

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Б. Н. ЕЛЬЦИНА**

Диссертационный совет Д 14.22.645

На правах рукописи
УДК 616.31:616.516-07-085

ИСКАКОВА МАРЬЯМ КОЗБАЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

14.01.14 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек - 2023

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Научный консультант:

Куттубаева Клара Бейшеновна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапевтической
стоматологии Кыргызской государственной
медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты:

Чолокова Гульнар Сатаркуловна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры детской стоматологии
Кыргызской государственной медицинской
академии им. И. К. Ахунбаева

Замураева Алма Уахитовна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры ортопедической и
детской стоматологии Медицинского
университета Астаны

Григорьев Сергей Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии и пропедевтики
стоматологических заболеваний Уральского
государственного медицинского университета

Ведущая организация: Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, отделение терапевтической стоматологии (119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16).

Защита диссертации состоится 9 января 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.645 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б. Н. Ельцина по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc1.vak.kg/b/142-1m6-ncc-pik>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44) и на сайте <https://vak.kg>

Автореферат разослан 08 декабря 2023 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент**

П. Д. Абасканова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. В последние годы ряд исследователей при изучении красного плоского лишая перешли на классификацию плоский лишай считая, что при проявлении на коже папулы не возвышаются, хотя значительного принципиального значения это не имеет, особенно при локализации в полости рта. Плоский лишай слизистой оболочки рта, несмотря на значительное количество работ, остается актуальной проблемой в современной стоматологии. В первую очередь, это связано с наличием тяжело протекающих клинических форм заболевания, торпидностью течения, полиморфизмом проявлений, сложностью диагностики, малой эффективностью лечения и частыми рецидивами [Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон, 1984; А. В. Шумский, Л. П. Трунина, 2004; С. Е. McCreary, В. Е. McCartan, 2001]. При этом частые рецидивы, приводящие к потере трудоспособности, ставят проблему в ряд социальных задач. Многие исследователи отмечают высокий рост заболевания, который составляет от 30 до 75% от всей патологии слизистой оболочки полости рта [Д. С. Силин, А. И. Конопля, Д. С. Тишков, 2012; К. Ю. Федотова, О. В. Жукова, Л. С. Круглова, Р. И. Пташинский, 2014; Ю. А. Македонова, 2018]. Причем, заболевание чаще встречается у женщин старше 40 лет, хотя в последние годы отмечается тенденция к «омоложению» красного плоского лишая [А. В. Шумский, Л. П. Трунина, 2004; М. К. Искакова, 2007; Р. Y. Basak, 2000]. Неясность этиологии и патогенеза заболевания вызывает много спорных и нерешенных вопросов в плане диагностики и лечения. Диагностика плоского лишая, особенно при изолированном поражении слизистой оболочки рта, чрезвычайно сложна [Н. Г. Баранник, 1995; И. В. Безрукова, 1997; J. Katz, J. Goultschin, R. Benolie, I. Rotstein et al., 1988]. Это обусловлено тем, что зачастую не обнаруживаются характерные типичные папулезные элементы, особенно при экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах. Но даже при развитии клинических проявлений заболевания больные, как правило, не обращаются за медицинской помощью и занимаются самолечением (полоскание содовым или солевым раствором, различными травами и т.п.). В связи с этим возникает проблема позднего обращения, которая сопровождается осложнениями: частые рецидивы, озлокачествление патологического процесса, склонность к стрессу, канцерофобия, нарушение общего состояния организма. Однако даже при своевременном обращении пациентов за медицинской помощью, заболевание зачастую остается не диагностируемым, назначенный курс лечения длительным и неэффективным.

Диагностика и качественная терапия плоского лишая слизистой оболочки полости рта является актуальной проблемой и весьма сложной междисциплинарной задачей, в решении которых должны принимать участие,

наряду с врачом-стоматологом и врачи других специальностей: врач-дерматолог, врач-эндокринолог, врач-невропатолог и другие. Особенностью лечения этой патологии является длительное применение лекарственных препаратов и опасность развития аллергических реакций и других побочных явлений со стороны организма, что ограничивает возможности местного медикаментозного лечения. В то же время только местная терапия не дает в большинстве случаев удовлетворительных результатов. Этиопатогенетическая терапия плоского лишая слизистой оболочки рта должна строиться с учетом ряда особенностей: наличия соматической патологии, клинического течения заболевания, длительности патологического процесса, общего состояния организма, включая психоэмоциональное [Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон, 1984; B. G. C. Hampf, V. J. Malmstrom, V. A. Aalberg, J. A. Hannula, J. Vikkula, 1987]. Вместе с тем применение внутрь препаратов часто ограничено ввиду наличия у больных плоским лишаем тяжелой сопутствующей патологии, а также из-за возможности серьезных побочных реакций, связанных с их приёмом. Большинство лекарственных средств, применяемых при лечении плоского лишая, носит симптоматический характер.

В связи с изложенным возникает необходимость своевременной диагностики и комплексного лечения больных плоским лишаем с учетом некоторых факторов развития заболевания, разработки противорецидивного курса лечения. Данные исследования являются актуальными и перспективными для практического здравоохранения, требуют дальнейшего изучения в совершенствовании способов диагностики и лечения, что определяет цель настоящего исследования.

Цель исследования. Разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения в комплексной терапии больных плоским лишаем слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру заболеваемости плоским лишаем слизистой оболочки рта по данным статистической документации и по обращаемости.
2. Установить и оценить влияние экзогенных и эндогенных факторов риска на развитие и течение плоского лишая слизистой оболочки рта.
3. Разработать и провести доклинические исследования полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином для местного лечения плоского лишая слизистой оболочки рта.
4. Дать комплексную оценку стоматологического статуса больных с проявлениями плоского лишая слизистой оболочки рта и оценить их нуждаемость в различных видах стоматологической помощи.
5. Изучить психоэмоциональное состояние больных плоским лишаем слизистой оболочки рта с помощью теста «Стресс-симптом» до и после комплексного этиопатогенетического лечения.

6. Изучить динамику цитологических показателей по индексу дифференцировки эпителиальных клеток у больных плоским лишаем слизистой оболочки рта до и после комплексного этиопатогенетического лечения.

7. Оценить эффективность комплексного этиопатогенетического лечения с применением полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином в местной терапии больных плоским лишаем слизистой оболочки рта.

8. Разработать практические рекомендации лечения плоского лишая слизистой оболочки рта.

Научная новизна полученных результатов:

1. Выявлена высокая распространенность плоского лишая слизистой оболочки рта по обращаемости (33,3%) среди других нозологических форм патологии слизистой оболочки полости рта. Наиболее часто диагностируются эрозивно-язвенная (46,7%) и типичная формы (31,7%). Экссудативно-гиперемическая и гиперкератотическая формы выявлены в 13,3 и в 8,3% случаях соответственно.

2. Впервые на основании теста «Стресс-симптом» установлено нарушение психоэмоционального состояния, являющееся фактором для развития заболевания, разработан диагностический алгоритм с учетом причинных и предрасполагающих (провоцирующих) факторов.

3. Впервые на основе метода фотоактивации определена истинная граница поражения слизистой оболочки рта, что позволяет установить распространенность патологического процесса и использовать как критерий эффективности лечения (инновационный патент на изобретение Республики Казахстан № 25628 от 27.03.2012 года; инновационный патент на изобретение Республики Казахстан № 2536 от 27.03.2012 года).

4. Данные психодиагностического, цитологического методов исследования позволили определить отдельные звенья механизма развития плоского лишая у обследованного контингента.

5. Впервые разработана и внедрена методика комплексного этиопатогенетического лечения больных плоским лишаем с использованием в местной терапии полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. В основной группе исчезновение папулезных элементов наблюдалось у 71,8% больных в отличие от пациентов группы сравнения 42,8%; эпителизация эрозий наблюдалась в 100% и 37,5% случаях соответственно (патент Республики Казахстан № 10157 «Стоматологическая плёнка на основе композиций полимеров с гиалуроновой кислотой» от 07.02.2017 г.)

6. Обоснована оценка эффективности лечения больных плоским лишаем с применением полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с

метронидазолом и хлоргексидином, обладающая противовоспалительным, антисептическим, ранозаживляющим и антибактериальным действиями. Полимерная пленка способствует купированию воспалительного процесса на 10 ± 2 день, в отличие от группы сравнения – на 20 ± 6 день; удлинению срока ремиссии (на 5 ± 1 и 11 ± 2 месяцев соответственно), существенное улучшение психоэмоционального состояния (15,3 и 29,8 балла соответственно).

Практическая значимость полученных результатов:

1. Для комплексного обследования больного с плоским лишаем, использована разработанная карта с приложением схемы полости рта для обозначения локализации патологического элемента.

2. Разработанный диагностический алгоритм позволяет определить роль причинного и предрасполагающего (провоцирующего) факторов в развитии плоского лишая. Для оценки состояния, способствующего развитию заболевания, использован психодиагностический тест «Стресс-симптом», который имеет прогностическую значимость при лечении и проведении противорецидивного курса лечения.

3. Модифицированный метод фотоактивации устанавливает истинную границу патологического очага, определяет распространенность патологического процесса и служит критерием эффективности лечения.

4. Предложен алгоритм комплексного этиопатогенетического лечения больных плоским лишаем с использованием в местной терапии полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином.

5. Определены критерии эффективности лечения больных плоским лишаем (исчезновение папулезных элементов, эпителизация эрозий, удлинение срока ремиссии)

6. Предложенные способы диагностики и лечения плоского лишая с использованием полимерной с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином внедрены в работу стоматологических поликлиник и частные стоматологические клиники г. Алматы (акты внедрения от 25.11.2021 года, от 23.11.2022 года, от 14.06.2022 года). Результаты исследований используются в учебном процессе Казахстанско-Российского медицинского университета (от 18.01.2023 года), а также внедрены в городские стоматологические поликлиники № 3 и № 5 г. Бишкек (от 23.04.2023 года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Высокая распространенность плоского лишая, по результатам собственных исследований и данных клинико-статистического анализа, обусловлена несовершенством диагностики и лечения, что приводит к хронизации болезни, частым рецидивам и возможным осложнениям (переход в более тяжелую клиническую форму, малигнизация).

2. Разработанный диагностический алгоритм с учетом выявления риск-фактора и стресс-фактора повышает возможности диагностики этого заболевания, эффективности лечения, проведения противорецидивного курса.

3. Метод фотоактивации помогает определить невидимые при визуальном осмотре границы и площадь патологического процесса, который используется как критерий эффективности лечения.

4. Ведущими факторами развития плоского лишая являются психоэмоциональные нарушения, снижение резистентности организма, повышение чувствительности слизистой оболочки к экзогенным и эндогенным факторам (положительный феномен Кебнера, синдром Гриншпана). На основании цитологических исследований установлено усиление процесса пролиферации эпителия слизистой оболочки полости рта.

5. Комплексное этиопатогенетическое лечение больных плоского лишая с учетом особенностей проявления различных форм, психоэмоционального состояния и механизмов развития оказалось более эффективным с применением полимерной пленки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином по сравнению с традиционной схемой лечения.

6. Клиническая эффективность комплексного этиопатогенетического лечения с учетом дифференцированного подхода к различным клиническим формам плоского лишая выражается в купировании воспалительных явлений, сокращении сроков эпителизации элементов поражения, улучшении общего состояния, снятии психоэмоционального напряжения. Разработанный противорецидивный курс лечения способствует удлинению срока ремиссии, улучшению психоэмоционального состояния, уменьшению числа обострений со стороны сопутствующей патологии.

