой фармакологической композиции. Задачи научной работы включали оценку соматического и стоматологического статуса пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР; разработку и изучение общего и местного действия новой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в эксперименте на животных; клинико- лабораторный анализ безопасности и терапевтической эффективности новой фармакологической композиции в комплексном лечении больных осложнёнными формами КПЛ СОР; а также изучение её влияния на стоматологические составляющие качества жизни пациентов.

С целью решения вопроса поиска новых лекарственных средств местной терапии в комплексном лечении больных КПЛ СОР в ФГБУН ИОС УрО РАН была разработана и синтезирована новая фармакологическая композиция на

основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, синтезированная методом биомиметической минерализации из раствора глицеролатов кремния и слабокислого водного раствора хитозана. (патент РФ 2255939, МПК А61К 47/30, 2005 год) [41]. Первичная апробация и внедрение нового лекарственного средства требует проведения комплекса токсикологических исследований, в первую очередь, с целью определения наличия возможного повреждающего действия и оценки его безопасности. Кроме того, доклиническое исследование позволяет установить эффективные терапевтические и токсические дозы фармакологического препарата.

Воспроизведение адекватной полноценной экспериментальной модели осложнённой формы КПЛ СОР было затруднено по ряду объективных причин: отсутствие данных об этиологии заболевания, не выявленный окончательно механизм патогенеза патологии, непредсказуемость периодов обострения и ремиссии заболевания, проблема оценки иммунного статуса лабораторного животного. Указанные особенности определили направление доклинического исследования: изучение противовоспалительной и ранозаживляющей активности новой композиции на модели воспалительного процесса СОР у лабораторных животных. На основании литературных данных о доказанной безопасности и эффективности кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, основы изучаемой композиции, и остальных используемых составляющих лекарственного средства, основной целью доклинического исследования являлось определение свойств и влияния сочетанного применения компонентов композиции в открытой биологической системе.

В соответствии с требованиями по проведению доклинических исследований лекарственных средств изучение местного действия новой композиции осуществляли на 4 группах лабораторных животных. В экспериментальном исследовании оценивали противовоспалительную и ранозаживляющую активность композиции кремнийхитозансодержащей глицерогидрогель на модели воспалительного процесса СОР. Анализ результатов проведенного экспериментального исследования установил: фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля является малотоксичной и

относится к группе малоопасных веществ (IV тип класса опасности, малоопасные вещества. ГОСТ 12.1.007-76). Оценка данных экспериментальных клинико-лабораторных и гистологического исследований выявила более выраженное купирование воспалительного процесса и сокращение сроков эпителизации патологического очага слизистой оболочки рта в сравнении с лекарственным средством аналогичной фармакологической группы в 1,7 раза; а также доказала высокую терапевтическую эффективность новой фармакологической композиции. Полученные результаты работы обосновали возможность проведения дальнейшего клинического исследования новой композиции у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР.

Перед началом исследовательской работы все пациенты проходили обследование и консультирование врачей-интернистов (терапевт, дерматовенеролог, кардиолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, гинеколог, невропатолог, инфекционист) для исключения декомпенсированной соматической патологии, снижения рисков и увеличения прогноза комплексного лечения. В связи с высокой регистрацией частоты рецидивов и осложнённого течения заболевания общая терапия назначалась врачом дерматовенерологом. Оценка соматического статуса определила необходимость привлечения смежных специалистов с целью совместного ведения и выбора тактики лечения больных осложнёнными формами КПЛ СОР. Анализ стоматологического профиля установил наличие показаний к комплексному стоматологическому лечению пациентов, включающего санацию очагов хронической инфекции- лечение кариозных изменений твердых тканей, обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта, пародонтологическое лечение, рациональное протезирование и подбор материалов, а также диспансерное наблюдение.

В соответствии с требованиями доказательной медицины, при проведении клинического исследования терапевтической эффективности кремнийхитозансодержащей композиции у больных КПЛ СОР оценивали результаты сравнительного анализа с пациентами, получавшими традиционное лечение. Отсутствие эффекта полученной терапии у пациентов, использовавших в

новую фармакологическую композицию, не зарегистрировано ни у одного из обследуемых, напротив, среди больных, получавших традиционную терапию, у 5 (7,94%) пациентов сохранялась интенсивность проявления признаков воспаления, отсутствовала тенденция сокращения площади поражения КПЛ СОР.

Результаты комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР выявили у 27 больных (84,39%), применявших в терапии композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, ремиссию, что в 1,6 раза выше аналогичного показателя в группе пациентов, получавших традиционное лечение, среди которых лишь у 17 (53,12%) обследуемых зарегистрирован данный исход. Исход в виде значительного улучшения в результате комплексного лечения выявлен у 10 (29,41%) больных, применявших композицию, в сравнении с 6 (22,58%) пациентами после традиционного лечения.

Обобщая полученные данные изменения частоты рецидивирования КПЛ СОР под влиянием полученной терапии у больных с осложнёнными формами заболевания спустя 3, 6, 12 и 18 месяцев после комплексного лечения, установлено пролонгирование ремиссии в отдалённые сроки наблюдения во 2 и 4 исследуемых группах, более выраженные изменения, сопровождающиеся более длительной ремиссией, зафиксированы у пациентов с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР, применявших в комплексном лечении композицию на основе кремния и хитозана.

Результаты исследования ротовой жидкости определили исходно значимые нарушения со стороны факторов иммунитета полости рта у пациентов с осложненными формами КПЛ СОР. Статистически значимая разница в содержании секреторного иммуноглобулина А в группах больных, получавших различную терапию, предположительно, свидетельствуют о более выраженном купировании острого воспалительного процесса, относительно более высокой скорости структурного и функционального восстановления эпителиоцитов СОР и возможностью синтеза секреторного компонента sIgA у пациентов, применявших фармакологическую композицию на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

Результаты проведённого сравнительного анализа результатов полученной терапии демонстрируют восстановление цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР и определяют снижение концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-4, а также нормализацию коэффициентов соотношения провоспалительных и противовоспалительного цитокинов; что соответствует снижению активности воспалительного процесса в тканях СОР и согласуется с изменениями клинической картины в полости рта.

При сравнительном анализе коэффициента сбалансированности факторов иммунитета полости рта у обследуемых с КПЛ СОР обеих форм в результате проведённого комплексного лечения отмечено снижение значений относительно исходных величин: у больных с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР после традиционного лечения - в 1,5 раза, у пациентов, получавших терапию новой композицией- в 2,4 раза; у больных с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР коэффициента сбалансированности сократился после традиционного лечения в 1,7 раза и после применения новой композиции в 2,8 раза. Необходимо отметить, несмотря на положительную динамику, значения коэффициента сбалансированности факторов иммунитета полости рта у больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР, применявших традиционное лечение, оценивались как неблагоприятные, в то же время у пациентов, использовавших в комплексном лечении новую композицию, коэффициент сбалансированности соответствовал удовлетворительному состоянию мукозального иммунитета, у больных с эрозивно-язвенной формой соотносился с верхней границей нормы. Результаты оценки коэффициента сбалансированности показателей иммунитета в полости рта демонстрируют положительную тенденцию во всех исследуемых группах, однако у пациентов, получавших в комплексном лечении новое лекарственное средство, демонстрируют более выраженные изменения, характеризующие восстановление баланса факторов специфической и неспецифической защиты полости рта