Личный вклад соискателя заключается в разработке плана исследования, его целей и задач, выполнении основных этапов диссертационной работы, обобщении и интерпретации данных собственных исследований, написании статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты исследования доложены на: I, II съездах стоматологов Узбекистана (Узбекистан, г. Ташкент, 2018, 2019 г.); на врачебной конференции ТОО «Евродент» (г. Алматы, 2018 г.); на V Национальном украинском стоматологическом конгрессе (Украина, г. Киев, 2019 г.); на IX Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Кияшева Д. К. в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова» 27 ноября 2020 года, г. Алматы (Алматы, 2020 г.); I Международном съезде стоматологов Республики

Казахстан (г. Актобе, 2022 г.); заседаниях кафедры терапевтической и детской стоматологии Кыргызско-Российского медицинского университета (Алматы, 2019, 2020, 2021, 2022 гг.); Международной научно-практической конференции «Инновационный подход и перспективы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвященная памяти ученого-стоматолога С. Э. Кубаева (Самарканд, 2022 г.); XV Международном Конгрессе «Стоматология Кыргызстана-2022 г.», посвященном 60-летию стоматологического факультета и памяти президента Стоматологической ассоциации Кыргызской Республики С. Б. Орозобекова (Бишкек, 2022 г.); V Инновационном Петербургском медицинском форуме 18-21 мая 2022 г., г. Санкт-Петербург (Санкт-Петербург, 2022.); на XI Международной практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной вопросам координации образования, науки и практики в области биологической безопасности в Республике Казахстан и коммуникациям образовательных, научно-исследовательских и практических вопросов фармацевтической и стоматологической отраслей» 4 ноября 2022 г., г. Алматы (Алматы, 2022); на совместном заседании кафедр терапевтической и детской стоматологии, хирургической и ортопедической стоматологии, кафедры «челюстно-лицевая хирургия» Кыргызско-Российского медицинского университета (Алматы, 2022 г.); совместном заседании кафедр стоматологического факультета Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (Бишкек, 2023); Международной научно-практической конференции «Современные подходы к образованию, науке и клинической практике в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» 14-15 апреля 2023 г., г. Самарканд (Самарканд, 2023) и подтверждены сертификатами.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Основные научные результаты диссертации отражены в 15 статьях, из них: 1 статья в научных изданиях, индексируемых системами «Scopus», 3 статьи в научных изданиях, вошедших в перечень рецензируемых научных периодических изданий, утвержденных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики с импакт-фактором не ниже 0,2, 3 патента Республики Казахстан.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения и 5 глав: обзора литературы, методологии и методов исследования и 3-х глав результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и приложений. Работа изложена на 240 страницах, иллюстрирована 80 рисунками (в том числе фото, диаграммы, схемы), 20 таблицами. Библиографический указатель содержит 312 источников русскоязычных и иностранных авторов, включает собственные публикации соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность темы исследования и необходимость его проведения, представлены цель, задачи, изложены научная новизна, практическая значимость полученных результатов и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» представлен анализ и обобщение литературных данных который показывает, что актуальным остается поиск инициальных механизмов развития плоского лишая с использованием психологических и цитологических методов исследования и изучение факторов, обеспечивающих неспецифическую реактивность организма. Кроме того, существующие проблемы в лечении этого заболевания обуславливают необходимость в разработке комплексного подхода к этиопатогенетической терапии плоского лишая.

Глава 2 «Методология и методы исследования»

Объектом исследования: пациенты с различными клиническими формами плоского лишая слизистой оболочки рта в возрасте от 29 до 60 лет и старше, из них 13 мужчин и 47 женщин.

Предмет исследования: особенности диагностики, форм течения и этиопатогенетической терапии плоского лишая слизистой оболочки рта.

2.1 Фармацевтические аспекты создания полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Разработан рациональный состав и количественное содержание активных фармацевтических субстанций полимерной плёнки на основе ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином, в соответствии с результатами практического применения хлоргексидина и метронидазола в медицинской практике в ЛФ для стоматологии. Процесс получения плёнки состоит из следующих технологических стадий: подготовка ингредиентов, приготовление концентрата, приготовление основы плёнки, приготовление раствора ГК в виде натрия гиалуроната 3%, приготовление пульпы, получение матрицы, получение плёнки, нарезка и штамповка, фасовка, маркировка и упаковка в пачки, упаковка в коробки (гофратора).

2.2 Экспериментальные методы обоснования безопасности и эффективности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Изучение острой токсичности было проведено на белых крысах - самцах в количестве 6 штук весом 180-220 г. Полимерная плёнка обладает хорошей адгезией и легко фиксировалась на слизистой оболочке. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней, причем в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировали: общее состояние

животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители; частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, потребление корма и воды, изменение массы тела. На 14 день животные были забиты методом декапитации под эфирным наркозом, согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных, взяты ткани внутренних органов для гистологического исследования (рисунок 2.1).

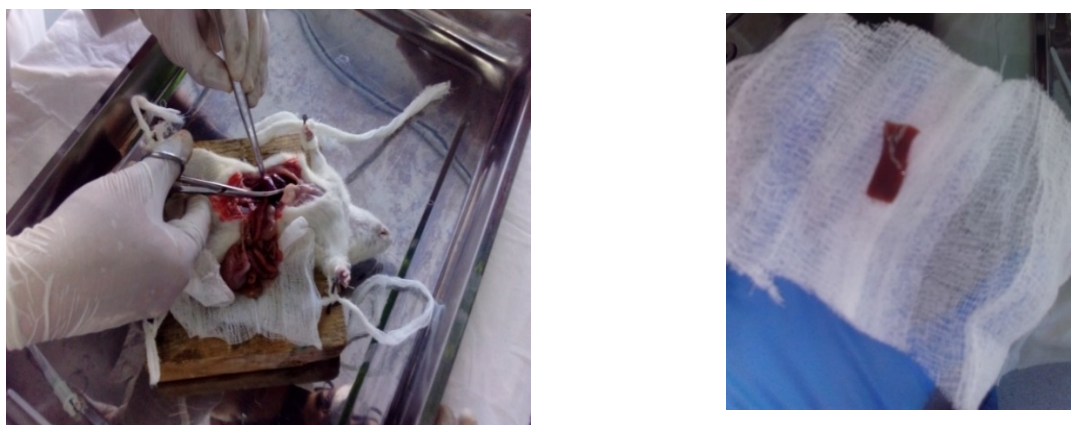


Рисунок 2.1 - Забор внутренних органов для определения острой токсичности.

Каждый образец ткани был маркирован с указанием группы, номера животного и фиксирован в 10-% нейтральном формалине.

2.2.1 Изучение острой токсичности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. В ходе наблюдения за экспериментальными животными не были выявлены нарушения. Доказательством отсутствия острой токсичности являлись привычная поведенческая реакция, характер двигательной активности и координации движений. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители были адекватные. Глубина дыхательных движений и частота сердечных сокращений без отклонения от нормы.

2.2.2 Определение аллергизирующего действия полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Для изучения аллергизирующего действия использовались морские свинки в количестве 6 штук. Как показано на рисунке 2.2, на выстриженный участок кожи туловища экспериментальных животных (самцы и самки) наносили по 3 капли раствора испытуемого вещества.



Рисунок 2.2 – Методика определения алергизирующего действия.

Исследуемый раствор наносили на протяжении 2 недель, ежедневно один раз в день. На 14 день наносили раствор с двойной концентрацией основных компонентов. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб.

2.3 Исследование специфической фармакологической активности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Для определения специфической фармакологической активности были определены 2 группы животных: 1 группа (контрольная) - белые крысы (здоровая слизистая оболочка); 2 группа (опытная) - белые крысы с воспалением слизистой оболочки на стадии лечения. Всем животным ежедневно производилась фиксация полимерных плёнок на слизистую оболочку в течение 14 дней (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Адгезия полимерной плёнки лабораторному животному.

Для оценки эффективности на 3, 7, 10 и 14 дни проводился забой животных из каждой группы методом декапитации под эфирным наркозом и взятие гистологического материала слизистой оболочки для патоморфологических исследований (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Забор ткани лабораторного животного.

Объектом исследования являются клетки неспецифического воспаления (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты). Количество ткани, забираемое на исследование – от 0,5 г до 1 г. Биопсийный материал помещался в отдельную маркированную посуду с 10% нейтральным формалином

2.2.4 Гистологические методы исследования. Для морфологического исследования каждый образец ткани был маркирован с указанием группы, номера животного и фиксирован в 10-% нейтральном растворе формалина. Тканевые блоки заливались в парафин, изготавливались при помощи микротомы срезы, которые окрашивались гематоксилин-эозином по Майеру и по методу Ван-Гизон. Изучение и микрофотографирование исследуемых препаратов проводили под микроскопом фирмы LEICA с видеонасадкой и программой для обработки видеоизображения Biovision version 5.

2.3 Клинические методы обследования пациентов. Для регистрации клинических и лабораторных показателей, а также данных лечения была разработана специальная медицинская карта «Схема обследования и лечения больного с патологией СОПР» с учетом рекомендаций ВОЗ (приложение 5), в которой указывали номер истории болезни, данные паспортной части больного (возраст, профессию, экологические и социальные условия жизни). В процессе опроса важным моментом являлся факт наиболее полного изложения жалоб. В связи с тем, что контингент больных был разнообразный, и многие из них страдали явной канцерофобией (считали, что у них онкопатология), а другие пациенты были в подавленном, угнетенном состоянии, поэтому опрос проводился в активной форме. При этом, учитывая психоэмоциональное состояние больного, строго придерживались правил врачебной деонтологии.

2.3.1 Определение психоэмоционального состояния (по Р. Фрестеру). Тест «Стресс-симптом», позволил выявить стрессовый фактор в развитии заболевания и установить влияние стрессового фактора на течение заболевания, выявить скрытую или явную канцерофобию. Тест включал 15

стресс-факторов; чем больше интенсивность воздействия стресс-фактора на течение заболевания, тем большим количеством оценивался балл. Для оценки воздействия стресс-фактора на развитие и течение заболевания была использована пятибалльная шкала.

2.4 Лабораторные методы. Были проведены индекс гигиенического состояния полости рта по Грин-Вермиллиону, индекс КПУ, пародонтальный индекс по Russel, общий анализ крови, анализ на определение уровня содержания глюкозы в крови, цитологические и статистические методы.

2.4.1 Изучение цитогрaмм мазков-отпечатков. Цитологический материал был взят у лиц со здоровой СОПР – контрольная группа (20 человек) и у 28 больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ СОПР до и после лечения. Препараты окрашивались в 2 этапа: 1 этап – фиксатор-краситель эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду в течение 15 минут. На этом этапе окрашиваются ядра клеток; 2 этап – окраска азур-эозин по Романовскому в течение 30 минут.

В мазках отпечатках подсчитывали эпителиальные клетки I, II, III и IV типов, контаминированные, фагирующие клетки, мононуклеары, в том числе голаядерные, нейтрофилы, а также дистрофически измененные клетки из расчета на 1000 клеток.

2.4.2 Антимикробная активность полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Для изучения антимикробной активности полимерной плёнки на основе ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином были использованы питательные среды с соблюдением ряда условий: температура воздуха 18-23°C, относительная влажность 40-44 %.

Определение антимикробной активности полимерной плёнки основано на их способности угнетать рост микроорганизмов. Определение проводили методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании растворов определенных концентраций. Зоны угнетения микробного роста измеряли миллиметровой линейкой

2.5 Алгоритм лечения пациентов с плоским лишаем, оценка эффективности лечения. Проведение общих мероприятий, направленные на санацию полости рта с выполнением приемов профессиональной гигиены, устранение местных раздражающих факторов, соблюдение диеты (исключение из рациона острой, горячей, кислой пищи), по возможности отказ от вредных привычек, рекомендовали устранение разнородных металлических ортопедических конструкций и рациональное протезирование с использованием однородных материалов или ортопедические конструкции, изготовленные на безметалловой керамики. По мере необходимости, больные

наблюдались у врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога и др. специалистов с целью повышения резистентности организма и устранению стрессовой ситуации. Общее лечение корректировали, основываясь на субъективных и объективных данных. Местная терапия: использование полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с хлоргексидином и метронидазолом, обладающая противовоспалительным, антисептическим, ранозаживляющим и антибактериальным действиями.

2.6 Статистические методы исследования. При обработке цифрового материала использованы следующие показатели: качественные признаки и количественные признаки. Достоверность выявленных различий изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Данный критерий был выбран потому, что он позволяет на небольших по размерам выборках сравнивать распределения частот вне зависимости от того, распределены они нормально или нет. Полученные данные считались достоверными при $p < 0,05$. Все данные пациентов заносились в таблицу Excel, при подсчёте всех статистических данных использовалось программное обеспечение MS Excel 2016 и SPSS.

Глава 3 «Собственные результаты доклинических исследований».

3.1 Компоненты полимерной плёнки и механизм действия. Условия и сроки хранения. В результате проведенных исследований разработан рациональный состав полимерной пленки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином.

Рациональный состав полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином представлен в таблице 3.1, где описана производственная рецептура на 100 г. изготовления продукции в лабораторных условиях. Определены требования к качеству используемых фармацевтических субстанций (активных и вспомогательных) и их функциональные назначения.

Таблица 3.1 – Производственная формула на 100 г продукции

Наименование ингредиента	Кол-во, г	Кол-во, серия/кг 1000 шт.	НД	Назначение
Раствор хлоргексидина биглюконата (20%)	0,25	0,25	ЕФ	Действующее вещество
Метронидазол	1,00	1,00	ГФ РК I, т.2	Действующее вещество
Эфирное масло Зизифоры	0,20	0,20	СП-	Корректирующее

Бунге			фирмы	средство и консервант
Натрия гиалуронат/ гиалуроновая кислота	0,09	0,09	ЕФ	Пластификатор
Нипагин (метилпарагидроксибензоат)	0,10	0,10	ГФ РК I, т.2	Консервант
Нипазол (пропилпарагидроксибензоат)	0,03	0,03	ГФ РК I, т.2	Консервант
Твин-80 (полисорбат 80)	1,00	1,00	ГФ РК I, т.2	Эмульгатор
Глицерин	8,00	8,00	ГФ РК I, т.2	Пластификатор
Желатин	6,00	6,00	ГФ РК I, т.2	Основа плёнки
Вода очищенная	83,33	83,33	ГФ РК I, т.2	Растворитель
Итого	100,00	100,00		

3.2 Результаты исследований острой токсичности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. В ходе наблюдения в течение 14 дней общее состояние экспериментальных животных не нарушено. Поведение привычное, интенсивность и характер двигательной активности не изменены. Тремор и судороги не определялись, координация движений не нарушена. Реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители адекватная. Глубина дыхательных движений и частота сердечных сокращений без отклонения от нормы. Шерстный и кожный покровы без видимых изменений, отсутствуют патологические элементы. Окраска СОПР и конъюнктивы глаза бледно-розового цвета, реакция зрачка на свет положительная, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи в норме, температура тела без изменений, потребление корма и воды в таком же количестве, как и до фиксации полимерных плёнок, масса тела не изменилась.

3.3 Результаты патоморфологических исследований полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. При микроскопическом исследовании внутренних органов животных была изучена острая токсичность и патоморфологические изменения в следующих органах. *Печень.* Микроскопическое исследование печени выявило в микропрепаратах различные компенсаторно-восстановительные и другие морфологические

процессы, характерные для печени крыс в интактном состоянии. Слой гепатоцитов, непосредственно прилегающий к портальному тракту, называется замыкающей пластинкой. Клетки печени разделяются синусоидами, выстланными эндотелиальными клетками и клетками Купфера, которые выполняют функцию местных макрофагов. Центральные вены, называемые также терминальными печеночными венулами, собирают кровь, протекающую через печеночные дольки, и несут ее в более крупные печеночные вены (рисунок 3.1).

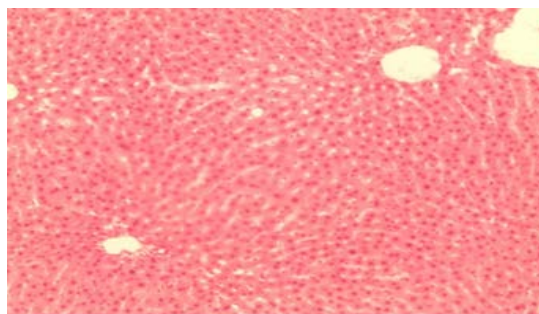


Рисунок 3.1 - Контрольная группа животных Печень. Гистоархитектоника печеночной ткани сохранена. Видны 3 центральные вены с расширенными просветами, тяжи гепатоцитов с обычными тинкториальными свойствами, отдельные расширенные синусоиды с единичными эритроцитами. Гематоксилин-эозин. Увеличение x100.

В опытной группе животных, производилось определение острой токсичности полимерной плёнки «ГКиМХ» и обнаружены различные морфологические изменения. В стенках сосудов портальных трактов, звездчатых макрофагах, гепатоцитах, в перипортальных и центральных зонах дольки печени перманентно выявлялась гистологическая картина очаговых регенеративных физиологических изменений, связанных с функцией клеточных и сосудистых элементов. В сосудистой системе печени изменения в системе притока, циркуляции и оттока крови от классической печеночной дольки не выявлены. В просветах сосудов портальных трактов единичные эритроциты и клетки лейкоцитарно-моноцитарного происхождения. В портальных трактах отмечаются спорадически умеренная лимфомоноцитарная периваскулярная инфильтрация. Перипортальные гепатоциты замыкательной пластинки без признаков патологии, цитоплазма их окрашена оксифильно, они гипертрофированы (рисунок 3.2).

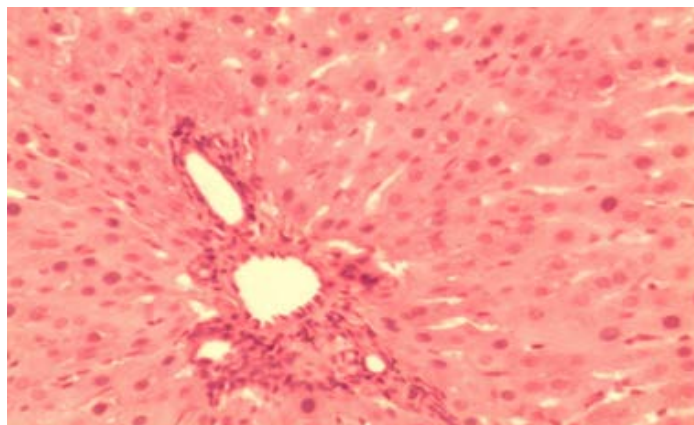


Рисунок 3.2 - Опытная группа животных. Печень. Портальный тракт. Умеренная лимфомоноцитарная периваскулярная инфильтрация. Перипортальные гепатоциты замыкательной пластинки без признаков патологии. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 220.

Почки. Почки крысы представляют собой гладкие однососочковые, бобовидные образования, красно-коричневого цвета. Дольчатость почек слабо выражена. Краниальные и каудальные края органа притуплены. На почке различают выпуклый латеральный и несколько вогнутый медиальный край. Почка покрыта плотной фиброзной соединительнотканной и слабо выраженной жировой оболочками, а также серозной оболочкой, лежащей на вентральной поверхности органа.

Микроскопия препаратов почек в этой опытной группе выявляет нормальные юктагломерулярные клубочки, иногда отмечается картина нерегулярного расширения мезангия, фокальные утолщения капсулы клубочков, участки гиперклеточности мезангия, пролиферация эндотелия. В то же время субкапсулярные клубочки выглядят неизмененными и сохраняют привычную структуру. В группе животных с экспериментальной моделью воспалительных проявлений в тканях печени и почек воспалительно-дистрофических процессов, нарушений кровообращения и других патологических изменений не обнаружено. Таким образом, исследуемые вещества при адгезии плёнки на слизистую оболочку не оказывали общетоксического действия на организм животных, т.е. разработанные средства являются безвредными для организма. Это свидетельствует о том, что, хотя микроскопические изменения в печени наблюдаются при исследовании острой токсичности испытуемых средств, однако они не могут быть отнесены с высокой долей вероятности к существующим типам повреждения печеночных клеток и желчных протоков, паренхимы и дольки печени, а значит, не могут быть квалифицированы как маркеры гистологического повреждения печени и почек.

3.4 Результаты исследования аллергизирующего действия полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. При изучении аллергизирующего действия наблюдали реакцию кожного покрова ежедневно по шкале оценки кожных проб. В течение периода наблюдения каких-либо признаков раздражения (гиперемия и др.) со стороны кожных покровов, отека не наблюдалось, что указывало на отсутствие проявления аллергизирующего действия исследуемого вещества.

3.5 Результаты определения специфической фармакологической активности и местнораздражающего действия полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином

3.5.1 Результаты патоморфологических исследований. Микроскопическое исследование препаратов СОПР контрольной группы показало обычное гистологическое строение оболочки.

Экспериментальные исследования показали изменения морфологической картины слизистой оболочки крыс: эпителиоциты шиповатого слоя располагались на значительном расстоянии друг от друга. Отмечался отёк периваскулярного пространства, имели место дезорганизация пучков коллагеновых волокон в интерстиции, истончение эндотелия кровеносных и лимфатических капилляров, стаз эритроцитов в микрососудах (рисунок 3.3).

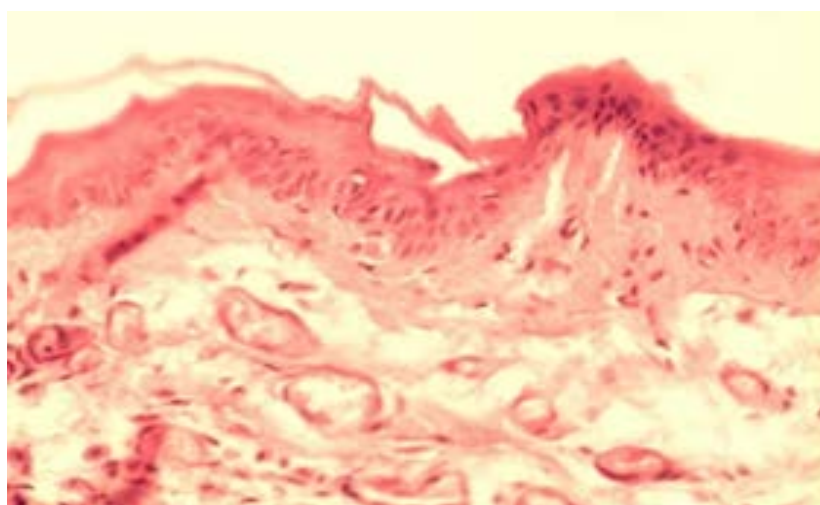


Рисунок 3.3 - Опытная группа животных. Десквамация рогового слоя, дистрофия, истончение и отек промежуточного и базального слоев эпителия, сопровождается клеточной инфильтрацией и прорастанием отдельных капилляров в эпителий СОПР. Выраженный отек соединительнотканной основы с разрыхлением волокон, очаговая пролиферация кровеносных капилляров в строме. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 100.

В группе животных, подвергавшихся лечению с использованием полимерных плёнок на основе гиалуроновой кислоты с метронидазолом и хлоргексидином на 3 сутки в гистологических препаратах, отмечались выраженные расстройства кровообращения, десквамация эпителия, появлялось большое количество воспалительных инфильтратов (рисунок 3.4).