Применение валидного специфического опросника качества жизни по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU

позволило определить влияние комплексного лечения у пациентов с осложнёнными формами КПЛ СОР на состояние стоматологических составляющих качества жизни пациентов. Установлено, что основной «вклад» в восстановление уровня КЖ внесли показатели физического здоровья, определяемые показателями «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства», менее значимое влияние терапии оказано на восстановление КЖ по показателям психологического здоровья: «Психологический дискомфорт» и «Психические расстройства»; наименее выраженные изменения зарегистрированы по показателям «Социальный дискомфорт» и «Ущерб». Наибольшее влияние на улучшение качества жизни у больных с экссудативно-гиперемическим и эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР оказала комплексная терапия, включающая использование композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Достоверная разница по показателям «Физический дискомфорт», «Ограничение функций», «Физические расстройства» в пользу данной категории пациентов относительно больных, применявших традиционное лечение с экссудативно-гиперемической формой КПЛ СОР составила 6,7%; 7,5%; 11,3% соответственно. У обследуемых с эрозивно-язвенным поражением КПЛ СОР разница составила 17,3%; 20,3% и 20,5% в соответствии с аналогичными исследуемыми показателями. Более выраженные изменения КЖ у пациентов с эрозивно-язвенным поражением, вероятно, обусловлен исходно низкими интегральными и пошкаловыми показателями стоматологических составляющих качества жизни больных и эффективностью проводимого комплексного лечения.

Таким образом, полученные данные сравнительного анализа показателей качества жизни по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU согласуются с динамикой субъективных симптомов пациентов и результатами клинико-лабораторных исследований, полученными в ходе комплексного лечения больных и подтверждают высокую эффективность использования новой отечественной фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена полисистемность сопутствующей соматической патологии у больных КПЛ: для эрозивно-язвенной формы характерна ассоциация с 3-4 соматическими заболеваниями с преобладанием болезней желудочно-кишечного тракта, для экссудативно-гиперемической формы характерно наличие 1-2 фоновых заболеваний с доминированием патологии эндокринной системы. Стоматологический статус пациентов с КПЛ отличался высокой интенсивностью кариеса зубов (КПУ(з) ЭГФ=11,13±0,92; ЭЯФ=13,25±0,79), неудовлетворительным уровнем индивидуальной гигиены полости рта (ОНИ-S ЭГФ=1,7±0,05; ЭЯФ=2,4±0,09), воспалением тканей пародонта (РМА ЭГФ=33,5±2,01%; ЭЯФ=56,2±2,17%).
2. Разработана новая отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля для местного применения в комплексной терапии пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами КПЛ СОР.
3. В эксперименте на лабораторных группах животных доказано отсутствие общей токсичности, безопасность, местное противовоспалительное и ранозаживляющее действие фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля (ГОСТ-12.1.007-76, IV класс опасности, малотоксичные вещества).
4. Применение фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля повышает эффективность комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами КПЛ СОР в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения:
 - увеличивает скорость сокращения площади изменённой СОР у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ в 1,4 раза; у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ в 1,3 раза;

- нормализует баланс показателей иммунитета полости рта у больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ в 2,4 раза; у больных с эрозивно-язвенной формой - в 2,7 раза;
- увеличивает продолжительность периода ремиссии до 18 месяцев у 48,8% больных экссудативно-гиперемической формой КПЛ, у 46,9% больных с эрозивно-язвенной формой.

5. Применение фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля повышает качество жизни больных экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР: улучшает стоматологические показатели качества жизни больных с экссудативно-гиперемической в 4,2 раза; с эрозивно-язвенной формой – в 3,4 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное обследование и лечение пациентов с КПЛ СОР рекомендуется проводить совместно с врачами смежных специальностей (дерматолог, инфекционист, клинический иммунолог, невролог, гастроэнтеролог, эндокринолог и др.).

2. В комплексном лечении больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР в качестве местного противовоспалительного средства целесообразно применение новой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля путем нанесения тонким слоем на патологически изменённую СОР при экссудативно-гиперемической форме КПЛ 3 раза в сутки с интервалом 8 часов в течение 14 дней, при эрозивно-язвенной форме- 3 раза в сутки с интервалом 8 часов в течение 21 дня с ограничением приема пищи в течение 30 минут после нанесения композиции.

3. Динамическое наблюдение пациентов с КПЛ СОР целесообразно проводить путем осмотра СОР, люминисцентной диагностики, фотодокументирования с кратностью 1 раз в 4 месяца больных с экссудативно-гиперемической формой, 1 раз в 3 месяца у больных с эрозивно-язвенной формой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС - глюкокортикостероид

ИФН γ - γ -интерферон

Ксб - коэффициент сбалансированности факторов иммунитета полости рта

КЖ - качество жизни

КПЛ - красный плоский лишай

КПУ - индекс интенсивности кариеса зубов

ПД - психологический дискомфорт

ПИ - пародонтальный индекс

ПР - психологические расстройства

РЖ – ротовая жидкость

СД - социальная дезадаптация

СОР - слизистая оболочка рта

ТК - топографический код

У - ущерб

ФД - физический дискомфорт

ФНО α - фактор некроза опухоли - α

ФР - физические расстройства

ЭГФ - экссудативно-гиперемическая форма

ЭЯФ - эрозивно-язвенная форма

IgA - иммуноглобулин А

sIgA - секреторный иммуноглобулин А

IgG - иммуноглобулин G

IgM - иммуноглобулин M

ИЛ-1 β - интерлейкин-1 β

ИЛ-4 - интерлейкин-4

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ОНIP - The Oral Health Impact Profile

OHIS - Oral Hygiene Index (Simplified)

РМА - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмалова, Г. М. Роль генов цитокинов в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки рта/ Г. М. Акмалова, С. В. Чуйкин, Г. И. Ронь [и др.] // Цитокины и воспаление - 2015. - № 4. - С. 31-33.
2. Антонов, С. Ф. Морфологические особенности процессов регенерации ран при лечении коллаген- хитозановыми и желатин- хитозановыми губками / С. Ф. Антонов, Б. А. Парамонов, Б. А. Никонов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2012. - №2. -С. 59-62.
3. Белева, Н. С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2010. - 24с.
4. Боровский, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ: научное издание / под ред. Е. В. Боровского, А. Л. Машкиллейсона. - М.: МЕДпресс, 2001. - 320с.
5. Булкина, Н. В. Опыт применения солей хитозана в комплексной терапии генерализованного пародонтита / Н. В. Булкина, П. В. Иванов, А. П. Ведяева [и др.] // Фарматека. – 2015. – №. 2. – С. 43-47.
6. Бутов, Ю. С., Васенова В. Ю., Молочков В. А. Лихены. Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю. К.Скрипкина. Ю. С.Бутова, О. Л. Иванова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 725с.
7. Васильева, Е. С. Обоснование клинической эффективности моносодовой соли изолейцил-глутамил-триптофана у больных красным плоским лишаем: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.10. - Москва, 2016. - 27с.
8. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: Монография. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 208с.
9. Ведяева, А. П. Эффективность применения биорезорбируемой коллагеновой мембраны в комбинации с хитозаном для восстановления костной ткани (экспериментальное исследование) / А. П. Ведяева, П. В. Иванов, Н. В.