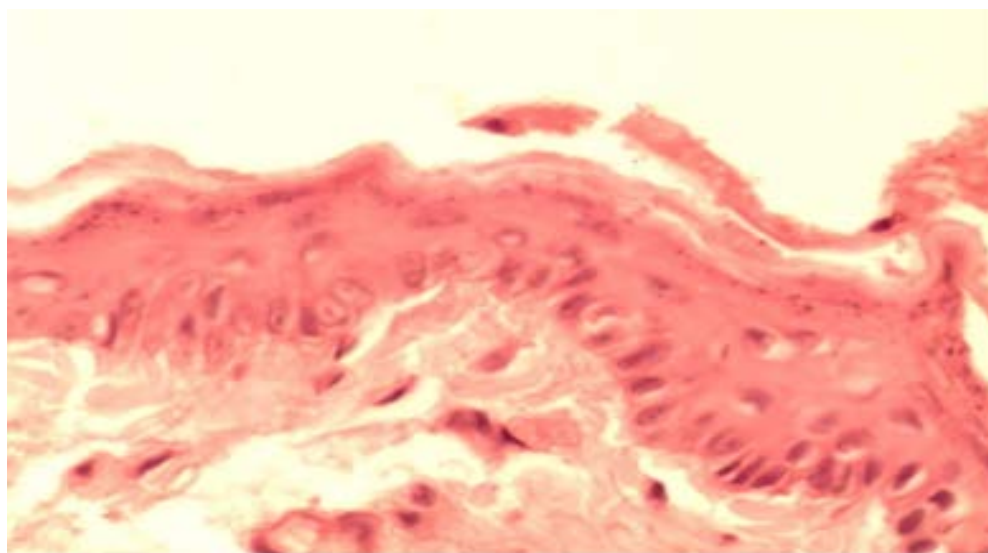


Рисунок 3.4 - Опытная группа животных. 3 сутки от начала эксперимента. Выраженная десквамация рогового слоя с диссоциацией кератина в виде гранул и зерен, дистрофия и отек базального слоев эпителия, отек соединительнотканной основы с разрыхлением волокон в строме. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 100.

К концу эксперимента, на 14 сутки микроскопические исследования ткани слизистой оболочки у животных показали, что эпителиальный пласт покровного эпителия сохраняет свою целостность, полностью восстановлен, без признаков патологических изменений, базальный слой представлен крупноядерными клетками, сосудистая сеть так же восстановлена и представлена тонкостенными капиллярами (рисунок 3.5).

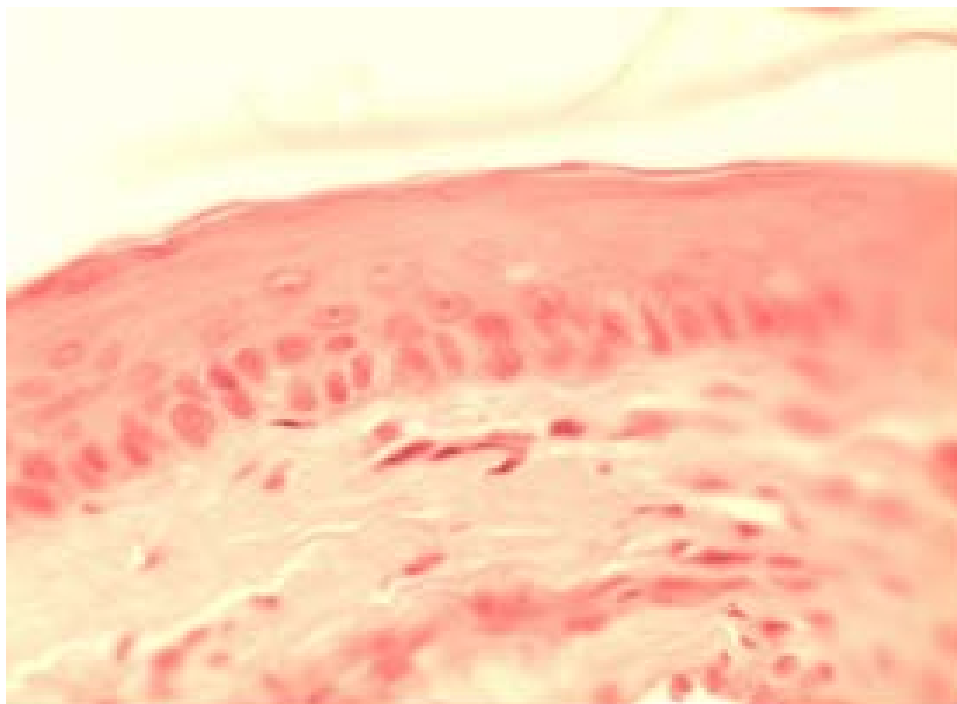


Рисунок 3.5 – Опытная группа животных. 14 сутки от начала эксперимента. Эпителиальный пласт полностью восстановлен, без признаков патологических изменений, базальный слой представлен крупноядерными клетками, внизу вновь образованные тонкостенные капилляры. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 100.

Таким образом, экспериментальная модель воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта позволила в динамике отобразить морфологическую картину изменений в тканевых компонентах при местном действии полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты с метронидазолом и хлоргексидином.

Морфологические изменения в динамике эксперимента подтвердили прогрессирование компенсаторных и регенеративных процессов, приводящих к полной излеченности животных к концу эксперимента (14 сутки).

3.5.2 Изучение антимикробной активности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Была изучена антимикробная активность и дана оценка эффективности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином.

При проведении исследования были задействованы 2 образца полимерных плёнок (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Результаты антимикробной активности методом диффузии

Исследуемый материал	<i>E. coli</i> ATCC25922	<i>S. aureus</i> ATCC29213	Staph. epid.	<i>C. albicans</i>	<i>Str. viridans</i>
1, 2, 3 (опытная группа)	17,3±0,4 мм	16,3±0,08 мм	20±1,2 мм	14±0,5 мм	37,75±0,08 мм
1X, 2X, 3X (группа сравнения)	7,3±0,33 мм	11,3±0,06 мм	12±0,5 мм	0	19,25±0,04 мм

В исследование были включены музейные штаммы бактерии *E. coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC29213, *Staph. epid.*, *Str. viridans* и дикие штаммы микроорганизмов *C. albicans*.

В опытной группе образцов полимерной пленки на основе гиалуроновой кислоты с метронидазолом и хлоргексидином определялась зона ингибирования в отношении *E. coli* равная 17,3 мм, *S. Aureus* - 16,3 мм, *Staph. epid.* - 20 мм, *Str. viridans* 37,75 мм, *C. albicans* 14 мм.

В группе сравнения полимерных плёнок на основе хлоргексидина зона задержки роста составила в отношении *E. coli*- 7,3 мм, *S. aureus*- 11,3 мм, *Staph. epid.*- 12 мм, *Str. viridans* 19,25 мм, *C. albicans* зона ингибирования отсутствовала.

Необходимо учитывать, что именно микробиологические исследования являются важной и неотъемлемой частью с целью оценки качества ЛС, содержащих в своём составе антибактериальный компонент. Данные исследования позволили определить спектр и силу антибактериальной активности полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином в процессе их изготовления, изучения и хранения.

Таким образом, изучаемая полимерная плёнка имела антибактериальный эффект в отношении музейного штамма *E. coli* ATCC25922 и дикого штамма *C. Albicans*. Наиболее действующим (с большей зоной задержки роста бактерии) на изучаемые музейные и дикие штаммы бактерий оказалась полимерная плёнка на основе композиций полимеров с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином (основная группа). Установлено, что изучаемая пленка является безопасным и эффективным лекарственным препаратом, не обладающим аллергизирующим и раздражающим действиями, что подтверждено результатами патоморфологических исследований. Основные действующие вещества - гиалуроновая кислота, метронидазол и хлоргексидин, обеспечивают специфическую фармакологическую активность

полимерной пленки: противовоспалительное, антисептическое, ранозаживляющее, антибактериальное действие, активацию регенеративных процессов за счет усиления пролиферации эпителиоцитов и капилляров базального слоя слизистой оболочки.

Полученные результаты доклинического изучения полимерной пленки с гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином показали перспективность использования её в комплексном лечении ПЛ СОР и послужили обоснованием для проведения дальнейших клинических исследований.

Глава 4. Собственные результаты клинических исследований

4.1 Анализ структуры заболеваемости плоским лишаем по данным архивного материала и по обращаемости. Для выявления структуры плоского лишая был проведен анализ данных официальной статистической документации и данных по обращаемости. С этой целью были изучены и проанализированы истории болезни больных, находившихся на стационарном лечении в Казахском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте за 15 лет (форма № 056/у), было проанализировано 13290 архивных историй болезни в период с 2002 по 2016 годы. За другие годы проанализировать истории болезни не представилось возможным, так как данный институт перешел в хозяйственное ведение.

На лечении в отделении генодерматозов и в отделении кожных болезней 142 больным был поставлен диагноз: Красный плоский лишай, из них 45 мужчин, 89 женщин и 8 детей. Возраст больных варьировал от 5 до 60 лет и старше. Наибольшее число случаев заболевания наблюдалось в возрастной группе от 40 до 60 лет, соотношение мужчин и женщин составляло 1:3; затем в возрастной группе от 31 до 39 лет, где соотношение мужчин и женщин было 2:1; в старшей возрастной группе соотношение по половому признаку было идентичным. Проведенный клинико-статистический анализ показал, что КПЛ – хроническое заболевание с частыми рецидивами, чаще поражает женщин в возрасте от 40 до 60 лет, т.е. лиц трудоспособного возраста, в связи с этим данное заболевание приобретает социальную значимость. Распространенность красного плоского лишая по г. Алматы составила – 5,7%, однако эта цифра ниже реальной, по сравнению с данными по обращаемости.

Исходя, из данных клинико-статистического анализа следует, что ведущим патогенетическим фактором заболевания явились стресс и сопутствующие патологии (причинный и предрасполагающий факторы). Это позволило рассматривать данное заболевание путем решения проблемы «пол, возраст, болезнь» и требовало изучение причинных и предрасполагающих (провоцирующих) факторов в развитии заболевания, а также совершенствование методов диагностики, лечения и реабилитации больных.

В период с 2018–2022 годы на кафедру терапевтической и детской стоматологии на консультации обратились 468 человек, из них больные с патологией СОПР составили – 127, ПЛ был диагностирован 60 пациентам. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности заболеваний с поражением СОПР и, в частности, ПЛ. Уровень заболеваемости ПЛ по обращаемости составил 40,4%, основной пик заболевания приходился на возрастную группу 50–59 лет, хотя наблюдалось «омоложение» заболеваемости среди обследованного контингента, потому что из числа наблюдавшихся нами больных, 17 пациентов (28,3%) были в возрасте от 20 до 39 лет.