- Булкина [и др.] // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2015. - №3 (35). - С.50-61.
10. Воронков, М. Г. Кремний в живой природе / М. Г. Воронков, И. Г. Кузнецов. -Новосибирск: Наука, 1984. - 157с.
11. Ганковская, Л. В. Факторы врожденного иммунитета в патогенезе красного плоского лишая / Л. В. Ганковская, А. А. Шахнович, О. А. Ганковская [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2012. - № 1. - С. 71-74.
12. Гилева, О. С. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О. С. Гилева, Т. В. Либик, Е. В. Халилаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. - № 3 . - С. 6-11.
13. 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.
14. Гилева, О. С. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU / О. С. Гилева, Е. В. Халилаева, Т. В. Либик [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 8. - С. 104-109.
15. Глазкова, Ю. П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. - М., 2013. - 22с.
16. Глебова, Л. И. Современные терапевтические подходы к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта / Л. И. Глебова // Стоматолог-практик. - 2012. - №3. - С.48-49.
17. Гожая, Л. Д. Микроэлементы биологических сред при красном плоском лишае, осложненном гальванозом / Л. Д. Гожая, Г. Ф. Мамедова, В. Н. Дымкова, Т. Г. Исакова // Стоматология для всех. - 2013. - № 3. - С. 74-76.
18. Делекторская, В. В. Изучение морфологических изменений слизистой оболочки полости рта при эрозивно-язвенной форме красного лишая под

- действием коллагенсодержащего препарата «эмалан» / В. В. Делекторская, О. А. Георгиева, Т. Л. Осипова // Аспирант и соискатель. - 2013. - № 2. - С. 72-75.
19. Довжанский, С. И. Красный плоский лишай / С. И. Довжанский, Н. А. Слесаренко, С. Р. Утц. - Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2013. – 247 с.;
20. Елинсон, В. М. Стойкость к биодеструкции нанокompозитных материалов на основе хитозана / В. М. Елинсон, Р. А. Нежметдинова, С. Б. Нестеров [и др.] // Наноинженерия. – 2013. - № 1. - С. 37-39.
21. Епимахова, Е. Г. Особенности иммунометаболических нарушений в ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.14. - Новосибирск, 2005. - 19с.
22. Епимахова, Е. Г. Анализ содержания эссенциальных микроэлементов в ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Е. Г. Епимахова, А. Р. Антонов, П. А. Железный // ВНМТ. - 2005. - №2. - С. 76-77.
23. Епишова, А. А. Клиника, диагностика, лечение больных красным плоским / А.А. Епишова // Стоматология Большого Урала. - 2011. - С. 75-78.
24. Ерина, А. Ю. Применение полупроводникового лазера больным с красным плоским лишаем / А. Ю. Ерина, М. С. Романов, Ю. А. Кобзева [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2016. - Т. 5. - №. 11. – С. 1278-1279.
25. Загородний, А. С. Структурная реорганизация и пролиферативная активность эпителия слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02. - Новосибирск, 2013. – 26с.
26. Загородняя, Е. Б. Оценка клинической эффективности местной терапии у больных с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями слизистой полости рта / Е. Б. Загородняя, Г. И. Оскольский, А. Я. Башаров,

- А. В. Щеглов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №1. - С. 84-86.
27. Зубарева, А. А. Хитозан - перспективный полимер для создания систем доставки лекарств нового поколения / А. А. Зубарева, А. А. Савина, Т. С. Щербинина [и др.] // Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии: Сборник тезисов XXVII зимней молодежной научной школы г.Москва 09.02.2015. – М., изд-во ФГБУ науки ин-та биоорг. хим. им. ак. М. М. Шемякина, Ю. А. Овчинникова РАН, 2015. – С. 20-21.
28. Зудина, И. В. Противовоспалительный эффект аскорбата хитозана в комплексной терапии заболеваний пародонта / И. В. Зудина, Н. В. Булкина, П. В. Иванов [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2013. - №2. - С. 16-19.
29. Иванов, П. В. Патогенетическое обоснование и внедрение в практику новых регенеративных методов лечения пародонтита: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14. - Саратов, 2013. - 210с.
30. Казанбаев, Р. Т. Применение фотофореза соединений хитозана в эксперименте на модели контактного аллергического дерматита / Р. Т. Казанбаев, В. И. Прохоренков, Т. А. Яковлева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - №2 (86). - С. 27-29.
31. Казмирчук, В. Е. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. - 2-е изд. - К.: ВСИ Медицина, 2012. - 520с.
32. Калининич, О. В. Экспериментальное обоснование применения геля на основе ацетата хитозана для лечения ожогов / О. В. Калининич [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. - 2012. - № 4. - С. 35-46.
33. Караков, К. Г. Оптимизация комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян // Стоматолог-практик. - 2012. - № 1.- С. 35-37.

34. Караулов А. В. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая / А. А. Караулов, А. В. Кильдюшевский, Ю. В. Молочкова // Иммунопатология, аллергол., инфектол. – 2014. – С. 66-73.
35. Коленко, Ю. Г. Обоснование применения иммуномодуляторов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости / Ю. Г. Коленко // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2013. - №. 23. - С.85-91.
36. Колосова, Е. Ю. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у лиц, страдающих сахарным диабетом / Е. Ю. Колосова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. - 2015. - №. 24 (1). - С. 534-539.
37. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: Монография. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 242с.
38. Кукушкин, В. Л. Эпидемиологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта / В. Л. Кукушкин, Е. Н. Соколова, Е. А. Кукушкина // Забайкальский медицинский вестник. - 2013. - № 1. - С. 156-159.
39. Куликов, С. Н. Антибактериальная активность хитозана в отношении энтеробактерий и стафилококков, выделенных у пациентов с дисбактериозом кишечника / С. Н. Куликов, Ю. А. Тюрин, Р. З. Хайруллин // Казанский медицинский журнал. - 2010. - №5. - С. 656-660.
40. Кулиг, Е. И. Транспортные характеристики полимерных систем на основе хитозана и лекарственных веществ / Е. И. Кулиш, А. С. Шуршина, С. В. Колесов // Вестник Башкирск. ун-та. - 2014. - №1. - С. 34-39.
41. Ларченко, Е. Ю. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана / Е. Ю. Ларченко, Т. Г. Хонина, Е. В. Шадрина [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2014. - № 5. - С. 1225-1231.
42. Ларченко, Е. Ю. Новые гибридные кремнийхитозансодержащие гидрогели, обладающие гемостатической активностью / Е. Ю. Ларченко, Е. В. Шадрина,

- Т. Г. Хонина [и др.] // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов науч.-практ. конф. г. Екатеринбург, 2014. - С. 103-109.
43. Леонтьева, Е. С. Хроническое воспаление как фактор, провоцирующий малигнизацию очагов красного плоского лишая / Е. С. Леонтьева // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – С. 95-96.
44. Леонтьева, Е. С. Стоматологические проявления красного плоского лишая и прогностическая значимость факторов, влияющих на его течение: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.14. - Казань, 2014. - 23с.
45. Летаева, О. В. Клинико-патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии: автореф. ...дис. канд. мед. наук: 14.01.10. - Екатеринбург, 2012. - 27с.
46. Либик, Т. В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. - Пермь, 2010. – 24с.
47. Лукиных, Л. М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно- язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова // Стоматология. - 2013. - Т. 92. - № 6. - С. 26-28.
48. Майгуров, А. А. Применение хитозана в лечении воспалительных заболеваний ротовой полости / А. А. Майгуров, А. С. Солнцев, И. Н. Большаков [и др.] // Труды всероссийской научно-практической конференции Сибирский стоматологический форум. - Красноярск. - 2011. - С. 90-93.
- 49.Македонова, Ю. А. Эффективность стоматологического лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта / Ю. А. Майгуров, Ю. М. Федотова, И. В. Фирсова, С. В. Поройский // Пародонтология. - 2016. - Т. 21. - № 2. - С. 61-64.
- 50.Максимов, И. В. Биологическая активность хитина и сферы его применения / И. В. Максимов // Известия уфимского науч. центра РАН. - 2013. - № 2. - С. 38-61.

51. Машкиллейсон, А. Л. Красный плоский лишай. В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. - М., - 1984. - С.190-204.
52. Мирсаев, Т. Д. Новое адгезивное средство на основе кремния и титана для улучшения процесса адаптации при полном съемном протезировании / Т. Д. Мирсаев, С. Е. Жолудев, Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Е. В. Шадрин // Проблемы стоматологии. - 2008.- №4. – С. 33-35.
53. Мирсаев, Т. Д. Перспективы и возможности применения нового кремнийсодержащего средства для фиксации съемных зубных протезов / Т. Д. Мирсаев, С. Е. Жолудев, Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Е. В. Шадрин // Уральский медицинский журнал. - 2008. - №10. - С. 120-122.
54. Михальченко, В. Ф. Анализ заболеваний слизистой оболочки полости рта в Волгоградской области / В. Ф. Михальченко, А. В. Михальченко, А. А. Боденкова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №. 2. - С. 40.
55. Молочкова, Ю. В. Ингибиторы кальциневрина и медиаторов воспаления в топической терапии эрозивного красного плоского лишая полости рта / Ю. В. Молочкова // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - Т. 13. - № 1. - С. 63-67.
56. Молочкова, Ю. В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы: Монография. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 193с.
57. Мухамеджанова Л. Р. Красный плоский лишай и генерализованный пародонтит: *circulus vitiosus* или сочетанная патология? / Л. Р. Мухамеджанова, Е. С. Леонтьева, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. - 2012. - № 2 (8). - С. 131-134.
58. Никитенко, П. В. Хитозан - полимер будущего / П. В. Никитенко, Л. А. Хрустицкая // Наука и инновация. 2013. № 9 (127). С. 14-17.
59. Осиков, М. В. Трансдермальные гидроколлоидные покрытия—перспективное направление локальной иммунокоррекции при термической травме / М.В. Осиков [и др.] //Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10- 8. - С. 1632-1639.

60. Оскольский, Г. И. Оценка состояния провоспалительных цитокинов ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта в динамике лечения иммуномодулятором "Неовир" / Г. И. Оскольский, Е. Б. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 62-64.
61. Оскольский, Г. И. Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г. И. Оскольский, Е. Б. Загородняя, Л. М. Непомнящих // Якутский медицинский журнал. - 2012. - №4. - С. 23-26.
62. Панкратов, В. Г. Красный плоский лишай: вопросы эпидемиологии и клинико- морфологической диагностики / В. Г. Панкратов, Д. С. Горбацевич // ARS medica. Искусство медицины: дерматовенерология. - 2012. - № 12. - С. 96-102.
63. Переверзев, А. Д. Адьювантные свойства производных хитозана на модели инактивированных гриппозных вакцин / А. Д. Переверзев [и др.] // Материалы конф. молодых ученых: Москва, НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова РАМН, 2008-2013. – МЦНИП, 2013. – С. 208.
64. Питерская, Н. В. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением лазеротерапии в сочетании с препаратом «Холисал-гель» / Н. В. Питерская, Л. И. Рукавишникова, Т. Н. Радышевская, Н. Ф. Алешина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 2 (46). - С. 118-120.
65. Погорелов, М. В. Материалы для лечения дефектов кожи: перспективы использования производных хитозана (обзор литературы) / М. В. Погорелов, В. В. Корниенко, Ю. А. Ткаченко, А. Н. Олешко // Journal of Clinical and Experimental Medical Research. - 2013. - vol. 1, № 3. - С. 275-284.
66. Позднякова, А. А. Особенности клинической симптомалогии заболеваний слизистой оболочки полости рта и влияние ксеростомического симптома на стоматологические показатели качества жизни / А. А. Позднякова, О. С.

- Гилева, Т. В. Либик, Л. Я. Сатюкова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 2. - С. 77.
67. Рабинович, О. Ф. Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, Е. С. Абрамова // Стоматология. - 2012. - №3. - С. 35-37.
68. Рабинович, О. Ф. Оценка мукозального иммунитета у больных с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после комплексного лечения / О. Ф. Рабинович, А. Д. Островский, Е. С. Абрамова // Иммунология. - 2013. - №8. - С. 91-94.
69. Решетникова, Е. М. Фототерапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / Е. М. Решетникова, С. Р. Утц, Н. А. Слесаренко // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9. - № 3. - С. 530-533.
70. Ронь, Г. И. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с три-амциналоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова // Стоматология. - 2015. - №2. - С. 13-16.
71. Ронь, Г. И. Повышение эффективности местного лечения при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / Г. И. Ронь, Г. М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95. - № 3. - С. 338-340.
72. 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.
73. Рослякова, О. В. Клинико-лабораторное обоснование использования анксиолитиков в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. - М., 2010. - 25с.
74. Рубинс, А. Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой [и др.]. - Москва: Изд-во Панфилова, 2011. - 347с.
75. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944с.

76. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. - Москва: Медицина, 2005. – 832с.
77. Светлакова, Е. Н. Эффективность применения новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля после лазерной обработки пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом // Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, Т. Н. Стати // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 3. - С. 30-32.
78. Седова, Л. А. Роль антиоксидантной терапии при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореферат дис. ... кандидата мед. наук: 14.01.10. - Москва, 2013. - 25с.
79. Силин, Д. С. Клинико-лабораторная оценка эффективности гепона в комплексной терапии больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки полости рта / Д. С. Силин, А. И. Конопля, С. М. Яцун [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2011. - Т. 15, № 16. - С. 65-71.
80. Силин, Д. С. Дифференцированный подход к рациональной фармакотерапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с учетом клинической формы поражения / Д. С. Силин, А. И. Конопля // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2011. - № 4. – С. 155-160.
81. Синтез и биологическая активность кремнийтитанорганических глицерогидрогелей / Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 2. – С.26–32.
82. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 888с.
83. Тимошин, С. С. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае / С. С. Тимошин, М. Ю. Флейшман, Е. Б. Загородняя