4.2 Уровень стоматологического здоровья больных плоским лишаем слизистой оболочки рта. Определение стоматологического уровня здоровья (СУЗ) у больных ПЛ СОПР и у больных ПЛ при сочетанном поражении СОПР и кожи позволил нам получить данные о состоянии гигиены полости рта, зубов, пародонта, наличия одонтогенных очагов инфекции, состояния ортопедических конструкций. При определении СУЗ у больных с различными клиническими формами ПЛ с локализацией на СОПР и у больных с сочетанным поражением СОПР и кожи не было лиц с такими группами заболеваний, как последствия травм и операций, требующих реабилитации, воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Исходя, из данных изучения СУЗ следует, что наиболее частым заболеванием полости рта, независимо от клинических форм ПЛ, была патология пародонта. У больных с экссудативно-гиперемической и гиперкератотической формами патология пародонта была выявлена у всех пациентов (100% случаях), у больных с эрозивно-язвенной формой также наблюдалась высокая частота патологии пародонта (95,8%); у больных с типичной формой – 68,1%. Высокая заболеваемость тканей пародонта выявлена у больных ПЛ с сочетанным поражением СОПР и кожи – 91,9%. На втором месте по частоте стоматологической патологии явился кариес и его осложнения. У больных с типичной формой он отмечен в 75% случаях, у больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами – в 70,8% и 81,2% соответственно; у больных с гиперкератотической формой – в 68,7% случаях. У больных ПЛ с сочетанным поражением СОПР и кожи заболеваемость твердых тканей зубов была также достаточной высокой и составила 86,5%. Обращает на себя внимание факт наличия разнородных металлических конструкций в полости рта у больных ПЛ. Более высокий процент наблюдался у больных с эрозивно-язвенной формой (15 больных или 31,2%) и у больных с сочетанным поражением СОПР и кожи (13 больных или 35,1%). Наличие разнородных металлических конструкций в полости рта, несомненно, сыграло патогенетическую роль в развитии заболевания. Выявлен высокий показатель числа пломбы из амальгамы. В частности, 25% больных с эрозивно-язвенной формой имели во рту

металлические пломбы. Кроме того, практически у всех больных, независимо от клинической формы заболевания, наблюдался высокий уровень показателя индекса гигиены полости рта, свидетельствующий о низком (плохом) состоянии гигиены полости рта. Высокий показатель нуждаемости в протезировании был отмечен у больных с гиперкератотической формой ПЛ (100%) и у больных с сочетанным поражением СОПР и кожи (78,4%). В структуре КПУ у всех больных плоским лишаем преобладал нелеченный кариес и показатель «удаленные зубы». Разница была существенной при сопоставлении показателей у больных с различными клиническими формами плоского лишая. В группе больных с типичной формой преобладал нелеченный кариес, в среднем на группу приходилось по 4 нуждающихся в лечении зуба. Доля нелеченного кариеса и удаленных зубов была высокой у больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами. У больных с сочетанным поражением СОПР и кожи – показатель кариес и его осложнения был также достаточно высоким – 86,5%. Наши исследования показали, что практически у всех больных выявлен низкий СУЗ, особенно у больных ПЛ с локализацией на СОПР при эрозивно-язвенной и гиперкератотической формах и у больных с сочетанным поражением СОПР и кожи (высокий показатель индекса гигиены полости рта, интенсивности кариеса и его осложнений, пародонтального индекса, нуждаемости в санации и в протезировании).

4.3 Клинические данные больных плоским лишаем с изолированным поражением слизистой оболочки рта. По обращаемости диагноз «Плоский лишай слизистой оболочки рта» был поставлен 60 больным, наблюдение и лечение за которыми проводились на базе кафедры терапевтической и детской стоматологии КРМУ. При изучении продолжительности заболевания установлено, что 24,2% больных болели в течение года, из них впервые заболели плоским лишаем 7,5% больных; от года до 5 лет болели 39,2% больных; от 5 до 10 лет – 26,7% больных; свыше 10 лет – 10% больных. Причем для большинства пациентов характерна поздняя обращаемость в клинику. В 45,6% случаев выявлено расхождение диагноза при направлении больного на консультацию и окончательным клиническим диагнозом, из них 9 больным лечение проводилось без постановки окончательного диагноза, со слов больных, лечение было длительным (в среднем 3,2 месяца) и неэффективным.

Практически у всех больных была выявлена соматическая патология, значительную долю которой составили заболевания ЖКТ, эндокринные нарушения, заболевания нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания. Профессиональный анамнез у обследуемого контингента выявил преобладание работников умственного труда (служащие). Наследственная предрасположенность была установлена у двоих больных (в обоих случаях по

материнской линии отмечены лица с данной патологией).

Каждая клиническая форма ПЛ с локализацией на СОР имела четкие клинические характеристики. В плане проведения дифференциальной диагностики затруднения вызывает диагностика экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной и гиперкератотической форм заболевания, о чем необходимо помнить врачу-стоматологу, ввиду сходных клинических признаков с другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. У 21,8% больных типичная форма была обнаружена случайно, во время обращения больных по поводу болезней зубов и пародонта. Приведенный факт свидетельствует о необходимости проведения на стоматологическом приеме полного обследования больного, включая тщательный осмотр состояния СОР. В наших исследованиях экссудативно-гиперемическая форма встречалась с локализацией на слизистой оболочке твердого и мягкого неба. Наблюдалось сочетание этой клинической формы с десквамативным гингивитом.

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР в наших исследованиях была наиболее распространенной клинической формой заболевания и наблюдалась у 46,7% больных среди всего обследуемого контингента. Помимо нарушения функций в полости рта, страдало общее состояние больных (слабость, нарушение сна, аппетита, психоэмоциональное напряжение), многие пациенты страдали канцерофобией. Эта клиническая форма наиболее склонна к рецидивированию патологического процесса и возможным осложнениям. Возможность озлокачествления может наблюдаться у больных старшего возраста, имеющие многочисленные факторы риска, в том числе одонтогенного характера (несанированная полость рта, травма слизистой оболочки рта, явления гальванизма), наличие сопутствующих заболеваний, отягощенная наследственность, вредные привычки, профессиональные вредности.

При хронической травме СОР создаются условия для ее лихенизации с развитием той или иной клинической формы ПЛ (положительный симптом Кебнера). Этим объясняется локализация элемента поражения при ПЛ – на слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов, ретромолярном пространстве, боковой поверхности языка, т.к. топографические зоны «излюбленной» локализации более подвержены реактивным изменениям. Более того, остается «нерешенным» вопрос: почему на участках слизистой оболочки полости рта, покрытых многослойным плоским неороговевающим эпителием, появляются ороговевшие папулы. Исходя из собственных клинко-лабораторных исследований полагаем, что это связано с нарушением регуляции и восприятия гуморальной, эндокринной и нервной систем организма.

Таким образом, проведенный анализ общего состояния больных ПЛ

позволил сделать вывод о том, что понижение неспецифической реактивности организма имеет тесную связь с клиническим течением ПЛ. Клинический анализ позволил нам создать алгоритм причинных и предрасполагающих факторов, учитывая местные и общие факторы у больных ПЛ, что, несомненно, будет иметь практическое значение в работе врача-стоматолога. Плоский лишай может возникать одновременно или последовательно на слизистой оболочке полости рта и на коже, о чем всегда должен помнить врач-стоматолог, так как это может помочь в диагностике патологического процесса.

Для своевременной диагностики заболевания важным является концептуальный подход, позволяющий определить состояние слизистой оболочки полости рта, даже на начальных этапах развития заболевания. Примененный в диагностике заболевания метод фотоактивации с длиной волны 443 нм и использование 1% раствора фуксина позволил оценить состояние слизистой оболочки полости рта в норме и при патологии. Данный диагностический метод позволил установить истинную границу патологического процесса, невидимую при визуальном осмотре, т.е. определить «скрытые очаги поражения». Применение данного диагностического метода способствовало внедрению новой методики местного лечения: наложение аппликата не только на видимые элементы поражения, но и на слизистую оболочку вокруг элемента поражения.

Одной из особенностей ведения больных ПЛ явилось изучение психоэмоционального состояния, т.к. одной из ведущих теорий развития заболевания является неврогенная теория. Практически у всех больных были выявлены нарушения со стороны нервной системы, особенно у больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания – больные с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами (38,2 и 37,6 баллов соответственно).

4.4 Клинические данных больных плоским лишаем с сочетанным поражением слизистой оболочки рта и кожи. Плоский лишай может возникать одновременно или последовательно на СОР и на коже, о чем всегда должен помнить врач-стоматолог, так как это может помочь в диагностике патологического процесса. Была изучена группа больных ПЛ с сочетанным поражением – на СОР и коже. В своих наблюдениях мы попытались установить первичность поражения и выяснить причины, способствующие развитию сочетанных поражений. Мы изучили фоновую патологию у больных этой группы и ее связь с клиническими проявлениями ПЛ. В ходе изучения были выявлены следующие факторы: среди всех больных ПЛ (сочетанная форма), наибольшая частота поражения приходилась на возрастную группу 50–59 лет, причем женщины болели значительно чаще, чем мужчины. Эти данные

подтверждают данные литературы и данные проведенного клинико-статистического анализа, что плоский лишай является заболеванием среднего возраста и поражает чаще женщин. Причину возникновения заболевания больные связывали со стрессовыми ситуациями (9 чел.); с наличием сопутствующей патологии (11 чел.); с перенесенным ОРВИ (3 чел.); с переохлаждением (2 чел.); 12 больных – не смогли объяснить причину развития заболевания.

Все больные отрицали наличие наследственных, предрасполагающих факторов, вредных привычек. Хотя из истории жизни было выявлено, что 17 больных (45,9%) злоупотребляют алкоголем и табакокурением, не считая эти факторы вредными для здоровья.

Сбор анамнестических данных и проведение консультаций у соответствующих специалистов выявили сопутствующие патологии: у 24 больных – ЖКТ, у 12 больных – поражение со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС), у 19 больных – эндокринные нарушения (эутиреоидный зоб, гипотиреоз, сахарный диабет), у 9 больных – поражения мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, нарушения со стороны функции яичников), у 29 больных – сочетанные поражения ЖКТ, эндокринные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, психоневрологические расстройства. Все больные нуждались в санации полости рта, отмечались воспалительные и воспалительно-деструктивные изменения в пародонте, обильные наддесневые и поддесневые зубные отложения. Гигиенический индекс составил $2,89 \pm 0,01$; индекс КПУ = $13,54 \pm 1,22$; основной составляющей явилась «у». Пародонтальный индекс по Russel составил $5,6 \pm 0,08$, что соответствовало клинической картине генерализованного пародонтита тяжелой степени тяжести. У многих больных в полости рта отмечались травмирующие факторы (острые края разрушенных зубов, пломб, некачественные ортопедические конструкции), нуждаемость в протезировании составила 78,4%.

Исходя, из клинических наблюдений обследуемого контингента следует, что больные ПЛ требуют индивидуального подхода к обследованию и тактики лечения. Эти трудности диктуют необходимость создания алгоритма, где предрасполагающие (провоцирующие) факторы должны тщательно отбираться, исследоваться, сопоставляться с клинической картиной. Однако клиническая картина также может помочь выявить причинный, предрасполагающий (провоцирующий фактор), устранение которого, иногда приводит к выздоровлению. Алгоритм строился на основе известных правил диагностических рассуждений, основанных на знании причинно-следственных связей между патологическим процессом и его проявлением. Наиболее естественным формальным аппаратом такого алгоритма является аппарат

формальной логики (Dahmer, 1969). Диагностический процесс представляет собой непрерывный дифференциально-диагностический ряд, а квалификация врача с умением относить клинические признаки к тому или иному патологическому процессу. Поэтому использование аппарата формальной логики позволил составить алгоритм предрасполагающих факторов, в котором указаны местные и общие предрасполагающие (провоцирующие) факторы развития плоского лишая (причина, условие, следствие). С учетом особенности проявления клинического течения плоского лишая это дало основание для внедрения в практическое здравоохранение схемы тактики ведения больного.

4.5 Психозмоциональное состояние больных плоским лишаем. Во время анкетирования студентов – добровольцев (контрольная группа) был вычислен балл – 1,6., который соответствовал очень низкому уровню нарушения психозмоционального состояния. При анкетировании контрольной группы встречались единичные случаи раздражительности, усталости. По остальным вопросам анкеты основной оценкой являлась «0» баллов.

В сравнительном аспекте при проведении анкетирования у больных с другой патологией СОПР был определен низкий уровень нарушения психозмоционального состояния, соответствующий 11,9 баллов. Во время анкетирования больные отвечали положительно на вопросы, связанные с личностными нарушениями: вспыльчивость, рассеянность, нервозность. Данные опроса на момент обращения больных ПЛ с изолированным поражением установили, что 43,3% больных были всегда раздражительными, жаловались на потерю сна или плохой сон; у 30% больных часто отмечались плохое настроение, усталость, депрессии, частые головные боли, головокружение, с преобладанием чувства апатии и заторможенности, как правило, с такими пациентами было трудно вступать в контакт. 25% больных были очень вспыльчивыми и плаксивыми, иногда с проявлениями агрессивности. 3% больных были крайне агрессивными. Они считали, что их болезнь связана с некоторыми стоматологическими манипуляциями (лечение или удаление зубов). У 29,2% больных были навязчивые страхи, т.е. они считали, что у них онкопатология (явная канцерофобия). У 1,7% больных отмечался устойчивый психозмоциональный статус. 10,8% больных с сочетанным поражением СОПР и кожи отмечали подавленность, головные боли, депрессию. 18,9% больных отмечали плаксивость, головокружение, нарушение сна (затрудненное засыпание или бессоница). У 10% больных отмечалась заторможенная реакция, с ними трудно было найти контакт. 8,1% больных чувствовали быструю утомляемость, усталость, головокружение. У 18,9% больных наблюдались навязчивые страхи и у только 33,3% больных отмечали устойчивое психозмоциональное состояние. Полученные данные указывают на нарушения психозмоционального состояния больных ПЛ, особенно у больных

с выраженными клиническими проявлениями заболевания – больные с эрозивно-язвенной и экссудативно-гиперемической формами ПЛ СОР. Нарушения психоэмоционального состояния были выявлены практически у всех больных, что, несомненно, явилось одним из патогенетических звеньев в развитии заболевания и требовало корректировки в лечении, а в более тяжелых случаях консультации и при необходимости лечение у соответствующего специалиста.

4.6 Цитограммы мазков-отпечатков. При изучении клеточного состава эпителия слизистой оболочки полости рта, у больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ выявлено большое количество сегментоядерных нейтрофилов, иногда в виде сгустков (осадок налета) – $66,2 \pm 3,2\%$ (по сравнению с нормой – $60,0 \pm 3,6$), значительно нарастало число мононуклеаров – $136,0 \pm 21,0\%$ (в норме $15,0 \pm 1,4$). Значительное увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и мононуклеаров в цитограмме свидетельствует о развитии в очаге поражения слизистой оболочки щеки воспалительно-деструктивных реакций. Рост в цитограмме количества голаядерных клеток – мононуклеаров, лишенных цитоплазмы, также указывает на высокую степень альтерации в очаге поражения. При этом в цитограмме возрастало отношение количества клеток 1-го и 2-го типов к количеству клеток 3-го и 4-го типов, достигая величины $0,33 \pm 0,07$, что наблюдается при воспалении и свидетельствует о преобладании процессов пролиферации над процессами дифференцировки. Нарастание количества многоклеточных эпителиальных комплексов, в частности обширных комплексов – свыше 10 клеток свидетельствовало об усилении процессов десквамации и сопутствует разрыхлению эпителиального пласта при выраженных деструктивных изменениях эпителия с ослаблением и разрывом межклеточных контактов. Появление дистрофически измененных клеток, появление «клеток раздражения», напоминающих клетки 3-го типа, но имеющие выраженную базофильную цитоплазму следует рассматривать как проявления повреждающего действия патологического процесса в слизистой оболочке щеки, сопровождающегося значительными патоморфологическими изменениями ее тканевых структур. Усиление микробного контаминирования молодых эпителиальных клеток 2-го типа указывает на общее разрыхление эпителиального пласта, связанного с ослаблением и разрывом межклеточных контактов в результате выраженных дистрофических изменений в эпителии слизистой оболочки щеки. Присутствие в цитограмме фагирующих клеток ($44,2 \pm 2,2$) указывает на активность воспалительного процесса и агрессивность клеток инфильтрата.

Выбор цитологического метода в клинических исследованиях объясняется его простотой и доступностью, он достоверен и достаточно эффективен. Одной из особенностей при взятии цитологического материала

было использование так называемого «места риска». «Место риска» – наиболее частая локализация элемента поражения и показатель взятия материала с патологического элемента. В наших клинических исследованиях – слизистая оболочка щеки по линии смыкания зубов и эрозивный элемент поражения.

Глава 5. Разработка схем лечения и изучение клинической эффективности при плоском лишае

5.1 Сравнительная характеристика результатов лечения больных плоским лишаем с изолированным поражением слизистой оболочки рта. Приведены данные сравнительного лечения пациентов основной группы и группы сравнения. В 1 группе, основная группа (39 больных) проводилось комплексное лечение с использованием в местной терапии полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Во 2 группе, группа сравнения (21 больных) проводилось комплексное лечение с использованием в местной терапии метилурациловой мази и витамина А. При лечении пациентов использовался принцип комплексности: общее и местное. В ходе исследования доказана клиническая эффективность полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином при лечении больных плоским лишаем СОР. Следует выделить существенные изменения состояния слизистой оболочки рта при использовании в местной терапии полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином, особенно при наиболее тяжелых клинических формах, таких как экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы: уменьшение основных симптомов (боль, жжение, сухость, отек слизистой оболочки) при экссудативно-гиперемической форме наблюдались на $5 \pm 1,0$ день лечения, к $7 \pm 1,0$ дню лечения – исчезновение боли, боль возникала только при приеме раздражающей пищи. Наблюдалось уменьшение участков гиперемизированной слизистой оболочки, т.е. тенденция к затиханию воспалительных явлений. К $12 \pm 2,0$ дню лечения – полностью исчезли гиперемизированные участки слизистой оболочки, болевой симптом был слабовыраженным и практически не беспокоил больных. Картина клинического выздоровления в целом наблюдалась на $14 \pm 1,0$ день.

Полимерная плёнка с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином обладает противовоспалительным, антимикробным и ранозаживляющим действиями. Цитологические исследования доказали сокращение сроков эпителизации эрозий. Было доказано отсутствие местного раздражающего действия, общетоксических и аллергических свойств. Лекарственная форма плёнки удобна в применении, она обладает пролонгированным действием, сама рассасывается под действием ротовой жидкости, больные могли её самостоятельно накладывать в домашних условиях.

Исходя из данных динамики срока эпителизации и ремиссии, эффективность проводимого лечения при разных его вариантах была неодинаковой ($P < 0,009$). Наилучший результат по всем показателям был получен при использовании полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином ($P < 0,001$). Это подтверждено сокращением срока лечения (устранение субъективных и воспалительных признаков заболевания) и исходом лечения. Именно в этой группе у всех больных удалось достигнуть улучшения общего состояния, включая психоэмоциональное, удлинения срока ремиссии и отсутствие осложнений не только в ходе лечения плоского лишая, но и после проведенного курса терапии. Полученные результаты позволяют нам рекомендовать в практическое здравоохранение полимерную плёнку с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином.

5.2 Сравнительная характеристика результатов лечения больных плоским лишаем с сочетанным поражением слизистой оболочки рта и кожи. В общем лечении больных ПЛ двух сравниваемых групп (сочетанное поражение) был назначен препарат синтетического производного витамина А – неотигасон (37 больных). Назначение ретиноида зависело от характера и площади поражения кожного покрова, неотигасон назначался внутрь по следующей схеме: 3 больным с генерализованным поражением кожного покрова по 60 мг первые 4 дня, с 5 дня – по 25 мг; 9 больным с поражением кожи до 50% – в дозировке 60 мг первые пять дней, в последующие дни на протяжении $12 \pm 3,0$ дней по 25 мг; 25 больным с поражением кожи до 25% – в течение 3 дней по 50 мг, с 4 дня – по 25 мг в течение $10 \pm 2,0$ дней. В основной группе наблюдения (20 больных) местная терапия заключалась в использовании полимерной плёнки с ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином с целью купирования воспалительных признаков. У больных процессы заживления в полости рта были более эффективными, по сравнению с группой сравнения: исчезновение папулезных элементов наблюдалось у всех больных с типичной формой, быстро купировались признаки воспаления у больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами (на $12 \pm 2,0$ день и на $16 \pm 1,0$ день лечения соответственно), эпителизация эрозивных элементов наблюдалась на $22 \pm 2,0$ день лечения. У троих пациентов – в полости рта оставались эрозивные элементы, т.е. результаты лечения были без изменений. У двоих пациентов с экссудативно-гиперемической формой оставались папулезные элементы на участках СОР, не причиняющие беспокойства больным, т.е. наблюдался переход клинической формы в благоприятную форму заболевания: в типичную форму. В первые дни лечения существенных изменений на участках кожного покрова не наблюдалось. Практически у всех больных сухость кожного покрова уменьшилась на 3 день лечения, на 5 день лечения – сухость кожного покрова не наблюдалась, папулы упустились, новых высыпаний не наблюдали, но

наблюдалось интенсивное шелушение кожи, что явилось побочным действием данного препарата. После исчезновения очагов шелушения и приёма лекарства - кожный покров приобретал гладкую и здоровую поверхность.

17 больным (группа сравнения) с сочетанным поражением СОР и кожи было проведено лечение традиционным способом. Продолжительность общего лечения зависела напрямую от клинического течения заболевания и от вышеуказанной схемы в зависимости от площади поражения кожного поражения. В местной терапии больным с типичной формой проводили антисептическую обработку и затем накладывали аппликаты с метилурациловой мазью и витамином А, с экспозицией 20 минут.

Из полученных клинических данных следует, что в условиях стационара необходима санация полости рта больным, в особенности с сочетанным поражением, лечение патологии пародонта, рациональное протезирование. Одновременно с оздоровительными мероприятиями в полости рта необходимо проведение антисептической обработки, применение обезболивающих, противовоспалительных и ранозаживляющих средств. Проведение этих мероприятий в обеих группах позволили у больных устранить явления интоксикации, способствовать полноценному приёму пищи, нормализовать сон и аппетит, улучшить общее состояние. Однако в данных группах были различия: больным, которым в ходе местного лечения применялась полимерная плёнка с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином была значительно лучше. Проведенные клинические исследования позволили сделать вывод о том, что назначение в общей терапии синтетического производного витамина А является эффективным, несмотря на ряд его побочных действий. Данный препарат способствует купированию воспалительного процесса на коже, он быстрее элиминирует из организма, по сравнению с рядом других препаратов данной группы, например, тигасоном. Очень удобным является лекарственная форма препарата (капсулы для приёма внутрь) и больным назначалось только одно лекарственное средство в общей терапии, т.е. использовалась монотерапия.

5.3 Оценка эффективности психоэмоционального состояния больных плоским лишаем. В ходе настоящего исследования было подтверждено существование нарушений психоэмоционального состояния у больных ПЛ. Нарушение нервной системы в развитии ПЛ на сегодняшний день является общепризнанной теорией. Поэтому существенным явилось изучение влияния апробируемой полимерной плёнки с ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином на психоэмоциональное состояние больных ПЛ. У больных отмечалось понижение количества баллов в зависимости от варианта терапии. Количество баллов снизилось во всех группах, но различия имели значимый характер лишь в основной группе больных. В зависимости от варианта терапии у

больных с типичной формой отмечалось понижение индекса психоэмоционального состояния. Однако при сравнении традиционного метода лечения с основной группой, где использовалась полимерная плёнка с ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином были отличия в оценке уровня психоэмоционального состояния у больных. В группе больных с применением полимерной плёнки с ГК в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином показатель индекса психоэмоционального состояния соответствовал 17,5 баллам, что практически способствовало нормализации психоэмоционального состояния, в отличие от традиционного метода лечения – 21,6 баллов. В основной группе показатель психоэмоционального состояния улучшался в ходе лечения и после лечения, что мы можем объяснить тем, что применение полимерной плёнки также влияло на состояние больных, в том числе психоэмоциональное. Удобство применения самой плёнки, отсутствие неприятных вкусовых качеств, отсутствие скопления ротовой жидкости, длительность применения (около часа) и возможность самостоятельного использования в домашних условиях, эффективность в лечении – все это повлияло, в целом, на психоэмоциональное состояние больных.