- [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 154, № 8. - С. 252-256.
84. Тиунова, Н. В. Эффективность дерината в комплексном лечении эрозивно-язвенной и буллезной форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Н. В. Тиунова // БМИК. - 2013. - № 3. - С. 600.
85. Тиунова, Н. В. Обоснование применения безмономерных пластмасс Акри Фри при протезировании больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с частичной и полной потерей зубов / Н.В. Тиунова, И.А. Левин // БМИК. - 2014. - №8. - С. 986.
86. Тихонова, Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.11. 14.00.16. - М. 2012. – 23с.
87. Токмакова, С. И. Коррекция местного иммунитета у пациентов с воспалительно- деструктивными заболеваниями полости рта / С. И. Токмакова, Ю. В. Луницына // Проблемы стоматологии. - 2013. - № 4. - С. 27-30.
88. Трезубов, В. Н. Клиническая стоматология [Текст]: учебник для вузов / В. Н. Трезубов, С. Д. Арутюнов, Л. М. Мишнев и др.– Москва Практическая медицина: 2015. – 788с.
89. Тумшевиц, О. Н. Оценка влияния хитозансодержащих комплексов на состояние микроциркуляторного русла при инсулинозависимом сахарном диабете / О. Н. Тумшевиц, В. В. Алямовский, В. О. Тумшевиц // Сибирский стоматологический форум: сб. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2009. – С. 295-297.
90. Тумшевиц, О. Н. Изменение микроциркуляции в пародонте больных сахарным диабетом I типа при местном применении хитозан- альгинат-гидроксиапатитной композиции / О. Н. Тумшевич, В. О. Ящук, С. Л. Бакшеева // В мире научных открытий. - 2014. - № 4 (52). - С. 530-544.

91. Уметалиева, А. Б. Архитектоника кожи при термических ожогах на фоне применения хитозана и гиалуроновой кислоты / А. Б. Уметалиева, П. А. Елясин // Медицина и образование в Сибири. - 2013. - № 6. - С. 61.
92. Ушаков, Р. В. Доклиническое изучение стоматологической пленки с комбинированным антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием / Р. В. Ушаков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 135. – №. 4. – С. 30-33.
93. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем [Электронный ресурс] / под ред. О.Ю. Олисовой, В. В. Чикина, А. А. Минеевой, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. - Режим доступа: URL: http://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi.doc (Дата обращения: 10.06.2016).
94. Федосов, П. А. Хитозан как полимер будущего и перспективы его применения в медицине / П. А. Федосов // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. - 2014. - №4. – С. 11.
95. Ханова, С. А. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения / А. С. Ханова, С. В. Сирак, В. В. Чеботарев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 197-202.
96. Ханова, С. А. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (практические рекомендации) / С. А. Ханова, С. В. Сирак, И. А. Копылова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №3. - С.177.
97. Хитозан / под ред. К. Г. Скрябина, С. Н. Михайлова, В. П. Варламова. - М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. - 591с.
98. Хонина, Т. Г. Фармакологически активные полиолаты кремния и титана и гидрогели на их основе: синтез, свойства, применение: дис. ...д-ра. хим. наук. – Казань. - 2012. - 303с.
99. Хонина, Т. Г. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т. Г. Хонина, О. Н.

- Чупахин, Л. П. Ларионов [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. - 2008. - № 11. - С. 5-9.
100. Цветкова, А. А. Сравнительное изучение показателей цитокинов ротовой жидкости у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта // Сб. трудов XXX итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ. – Москва. – 2008. – С. 362-363.
101. Чернышева, Н. Д. Клинический опыт лечения инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта с использованием препарата на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / Н. Д. Чернышева, Г. И. Ронь, Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин // Уральский медицинский журнал. – 2008. - № 10. – С.59–60.
102. Чуйкин, С. В. Оценка клинической эффективности новой фармакологической композиции для лечения красного плоского лишая ассоциированного с *Helicobacter pylori*- инфекцией / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Т. Г. Хонина // Российская стоматология. - 2014. - Т.7. - № 4. - С. 60-63.
103. Чуйкин, С. В. Аспекты использования кортикостероидов при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1-5. - С. 1052-1054.
104. Чуйкин, С. В. Изменение иммунологических показателей вирусной инфекции у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Проблемы стоматологии. – 2015. - Т. 11, № 5-6. – С. 18.
105. Чуйкин, С. В. Лекарственные композиции на основе тизоля для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Стоматолог-практик. - 2015. - № 2. - С.48-49.
106. Чуйкин, С. В. Роль ортопедической коррекции зубного ряда в комплексном лечении пациентов с красным плоским лишаем слизистой

- оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Н. Д. Чернышева // Уральский медицинский журнал. -2014. - № 5. - С.78-81.
107. Чуйкин, С. В. Оценка клинической эффективности фармакологической композиции на основе кремнийцинкорганического глицерогидрогеля в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Г. И. Ронь [и др.] // Институт стоматологии. - 2016. - № 1 (70). - С. 60-63.
108. Шадрина, Е. В. Исследование процесса образования и фармакологической активности кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей, полученных методом биомиметической минерализации / Е. В. Шадрина, О. Н. Малинкина, Т. Г. Хонина Т.Г. [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. - № 7. - С. 1633-1639.
109. Шакирова, А. В. Изменение клинических и лабораторных показателей у пациентов с осложненными формами плоского лишая полости рта, получавших в объеме комплексного лечения антиоксиданты / А. В. Шакирова, Т. Л. Рединова // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - №3. - С.492.
110. Шахнович, А. А. Фототехнологии в лечении больных красным плоским лишаем / А. А. Шахнович, Л. С. Круглова, К. Ю. Федотова [и др.] // Физиотерапевт. – 2015. – № 2. – С. 24-31.
111. Шомина, С. А. Применение хитозана в лечении острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук. - Тверь. - 2002. – 195с.
112. Штанько, И. Н. Новые иммуностропные средства для местного применения на основе кремний- и цинксодержащих глицерогидрогелей / И. Н. Штанько, Т. Г. Хонина, Р. Р. Сахаутдинова [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2014. - Том 13. - №1. С. 133-134.
113. Abdel-Haq, A. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with lichen planus and oral lichen planus / A. Abdel-Haq, B.

- Kusnierz-Cabala, D. Darczuk [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2014. – Vol. 43, №. 10. – P. 734-739.
114. Agha-Hosseini, F. Comparison of Oral Lichen Planus and Systemic Lupus Erythematosus in Interleukins Level / F. Agha-Hosseini, M.S. Moosavi DDS, M. Hajifaraj Tabrizi // *Arch Iran Med*. - 2015. - 18(10). - P. 703 – 712.
115. Ali Taghavi, Z. Evaluation of relationship between salivary cortisol levels and stress intensity in oral lichen planus patients / Z. Ali Taghavi, M.Masoumeh, D. Hossein // *Der Pharmacia Lettre*. – 2014. - Vol.6 (6) - P. 459-461.
116. Alrashdan, M. S. Oral lichen planus: a literature review and update / M. S. Alrashdan, N. Cirillo, M. McCullough // *Arch Dermatol Res*. – 2016. – Vol. 308, №. 8. – P. 539-51.
117. Aminzadeh, A A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions / A. Aminzadeh, G. Jahanshahi, M. Ahmadi // *Dent Res J*. – 2013. - Vol. 10. - P. 168.
118. Arduino, P.G. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study / P.G. Arduino, M. Carbone, F. Della Ferrera [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. - 2014. - Vol. 28. - P. 475–482.
119. Bano, S. Salivary biomarkers for oral squamous cell carcinoma: An overview / S. Bano, M.P. David, A.P. Indira // *IJSS Case Reports & Reviews* - 2015. - Vol. 1, №8. - P. 39-45.
120. Bohra, A. Lichen Planus-A Mucocutaneous Pigmentary Disorder-Review / A. Bohra, S. Bhateja, S. Satoskar // *Pigmentary Disorders*. - 2015. - Vol. 2. - P. 209.
121. Brailo, V. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer / V. Brailo, V. Vucicevic-Boras, J. Lukac [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. - 2012. - Vol. 17. - P. 10–15.