5.4 Оценка эффективности лечения больных плоским лишаем по данным цитогаммы. Проведенное лечение вызывало изменения в цитологической картине мазков-отпечатков у больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ СОР. Положительная динамика в отношении всех показателей, по сравнению с исходными показателями, была статистически значима независимо от вариантов комплексного лечения ($P < 0,001$). В группе больных, которым лечение проводилось традиционным способом, снижение показателей цитогаммы изменилось незначительно: количество дистрофически измененных эпителиальных клеток, фагирующих клеток, сегментоядерных нейтрофилов, мононуклеаров снизилось в 1,2 раза. Незначительно снизилось общее количество эпителиальных клеток 1-го и 2-го типов, а количество эпителиальных клеток 3-го и 4-го типов незначительно повысилось. Показатели цитогаммы на фоне понижения эпителиальных клеток 1-го и 2-го типов, отмечалось повышение эпителиальных клеток 3-го и 4-го типов. Уменьшилось количество фагирующих клеток, мононуклеаров, голоядерных моноцитов. Но наиболее значимым было понижение количества сегментоядерных нейтрофилов – почти в 2 раза, что свидетельствует о положительной динамике лечения. Положительная динамика цитогамм отмечалась у больных основной группы: наблюдалось резкое понижение количества сегментоядерных нейтрофилов, мононуклеаров, фагирующих клеток и контаминированных эпителиоцитов 2-го, 3-го и 4-го типов, но они не достигали нормы. Снижался «индекс роста эпителия», но не достигал уровня контрольных величин. Наблюдалась тенденция повышения эпителиальных

клеток 3-го и 4-го типов. При сопоставлении цитограмм именно в этой группе больных отмечалась тенденция к большим позитивным сдвигам. Однако разница была статистически значимой лишь при сопоставлении сегментоядерных нейтрофилов и мононуклеаров ($P < 0,01$). Значительно возросло общее количество эпителиальных клеток 3-го и 4-го типов – более чем в 2 раза, а количество эпителиальных клеток 1-го и 2-го типов уменьшилось почти в 2 раза, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии

5.5 Разработка противорецидивного курса лечения. При ведении больных плоским лишаем существенное значение представляла реабилитация, т.е. восстановление функции организма после проведенного курса терапии. Значимость восстановления функции организма больного после лечения имела не только медицинский и профилактический, но и социальный аспект ввиду особенности обследуемого контингента больных: лица среднего и старшего возраста. Реабилитационные мероприятия проводили с первых дней лечения больного. В первую очередь, это касалось устранения стресс-фактора и риск-фактора (предрасполагающего) с соблюдением правил врачебной деонтологии. Тщательный опрос и осмотр позволил установить причинный фактор, установить гиперчувствительность к различным агентам (бытовые, профессиональные). Проводилась беседа о необходимости защиты СОР и кожи от травм и микротравм, которые могут вызвать изоморфную реакцию (положительный симптом Кебнера). Особое внимание уделялось состоянию зубов, санации полости рта, своевременному удалению разрушенных зубов, не подлежащих восстановлению, лечению воспалительных и воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, устранению протезов, травмирующих СОР, устранению протезов из разнородных металлических включений и замена их на рациональные ортопедические конструкции. Существенным являлись организация труда и отдыха, исключение нервно-эмоциональной нагрузки, стрессовой ситуации. Особое значение придавалось лечению функциональных нарушений нервной системы и заболеваний внутренних органов. Больные ПЛ представляют группу риска, особенно в отношении сахарного диабета и гипертонической болезни. Поэтому этим больным необходим постоянный контроль за уровнем содержания глюкозы в крови и артериальным давлением. Все эти факторы имели решающее значение в проведении реабилитационных мероприятий и в профилактике рецидива заболевания. Профилактика рецидива, как и реабилитационные мероприятия, начиналась проводиться с первых дней лечения больного и заключалась в санации полости рта, рациональном протезировании, выполнении врачебных назначений, включая соблюдение режима питания, отдыха, процедуры закаливания. Регулярно проводилась беседа о текущем состоянии больного, включая элементы

психоэмоционального статуса и этапы выздоровления. Показанием для проведения противорецидивного курса лечения явились отсутствие жалоб при явке пациентов на контрольный осмотр и отсутствие выраженных клинических проявлений заболевания. Нашими исследованиями установлено, что для больных с типичной формой после окончания курса лечения (в случае благоприятного течения заболевания, стойкая ремиссия), достаточно проведения одного противорецидивного курса лечения – через 12 месяцев; для больных с экссудативно-гиперемической формой – 2 курса с интервалом 5,5-6 месяцев; для больных с эрозивно-язвенной формой – 3 курса с интервалом 3,5–4 месяца; для больных с гиперкератотической формой – 2 курса противорецидивного лечения с интервалом 6 месяцев.

Однако каждый больной был предупрежден: в случае появления симптомов заболевания (рецидив) обратиться к врачу-стоматологу для проведения повторного курса лечения. В случае возникновения обострения сопутствующей патологии, стрессовой ситуации, травмировании слизистой оболочки полости рта возможен индивидуальный подход к проведению противорецидивного курса лечения. Больные (71,6%), которым был проведен противорецидивный курс лечения, отмечали значительное улучшение общего состояния (включая психоэмоциональное), отсутствовали признаки утомления, раздражительности, головной боли и гриппозных состояний, а также обострения со стороны сопутствующей патологии. Выбранный нами безопасный и доступный способ противорецидивного лечения позволил увеличить сроки ремиссии, уменьшить осложнения и способствовать улучшению специфической и неспецифической резистентности организма.

После проведения противорецидивного курса лечения у больных с типичной формой ПЛ СОР сроки ремиссии составили 2,5 года. У больных с экссудативно-гиперемической формой ПЛ СОР – после первого курса противорецидивного лечения отмечался переход в типичную форму у троих больных. Сроки ремиссии составили в среднем 1,9 года. У больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ СОР – после первого курса противорецидивного лечения наблюдалась трансформация клинической формы у одной больной в экссудативно-гиперемическую форму и у 5 больных – в типичную форму. Сроки ремиссии составили около 1,2 года. У больных с гиперкератотической формой ПЛ СОР – 5 пациенткам был проведен один курс противорецидивного лечения, сроки ремиссии составили 1,5 года.

Таким образом, больные плоским лишаем должны находиться под наблюдением (диспансеризация) врача и являться на контрольные осмотры с целью предупреждения рецидива заболевания. Поэтому при благоприятном течении болезни больные должны проходить контрольные осмотры у лечащего врача со следующей периодичностью: больные с типичной формой

заболевания 2 раза в год; больные с экссудативно-гиперемической формой – 3 раза в год; больные с эрозивно-язвенной формой – 4 раза в год и больные с гиперкератотической формой – 3 раза в год. Схема наблюдения за больными и проведение противорецидивного курса лечения обоснованы исходя из принципа диспансерного наблюдения за больными плоским лишаем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Плоский лишай, по обращаемости, составляет 33,3% в общей структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта. Основной пик заболеваемости приходится на возрастные группы 40-49 лет (22,5%) и 50-59 лет (42,5%), причем женщины болеют в 2 раза чаще (76,6%). Для больных плоским лишаем, характерна поздняя обращаемость в клинику – в сроки свыше 5 лет от начала заболевания обратилось 39,2% пациента. В 45,6% случаев выявлено расхождение диагноза (с направлением и клинического). В 12,8% случаях развитие заболевания носило ятрогенный характер и связано с ошибками в работе врача-стоматолога.

2. Психодиагностический тест «Стресс-симптом» является информативным для диагностики, выявления группы риска развития плоского лишая среди населения, а также оценки эффективности лечения. У больных с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами плоского лишая наблюдалась склонность к депрессии, выявлен высокий уровень нарушения психоэмоционального статуса (33,8 и 37,2 балла соответственно), у больных с типичной и гиперкератотической формами – средний уровень нарушения (21,3 и 25,7 балла), по сравнению с контрольной группой (1,6 балла).

3. Для определения границы патологического очага и как критерий эффективности лечения был использован модифицированный метод фотоактивации, в синем световом потоке с длиной волны 443 нм.

4. Факторами риска, имеющими существенное значение в развитии заболевания, являются частые стрессовые ситуации, наличие сопутствующей патологии, самолечение, позднее обращение к врачу-стоматологу. Из местных причин, приводящих к развитию заболевания, определены острые края разрушенных зубов, некачественные пломбы и ортопедические конструкции, пломбы из амальгамы, гиперчувствительность к мономеру пластиночных протезов, разнородные металлические включения ортопедических конструкций.

5. Лечение больных плоским лишаем с использованием в местной терапии полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с

метронидазолом и хлоргексидином и метод фототерапии является наиболее эффективным по сравнению с традиционной схемой лечения, на что указывают сроки эпителизации (10,2 дня и 20,6 дней соответственно), удлинение срока ремиссии (5,6 и 11 месяцев соответственно), существенное улучшение психоэмоционального состояния (15,3 и 29,8 балла соответственно).

6. Подход к лечению больных плоским лишаем должен быть дифференцированным, исходя из клинической формы заболевания, степени тяжести патологического процесса, наличия провоцирующих факторов и сопутствующей патологии, способствовать повышению специфической и неспецифической резистентности организма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В стандарты учетно-отчетной документации по стоматологии включить обязательный учёт больных с патологией СОПР по нозологическим формам. В штате лечебного учреждения предусмотреть должность врача-стоматолога общей практике со специализацией по заболеваниям СОПР. При лечении данной категории больных необходимо наличие дневного стационара для проведения врачебных назначений и наблюдения, учитывая клинические особенности заболевания и возрастной аспект. В лечебных учреждениях стационарного типа, особенно при наличии заболеваний с сочетанным поражением СОПР и кожи, необходимо введение штатной единицы врача-стоматолога общей практики.

2. В практической работе использовать разработанную карту комплексного обследования пациента с патологией СОПР с приложением схемы полости рта для обозначения элемента поражения. Для выявления причинного фактора в развитии заболевания использовать диагностический алгоритм.

3. При диагностике и для оценки эффективности лечения больных плоским лишаем использовать модифицированный нами диагностический метод фотоактивации в синем световом потоке с длиной волны 443 нм, цитологические исследования, особенно при клинических формах с нарушением целостности покровного эпителия.

4. Для лечения больных плоским лишаем наиболее целесообразным является использование полимерной плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином. Полимерные плёнки имеют хорошую адгезию и накладываются на слизистую оболочку рта с очагами поражения до полного их рассасывания 2 раза в день. В

качестве физического фактора использовать излучение гелий-неонового лазера с выходной мощностью 20 мВт, с наложением световода на поверхностный участок кожи в проекции декубитальной вены (экстракорпоральный метод облучения крови, с предварительным тушированием участка кожи 1–3% раствором метиленовой сини) с экспозицией 30–40 минут, через день. Количество процедур – 5 на курс лечения.

5. Проводить противорецидивный курс лечения на основе препаратов растительного происхождения с целью удлинения ремиссии, уменьшения осложнений и стабилизации патологического процесса. В качестве растительных средств использовать траву тысячелистника, цветки календулы, листья крапивы, корень солодки, плоды шиповника. Приготовленный настой в разведении 1:30 принимать внутрь в зависимости от клинической формы заболевания: пациентам с типичной формой – по 0,25 стакана (желательно утром) в течение 10 дней; пациентам с экссудативно-гиперемической формой – по 0,25 стакана (утром и вечером) в течение 20 дней; пациентам с эрозивно-язвенной формой по той схеме в течение 30 дней и пациентам с гиперкератотической формой по той же схеме в течение 14 дней.

6. Исследованиями установлено, что для больных с типичной формой заболевания после окончания курса лечения, достаточно проведение одного противорецидивного курса через 12 месяцев; для больных с экссудативно-гиперемической формой – 2 курса с интервалом 5,5–6 месяцев, для больных с эрозивно-язвенной формой – 3 курса с интервалом 3,5–4 месяца и для больных с гиперкератотической формой – 2 курса с интервалом 6 месяцев. Однако, каждый пациент должен быть предупрежден: при появлении симптомов заболевания (рецидив) обратиться к врачу-стоматологу для проведения повторного курса лечения.

7. В повседневной практике врачам-стоматологам устранять раздражающие (провоцирующие) факторы в полости рта, проводить лечение дентальной патологии, которые могут способствовать развитию плоского лишая в полости рта.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Искакова, М. К.** Способ лечения эрозивных поражений слизистой оболочки полости рта с применением гелий-неонового лазера [Текст] / М.К. Искакова // Инновационный патент на изобретение Республики Казахстан № 2536 от 27.03.2012 года

2. **Искакова, М. К.** Способ определения размеров очага поражения при воспалительных заболеваниях слизистой полости рта [Текст] / М. К. Искакова, Л. Я. Зазулевская // Инновационный патент на изобретение Республики Казахстан № 25628 от 27.03.2012 года

3. **Ospanova, A. K.** Obtaining Thin-Films Based on Chitosan and Carboxymethylcellulose with Antibacterial Properties for Biomedical Devices [Text] / A.K. Ospanova, B.E. Savdanbekova, M.K. Iskakova and etc. // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. – Barcelona, 14-16 августа, 2017; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=31052928>

4. **Искакова, М. К.** Поиски новых решений диагностики и лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта [Текст] / М. К. Искакова, Г.М. Саякова, К.О. Шарипов // Здоровье семьи – 21 век. - № 1 (1). – Пермь, 2017. – С. 72-76; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32651206>

5. **Парманкулова, Т. Н.** Разработка стоматологического геля с противовоспалительным и ранозаживляющим действием [Текст] / Т.Н. Парманкулова, С.Е. Келимханова, М.К. Искакова и др. // Вестник Казахского национального университета. - № 2 . – Алматы, 2017. – С. 308-310; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32485025>

6. **Искакова, М.К.** Микробиологические исследования при разработке стоматологической пленки антибактериального действия [Текст] / М.К. Искакова, Е.А. Соловьева, У.А. Куватбаева, Д.Ж. Батырханова // Вестник Казахского национального университета. - № 3 . – Алматы, 2017. – С. 173-178

7. **Искакова, М. К.** Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний [Текст] / М.К. Искакова, А.Е. Заркумова, Г.К. Нурмухамбетова // Вестник Казахского национального университета. - № 1. – Алматы, 2018. – С. 161-166; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34989841>

8. **Savdanbekova, B.E.** Quantum-chemical substantiation of the structure and properties of chlorhexidine and its boron derivatives as antibacterial additives for nanofilms of medical purposes [Text] / A.K. Ospanova, B.E. Savdanbekova, M.K. Iskakova and etc. // Journal of Chemical Technology and Metallurgy. – Т.54. - № 3. – Болгария, 2019. - С.496-502; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39001715>

9. **Искакова, М.К.** Амилоидоз слизистой оболочки полости рта [Текст] / М.К. Искакова, А.А. Акжигитов // Журнал стоматологии и

краниофациальных исследований. - № 1. – 2020. - С. 59-65; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://inlibrary.uz/index.php/oral_medicine

10. **Искакова, М.К.** Изучение фармакологической активности дентальных пленок на основе гиалуроновой кислоты (экспериментальное исследование) [Текст] / М.К. Искакова, Е.А. Соловьева, У.А. Куватбаева // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, 2022. - № 3. – С. 144-151; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49806554>

11. **Масакбаев, А.Д.** Полезная модель [Текст] / А.Д. Масакбаев, А.К. Бошкаева, М.Т. Телман, М.К. Искакова // Патент Республики Казахстан № 7506 от 14.10.2022 года

12. **Искакова, М.К.** Лечение эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта (по данным обзора литературы) [Текст] / М. К. Искакова, М.Ж. Рахимбаева // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. - № 2 (40). – Алматы, 2023. – С. 59-70; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/325/282>

13. **Искакова, М. К.** Клинические особенности течения плоского лишая слизистой оболочки рта [Текст] / М.К. Искакова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - № 4. – 2023. – С. 76-84; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54791079>

14. **Искакова, М. К.** Практические случаи проявления плоского лишая слизистой оболочки рта [Текст] / М.К. Искакова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - № 4. – 2023. – С. 85-89; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54791080>

15. **Искакова, М. К.** Характеристика цитологического состояния полости рта у больных эрозивно-язвенной формой плоского лишая [Текст] / М.К. Искакова, К.Б. Куттубаева, П.Д. Абасканова // Alattoo Academic Studies № 3. - 2023. – С. 471-480; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54881672>

Искакова Марьям Козбаевнанын «Ооз көндөйүнүн былжыр челинин жалпак чакалай оорусун диагностикалоонун жана дарылоонун заманбап аспекти» деген темада 14.01.14 – стоматология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: жалпак чакалай, изилдөө, себеби, дарылоо

Изилдөөнүн объектиси: 29 жаштан 60 жашка чейинки жана андан жогорку жаштагы ооздун былжыр челинин э жалпак чакалай оорусунун ар кандай клиникалык формалары менен ооруган бейтаптар алынды, алардын 13ү эркектер жана 47си аялдар болгон.

Изилдөөнүн предметтери: ооздун былжыр челинин жалпак чакалайлар оорусунун диагностикасынын өзгөчөлүктөрү, курстары жана патогенетикалык терапиясы.

Изилдөөнүн максаты: ооздун былжыр челинин жалпак чакалай оорусу бар бейтаптарды диагностикалоо жана дарылоо ыкмаларын оптималдаштыруу.

Изилдөөнүн методдору жана аппараты: ретроспективдүү, перспективдүү, лабораториялык, статистикалык. Эксперименталдык изилдөөлөрдү жана цитологиялык изилдөөлөрдү жүргүзүү үчүн жабдуу.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы. Ооздун былжыр челинин патологиясынын башка нозологиялык формаларынын арасында кайрылуулар боюнча (33,3%) ооздун былжыр челинин жалпак чакалайларынын жогорку таралышы аныкталган. Эң көп диагноз коюлган эрозиялык-жаралуу (46,7%) жана типтүү формалары (31,7%). Экссудациялык-гиперемиялык жана гиперкератоздук формалар тиешелүүлүгүнө жараша 13,3 жана 8,3% учурларда аныкталган. «Стресс-симптом» тестинин негизинде психоэмоционалдык абалдын бузулушу аныкталып, оорунун себептери жана аны күчөтүүчү (провокациялоочу) факторлорду эске алуу менен диагностикалык алгоритм иштелип чыккан. Фотоактивдештирүү ыкмасынын негизинде ооз көндөйүнүн былжыр челинин жабыркоосунун чыныгы чеги аныкталат. Метронидазол жана хлоргексидин менен бирге гиалурон кислотасы бар полимердик пленканы колдонуу менен жалпак чакалай менен ооруган бейтаптарды дарылоонун натыйжалуулугун баалоо негизделген.

Колдонуу боюнча сунуштар. Гиалурон кислотасынын негизиндеги полимердик пленкалар Метронидазол жана Хлоргексидин менен айкалышып, толук айыкканга чейин күнүнө 2 жолу толук сиңгенге чейин ооз көндөйүнүн оорунун байкалган очогу бар былжыр челине сүйкөлөт.

Колдонуу тармагы: стоматология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Искаковой Марьям Козбаевны на тему: «Современные аспекты диагностики и лечения плоского лишая слизистой оболочки рта» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология

Ключевые слова: плоский лишай, исследование, причина, лечение.

Объект исследования: пациенты с различными клиническими формами плоского лишая слизистой оболочки рта в возрасте от 29 до 60 лет и старше, из них 13 мужчин и 47 женщин.

Предмет исследования: особенности диагностики, форм течения и патогенетической терапии плоского лишая слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования: разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения в комплексной терапии больных плоским лишаем слизистой оболочки рта.

Методы исследования и аппаратура: ретроспективный, проспективный, лабораторный, статистический. Оборудование для экспериментальных исследований и цитологических исследований.

Полученные результаты и их новизна. Выявлена высокая распространенность плоского лишая слизистой оболочки рта по обращаемости (33,3%) среди других нозологических форм патологии. Наиболее часто диагностируются эрозивно-язвенная (46,7%) и типичная формы (31,7%). Экссудативно-гиперемическая и гиперкератотическая формы выявлены в 13,3 и в 8,3% случаях соответственно. На основании теста «Стресс-симптом» определено нарушение психоэмоционального состояния и разработан диагностический алгоритм с учетом причинных и предрасполагающих (провоцирующих) факторов. На основе метода фотоактивации определяется истинная граница поражения слизистой оболочки рта. Данные психодиагностического, цитологического методов исследования позволили определить отдельные звенья механизма развития плоского лишая у обследованного контингента. Обоснована оценка эффективности лечения больных плоским лишаем с применением полимерной плёнки с гиалуроновой кислотой в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином.

Рекомендации по использованию. Полимерные плёнки на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с метронидазолом и хлоргексидином накладывают на слизистую оболочку полости рта с очагами поражения до полного их рассасывания 2 раза в день до полного выздоровления.

Область применения: стоматология.

SUMMARY

of the dissertation work by Iskakova Mariam Kozbaevna on the topic "Modern aspects of diagnosis and treatment of oral mucosal lichen planus" for the degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.14 - dentistry

Key words: lichen planus, study, cause, treatment.

Research object: patients with various clinical forms of oral mucosal lichen planus aged 29 to 60 years and older, including 13 men and 47 women.

Subject of the study: features of diagnosis, course forms, and pathogenetic therapy of oral mucosal lichen planus.

The purpose of the study: optimization of diagnostic methods and treatment of patients with oral mucosal lichen planus.

Research methods and equipment: retrospective prospective, laboratory, statistical. Equipment for experimental and cytological research.

Results obtained and their novelty: A high prevalence of oral mucosal lichen planus was detected based on patient referrals (33.3%) among other nosological forms of pathology. The erosive-ulcerative form (46.7%) and typical form (31.7%) are most frequently diagnosed. Exudative-hyperemic and hyperkeratotic forms were found in 13.3% and 8.3% of cases, respectively. Based on the "Stress Symptom" test, a disturbance in the psychoemotional state was determined, and a diagnostic algorithm was developed considering causal and predisposing (provoking) factors. The true boundary of oral mucosal lesions is determined using the photoactivation method. The data from psychodiagnostic and cytological research methods allowed identifying individual links in the mechanism of lichen planus development in the examined population. The effectiveness of treatment for patients with lichen planus using a polymer film with hyaluronic acid in combination with metronidazole and chlorhexidine is justified.

Recommendations for use: Polymer films based on hyaluronic acid in combination with metronidazole and chlorhexidine are applied to the oral mucosa with affected areas until complete resolution, twice a day until full recovery.

Scope: dentistry.



Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92