122. Burn, M. A. Last 10 years A retrospective of our clinic followed in cases of lichen planus evaluation / M.A. Burn, C. Aliğaoğlu, H. Turan [et al.] // *Journal of Medical Research*. - 2012. - Vol. 10. - P. 6-11.
123. Byakodi, R. Oral cancer in India: An epidemiologic and clinical review / R. Byakodi, S. Byakodi, S. Hiremath [et al.] // *J Community Health*. - 2012. - Vol. 37. - P. 316-319.
124. Byrne, M. L. Acute phase protein and cytokine levels in serum and saliva: A comparison of detectable levels and correlations in a depressed and healthy adolescent sample / M.L. Byrne, N.M. O'Brien-Simpson [et al.] // *Brain Behav Immun*. - 2013. - Vol. 34. - P. 164-715.
125. Casettari, L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs / L. Casettari, L. Illum // *Journal of Controlled Release*. - 2014. - Vol. 190. - P. 189-200.
126. Chaman, G. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / G. Chamani, M. Rad, M. Zarei // *Int J Dermatol*. - 2015. - Vol. 54. - P. 996–1004.
127. Chauhan, I. Association of cytokine gene polymorphisms with oral lichen planus in Malayalam-speaking ethnicity from South India (Kerala) / I. Chauhan, V.T. Beena, L. Srinivas [et al.] // *Interferon Cytokine*. - 2013. - Vol. 33. - P. 420-427.
128. Cheng, Y. S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology / Y. S. Cheng // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2016. – Vol. 122, №. 3. – P. 332-354.
129. Cheng, Y. S. Salivary Interleukin-6 and -8 in patients with oral cancer and patients with chronic oral inflammatory diseases / Y.S. Cheng, L. Jordan, L.M. Gorugantula [et al.] // *J Periodontal*. – 2014. – Vol. 85. – P. 56-65.
130. Cheng, Y. S. Levels of potential oral cancer salivary mRNA biomarkers in oral cancer patients in remission and oral lichen planus patients / Y.S. Cheng, L. Jordan, T. Rees // *Clin Oral Investig*. – 2014. – Vol. 18. – P. 985–993.

131. Cheng, Y.S. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection / Y.S. Cheng, T. Rees, J. Wright // *Clin Transl Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 3.
132. Chitosan-based systems for biopharmaceuticals: delivery, targeting, and polymer therapeutics / B. Sarmiento, J. das Neves. – Stuttgart: Thieme, 2012. – 543p.
133. Chitturi, R.T. Oral Lichen Planus: A Review of Etiopathogenesis, Clinical, Histological and Treatment Aspects // R. T. Chitturi, A. S. Devy // *Interdiscipl Med Dent Sci.* – 2014. – Vol. 2. – P. 142.
134. Coussens, L. M. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet / L.M. Coussens, L. Zitvogel, A. K. Palucka // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 286–291.
135. Cuevas-Córdoba, B. Saliva: a fluid of study for OMICS / B. Cuevas-Córdoba., J. Santiago-Garcia // *Omics: a journal of integrative biology* – 2014. – Vol. 18. – P. 87–97.
136. Clinical Correlation of Oral Candidosis and Oral Lichen Planus / J. P. De Carli. // *Oral Candidosis.* – Springer Berlin Heidelberg, 2015. – P. 75-82.
137. Dionne, K. R. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory / K. R. Dionne // *International journal of cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 503-515.
138. Dvorak G. Gender aspects in oral health-related quality of life of oral lichen planus patients / G. Dvorak // *international journal of stomatology & occlusion medicine.* – 2015. – Vol. 8. – P. 33-40.
139. Elashoff, D. Prevalidation of salivary biomarkers for oral cancer detection / D. Elashoff, H. Zhou, J. Reiss [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 664–672.
140. Fädler, A. Effect of personality traits on the oral health-related quality of life in patients with oral mucosal disease / A. Fädler // *Clinical oral investigations.* – 2015. – Vol. 19. – P. 1245-1250.

141. Firth, F. A. Regulation of immune cells in oral lichen planus / F. A. Firth // Archives of dermatological research. – 2015. – Vol. 307. – P. 333-339.
142. Fitzpatrick, S. G. / The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systematic review / S. G. Fitzpatrick, S. A. Hirsch, S. C. Gordon // J Am Dent Assoc. – 2014. – Vol. 145. – P. 45-56.
143. Garber, J. R. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22. – P. 1200-1235.
144. García-García, V. New perspectives on the dynamic behaviour of oral lichen planus / V. García-García, A. Bascones Martínez, C. P. Martinelli-Klây [et al.] // Eur J Dermatol. – 2012. – Vol. 22. – P. 172-177.
145. Ghalayani, P. Degranulated mast cells and TNF-a in OLP and oral lichenoid reactions diseases / P. Ghalayani, G. Jahanshahi, Z. Saberi // Adv Biomed Res. – 2012. – Vol. 1. – P. 52.
146. Ghalayani, P. Salivary Ig A and Ig G in oral lichen planus and oral lichenoid reactions diseases / P. Ghalayani, F. Sardari, M. Akbari // Adv Biomed Res. – 2012. – Vol. 1. – P. 73.
147. Gumus, P. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1beta in generalized aggressive or chronic periodontitis / P. Gumus, N. Nizam, A. Nalbantsoy // J Periodontol. – 2014. – Vol. 85. – P. 40–46.
148. Gümürü, B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2013. – Vol. 18. – P. 427-432.
149. Han G. A New Appraisal of Dermatologic Manifestations of Diabetes Mellitus Cutis. – 2014. – Vol. 94. – P. 21-26.
150. Hiremath, S. Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria / S. Hiremath, A. D. Kale, S. Hallikerimath // Turk Patoloji Derg. – 2015. – Vol. 31. – P. 24-29.

151. Hou, J. Segmental bone regeneration using rhBMP-2-loaded collagen/chitosan microspheres composite scaffold in a rabbit model / J. Hou, J. Wang, L. Cao [et al.] // *Biomed. Mater.* – 2012. – Vol. 7. – P. 035002.
152. Hsu, H.-J. Role of cytokine gene (interferon- γ , transforming growth factor- β 1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) polymorphisms in the risk of oral precancerous lesions in Taiwanese Kaohsiung / H.-J. Hsu, Y.-H. Yang, T.-Y. Shieh [et al.] // *Journal of Medical Sciences.* – 2014. – Vol. 30. – P. 551-558.
153. Idris, A. Interleukin 1 β -A Potential Salivary Biomarker for Cancer Progression / A. Idris // *Biomarkers in Cancer.* – 2015. – Vol. 7. – P. 25–29.
154. Jayanna, R. Clinical Features, Diagnosis and Management of Oral Lichen Planus in Children / R. Jayanna // *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* – 2013. – Vol. 25. – P. 209-213.
155. Juretić, M. Salivary Levels of TNF-[alpha] and IL-6 in Patients with Oral Premalignant and Malignant Lesions / M. Juretić // *Folia Biol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 99-102.
156. Jones, S. A. Interleukin-6 in renal disease and therapy / S. A. Jones, D. J. Fraser, C. A. Fielding, G. W. Jones // *Nephrol Dial Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 564-574.
157. Joosten, L. A. Interleukin-1beta in innate inflammation, autophagy and immunity / L. A. Joosten, M. G. Netea, C. A. Dinarello // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol. 52. – P. 416–424.
158. Karbach, J. Oral health-related quality of life of patients with oral lichen planus, oral leukoplakia, or oral squamous cell carcinoma / J. Karbach, B. Al-Nawas, M. Moergel, M. Daublander // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 72. – P. 1517-1522.
159. Kato, A. M. Serum levels of tumor necrosis factor- α in patients with lichen planus / A. M. Kato, D. S. Hegab, M. A. Sweilam, E. S. Abd El Gaffar // *Egypt J Dermatol Venerol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 102-106.

160. Khudhur, A. S. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification / A. S. Khudhur, G. Di Zenzo, M. Carrozzo [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2014. – Vol. 14. – P. 169-184.
161. Kimkong, I. Association of interferon-gamma gene polymorphisms with susceptibility to oral lichen planus in the Thai population / I. Kimkong, J. Nakkuntod, P. Sodsai // *Arch Oral Biol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 491-494.
162. Krishna Prasad, R. B. An insight into salivary markers in oral cancer / R. B. Krishna Prasad, A. Sharma, H. M. Babu // *Dent Res J.* – 2013. – Vol. 10. – P. 287-295.
163. Kurago, Z. B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview / Z. B. Kurago // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* – 2016. – Vol. 122. – P. 72-80.
164. Leonardo, S. Macroscopic, histochemical, and immunohistochemical comparison of hysterorrhaphy using catgut and chitosan suture wires / S. Leonardo, J.C. Viana, L. N. Huaixan [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.* – 2016. – Vol. 104. – P. 50-57.
165. Liu, W-Z. Interferon- γ and interleukin-4 detected in serum and saliva from patients with oral lichen planus / W-Z. Liu, M-J. He, L. Long [et al.] // *International Journal of Oral Science.* – 2014. – Vol. 6. – P. 22-26.
166. Lo Muzio, L. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found / L. Lo Muzio, A. Santarelli, G. [et al.] // *Campisi Clin Oral Investig.* – 2013. – Vol. 17. – P. 333-336.
167. Lodi, G. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review / G. Lodi // *British Journal of Dermatology.* – 2012. – Vol. 66. – P. 938-947.
168. Lopez-Jornet, P. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin / P. Lopez-Jornet, C. A. Cayuela, A. Tvarijonaviciute [et al.] // *J Oral Pathol Med.* – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 211-217.
169. Lopez-Jornet, P. Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus / P. Lopez-Jornet, A. Martinez-Canovas, A.

- Pons-Fuster // *Geriatrics & gerontology international*. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 654-659.
170. Malekzadeh, H. Salivary Interferon Gamma and Interleukin-4 Levels in Patients Suffering from Oral Lichen Planus / H. Malekzadeh, M. Robati, H. Yousefimanesh [et al.] // *Cell Journal (Yakhteh)* . – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 554-558.
171. Manousaridis, I. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach / I. Manousaridis, K. Manousaridis, W. K. Peitsch, S. W. Schneider // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2013. – Vol. 26. – P. 981-991.
172. Margaix-Munoz, M. Graftversus-host disease affecting oral cavity. A review / M. Margaix-Munoz, J. V. Bagan, Y. Jimenez [et al.] // *J Clin Exp Dent.* – 2015. – Vol. 7. – P. 138-45.
173. Maryam, R. Oral conditions in hepatitis C virus-infected Iranian patients: a case-control study / R. Maryam, M.G. Fariborz, M.R. Hosein, G. Hadi // *J Investig Clin Dent.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 203-207.
174. Meinhard, J. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients / J. Meinhard, A. Stroux, L. Lünemann [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 229-35.
175. Moger, G. Erosive oral lichen planus with cutaneous involvement in a 7-yearold girl: a rare case report / G. Moger, C. K. Thippanna, M. Kenchappa [et al.] // *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* – 2013. – Vol. 31. – P. 197-200.
176. Montebugnoli, L. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study / L. Montebugnoli, M. Venturi, D. B. Gissi, F. Cervellati // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol. 113 – P. 766-772.
177. Mravak-Stipetic, M. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study / M. Mravak-Stipetic, B. Loncar-Brzak, I. Bakale-Hodak [et al.] // *ScientificWorldJournal.* – 2014. – Vol. 74. – P. 68-74.

178. Nadendla, L. K. Association of salivary cortisol and anxiety levels in lichen planus patients / L. K. Nadendla // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* – 2014. – Vol. 8. – P. 01-03.
179. Nagao, Y. A retrospective case-control study of hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Japan: association study with mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus / Y. Nagao, M. Sata // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 12-31.
180. Nibali, L. Interleukin-6 in oral diseases: A review / L. Nibali, S. Fedele, F. D’Aiuto, N. Donos // *Oral Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 236-243.
181. Nico, M. The lip in lupus erythematosus. / M. Nico, S. B. Bologna, S. V. Lourenço // *Clin Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 39. – P. 563–569.
182. Nogueira, P. A. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis / P. A. Nogueira, S. Carneiro, M. Ramos-e-Silva // *International journal of dermatology.* – 2015. – Vol. 54, № 9. – P. 1005-1010.
183. Oleshko, A. N. Age Futures of Wound Treatment With Chitosan Films Application / A. N. Oleshko // *European Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 87-100.
184. Osman, T. A. The use of salivary cytokines as a screening tool for oral squamous cell carcinoma: review of the literature / T.A. Osman, D. E. Costea, A. C. Johannessen // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2012. – Vol. 16. – P. 256-261.
185. Ovchinnikov, D. A. Tumor-suppressor gene promoter hypermethylation in saliva of head and neck cancer patients / D. A. Ovchinnikov, M. A. Cooper, P. Pandit [et al.] // *Transl Oncol.* – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 321–326.
186. Patil, S. Epidemiological relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in an Indian population / S. Patil, S. Khandelwal, F. Rahman Kenchappa [et al.] // *Oral Health Dent Manag.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 199-205.
187. Payeras, M. R. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis / M. R. Payeras // *Archives of oral biology.* – 2013. – Vol. 58, № 9. – P. 1057-1069.
188. Perchyonok, V. T. IPNs from Cyclodextrin: Chitosan Antioxidants: Bonding, Bio-Adhesion, Antioxidant Capacity and Drug Release / V. T.

- Perchyonok, S. R. Grobler, S. Zhang // *J Funct Biomater.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 183-196.
189. Perchyonok, V.T. Evaluation of Nystatin Containing Chitosan Hydrogels as Potential Dual Action Bio-Active Restorative Materials: in Vitro Approach / V. T. Perchyonok, S. Zhang, S. Grobler, N. Basson // *J. Funct. Biomater.* – 2014. – Vol. 5. – P. 259-272.
190. Perchyonok, V. T. Protective effect of conventional antioxidant (β -carotene, resveratrol and vitamin E) in chitosan-containing hydrogels against oxidative stress and reversal of DNA double stranded breaks induced by common dental composites: In-vitro model / V. T. Perchyonok, S. Zhang, T. Oberholzer // *Open Nanosci. J.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1–7.
191. Pinto, A. The practice of oral medicine in the United States in the twenty-first century: an update / A. Pinto, M. Khalaf, C.S. Miller // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2015. – Vol. 119. – P. 408-415.
192. Prucktrakul, C. Oral lichenoid lesions and serum antinuclear antibodies in Thai patients / C. Prucktrakul, P. Youngnak-Piboonratanakit, P. Kanjanabuch // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* - 2015. - Vol. 44. - P. 64-68.
193. Radwan-Oczko, M. Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions / M. Radwan-Oczko // *Adv Clin Exp Med.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 893-898.
194. Rao, M. Correlation of salivary levels of interleukin-6 and albumin with oral squamous cell carcinoma / M. Rao, A. Ramesh, S. Adapa [et al.] // *J Health Res Rev.* – 2016. – Vol. 3. – P. 11-14.
195. Reinhardt, É. L. Daily rhythm of salivary IL-1 β , cortisol and melatonin in day and night workers / É. L. Reinhardt, P. A. Fernandes, R. P. Markus, F. M. Fischer // *Work.* – 2012. – Vol. 41. – P. 5788–5790.
196. Resende, R. G. Association between IL1B (+3954) polymorphisms and IL-1beta levels in blood and saliva, together with acute graft-versus-host disease / R. G. Resende, M. H. Abreu, L. N. de Souza [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2013. – Vol. 33, № 7. – P. 392–397.

197. Rocha, F. S. Saliva versus peri-implant inflammation: quantification of IL-1beta in partially and totally edentulous patients / F. S. Rocha, R. N. Jesus, F. M. Rocha [et al.] // *J Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 169–173.
198. Robledo-Sierra, J. The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population / J. Robledo-Sierra, U. Mattsson, T. Svedensten, M. Jontell // *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 766-772.
199. Robledo-Sierra, J. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus – a possible association with hypothyroidism / J. Robledo-Sierra, U. Mattsson, M. Jontell // *Oral Diseases.* – 2013. – Vol. 3. – P. 313-319.
200. Sanchez, G. A. Salivary IL-1beta and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment / G. A. Sanchez, V. A. Miozza, A. Delgado, L. Busch // *J Clin Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 1112–1117.
201. Sandhu, S. V. Oral lichen planus and stress / S. V. Sandhu, J. S. Sandhu, H. Bansal, V. Dua *Contemp Clin Dent.* – 2014. – Vol. 5. – P. 352-356.
202. Scully, C. Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Dis.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 1-5.
203. Shenoy, C. Dyslipidemia in Dermatological Disorders / C. Shenoy, M. M. Shenoy, G. K. Rao // *N Am J Med Sci.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 421–428.
204. Sheren, A. A. A Comparative Study between Intralesional Low Molecular Weight Chitosan and Triamcinolone Acetonide for Treatment of Erosive-Atrophic Oral Lichen Planus / A. A. Sheren, A. E. Enas, A. E. Rasha Abd Elhamid // *Journal of American Science.* – 2011. – Vol. 7, № 10. – P. 338-345.
205. Silva, D. Chitosan and platelet-derived growth factor synergistically stimulate cell proliferation in gingival fibroblasts / D. Silva, R. Arancibia, C. Tapia [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2013. – Vol. 48, № 6. – P. 677-686.
206. Simpson, R. C. Comment on "management of vulvovaginal lichen planus: a new approach / R. C. Simpson, K. S. Thomas, R. Murphy // *J Low Genit Tract Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 23-24.

207. Song, J. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study / J. Song, Z. Zhang, X. Ji [et al.] // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 161-168.
208. Stanimirovic, D. TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 gene polymorphisms associated with oral lichen planus risk / D. Stanimirovic, K. Zeljic, L. Jankovic [et al.] // *Eur J Oral Sci*. – 2013. – Vol. 121. – P. 421-426.
209. Suliman, N. M. Influence of oral mucosal lesions and oral symptoms on oral health related quality of life in dermatological patients: a cross sectional study in Sudan / N. M. Suliman, A. C. Johannessen, R. W. Ali [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2012. – Vol. 10. – P. 12-19.
210. Tangül, Ş. Triamcinolone Acetonide Buccal Bilayered Discs For Treatment of Erosive Oral Lichen Planus: Design and In vitro Characterization / Ş. Tangül, A. Gülin, T. Nilüfer // *Turk J Pharm Sci*. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 237-246.
211. Taghavi Zenouz, A. Evaluation of serum TNF- α and TGF- β in patients with oral lichen planus / A. Taghavi Zenouz, F. Pournalibaba, Z. Babaloo // *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. – 2012. – Vol. 6. – P. 143-147.
212. Van Cranenburgh, O. D. Satisfaction with treatment and health-related quality of life among patients with lichen planus: a web-based survey / Van Cranenburgh O. D. // *European Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 113-116.
213. Van der Waal, I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable / I. Van der Waal // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2014. – Vol. 19. – P. 386-390.
214. Vanja, V. B. The Role of Salivary Cytokines in Patients with Oral Lichen Planus / V. B. Vanja // *J Autacoids*. – 2014. – Vol. 3. – P. 125.
215. Vargas-Ferreira, F. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach / F. Vargas-Ferreira, F. Nedel, A. Etges Tapia [et al.] // *Braz Dent J*. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 86-90.

216. Varghese, S. S. Epidemiology of Oral Lichen Planus in a Cohort of South Indian Population: A Retrospective Study / S. S. Varghese // Journal of cancer prevention. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 55.
217. Viguiet, M. Peripheral and local human papillomavirus 16-specific CD8+ T-cell expansions characterize erosive oral lichen planus / M. Viguiet, H. Bachelez, B. Poirier [et al.] // J Invest Dermatol. – 2015. – Vol. 135. – P. 418-424.
218. Vohra, S. Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial / S. Vohra, A. Singal, S. B. Sharma // Int J Dermatol. – 2016. – Vol. 55. – P. 101–105.
219. Wang, Y. A study of association between oral lichen planus and immune balance of Th1/Th2 cells / Y. Wang // Inflammation. – 2015. – Vol. 38, №5. – P. 1874-1879.
220. Xu, C. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration / C. Xu, C. Lei C, L. Meng [et al.] // J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater. – 2012. – Vol. 100, № 5. – P. 1435-1443.
221. Yardimci, G. Precancerous lesions of oral mucosa / G. Yardimci, Z. Kutlubay, B. Engin, Y. Tuzun // World J Clin Cases. – 2014. – Vol. 2, № 12. – P. 866-872.
222. Yin, J. The positive correlation of the CCL2-CCR2 axis with the disease activity may indicate the fundamental role in the pathogenesis of oral lichen planus / J. Yin // Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 41-47.
223. Yuan, A. Adverse drug events in the oral cavity / A. Yuan, S.B. Woo // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2015. – Vol. 119. – P. 35-47.
224. Zhang, L. Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer / L. Zhang, H. Xiao, H. Zhou H [et al.] // Cell Mol . – 2012. – Vol. 69, №19. – P. 3341–3350.