

На правах рукописи

Шакирова Альмира Вильевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПОЛОСТИ
РТА**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор Н.С.Стрелков)

Научный руководитель –

доктор медицинских наук,
профессор ГБОУ ВПО «Ижевская
государственная медицинская академия»
Минздрава России, зав. каф.
терапевтической стоматологии

***Рединова Татьяна
Львовна***

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная
медицинская академия»
Минздрава России,
зав. каф. стоматологии ФПКВ

***Гажва Светлана
Иосифовна***

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Чувашский государственный
университет им И.Н.Ульянова» Минздрава России
каф. пропедевтики стоматологических
заболеваний и новых технологий

***Мухамеджанова
Любовь Рустемовна***

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Уфа).

Защита состоится «29» октября 2015 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.067.01 при Государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего профессионального образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская,
26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМУ им.
академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул.
Петропавловская, 26); с авторефератом – на сайте www.pisma.ru,
www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта – это хроническое воспалительное заболевание с длительным рецидивирующим течением, имеющее многообразие клинических форм с высоким риском озлокачествления (Л.В. Петрова, 2002; О.Ф. Рабинович, 2001; I. Al-Hashimi, 2007; Y. Liu, 2010; Z. Jaafari-Ashkavandi et al., 2011; J. Au, D. Patel, 2013). Среди болезней слизистой оболочки полости рта (СОПР) красный плоский лишай встречается в 28 - 35% (Е.В. Боровский, 2001; И.В. Анисимова, В.Б. Недосеко, Л.М. Ломиашвили, 2008; С.И. Гажва с соавт., 2014, I. Al-Hashimi, 2007), сочетанное поражение с кожей имеет место в 23-75% случаев (Г.В. Банченко, 1991; О.Ф. Рабинович, 2001), а частота изолированного поражения слизистой оболочки полости рта по данным разных авторов варьирует от 17 до 77% (Г.В. Банченко, 1991; Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, 2001; Н.С. Белева, 2010).

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна:

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

Впервые на основании проведенного исследования разработаны цифровые показатели реологических свойств крови путем микроскопирования нативной

капиллярной капли и обоснована их объективность методами доказательной медицины (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 05.14 от 26.06.2014 А.В Шакирова, Т.Л. Рединова).

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

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

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

Клиническими и цитологическими методами доказана эффективность антиоксидантов, в комплексном лечении пациентов с осложненными формами красного плоского лишая полости рта.

Практическая значимость:

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

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

Выявлен высокий терапевтический эффект препаратов бетаметазона, особенно инъекционного введения, при лечении пациентов с осложненными формами красного плоского лишая полости рта.

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

Положения, выносимые на защиту.

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

Личное участие автора в выполнении исследования.

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

Степень достоверности и апробация результатов.

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

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научной конференции «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2012); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г.Д. Овруцкого (Казань, 2013); XX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Омск, 2014); научно-практической конференции, посвященной 35-летию

стоматологического факультета ИГМА (Ижевск, 2015); расширенном заседании кафедр стоматологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ижевск, 29.05.2015, протокол № 2); заседании научно-координационного совета по стоматологии ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 05.06.2015г., протокол № 95).

Публикации.

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

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, результаты исследований иллюстрированы 36 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 148 отечественных и 71 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и методы исследования. Согласно поставленным задачам был проведен анализ медицинских амбулаторных карт консультативного приема пациентов с заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости и записей журнала консультаций кафедры терапевтической стоматологии ИГМА за 2006-2015 годы. Всего проанализировано 1520 записей. Клинически обследован 151 пациент. При выполнении работы соблюдены основные этические принципы. Протоколы клинических и социологических исследований одобрены этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава РФ. Организация работы основывалась на методологическом подходе в соответствии с принципами доказательной медицины.

Согласно поставленным задачам было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, схема которого представлена на рисунке 1.

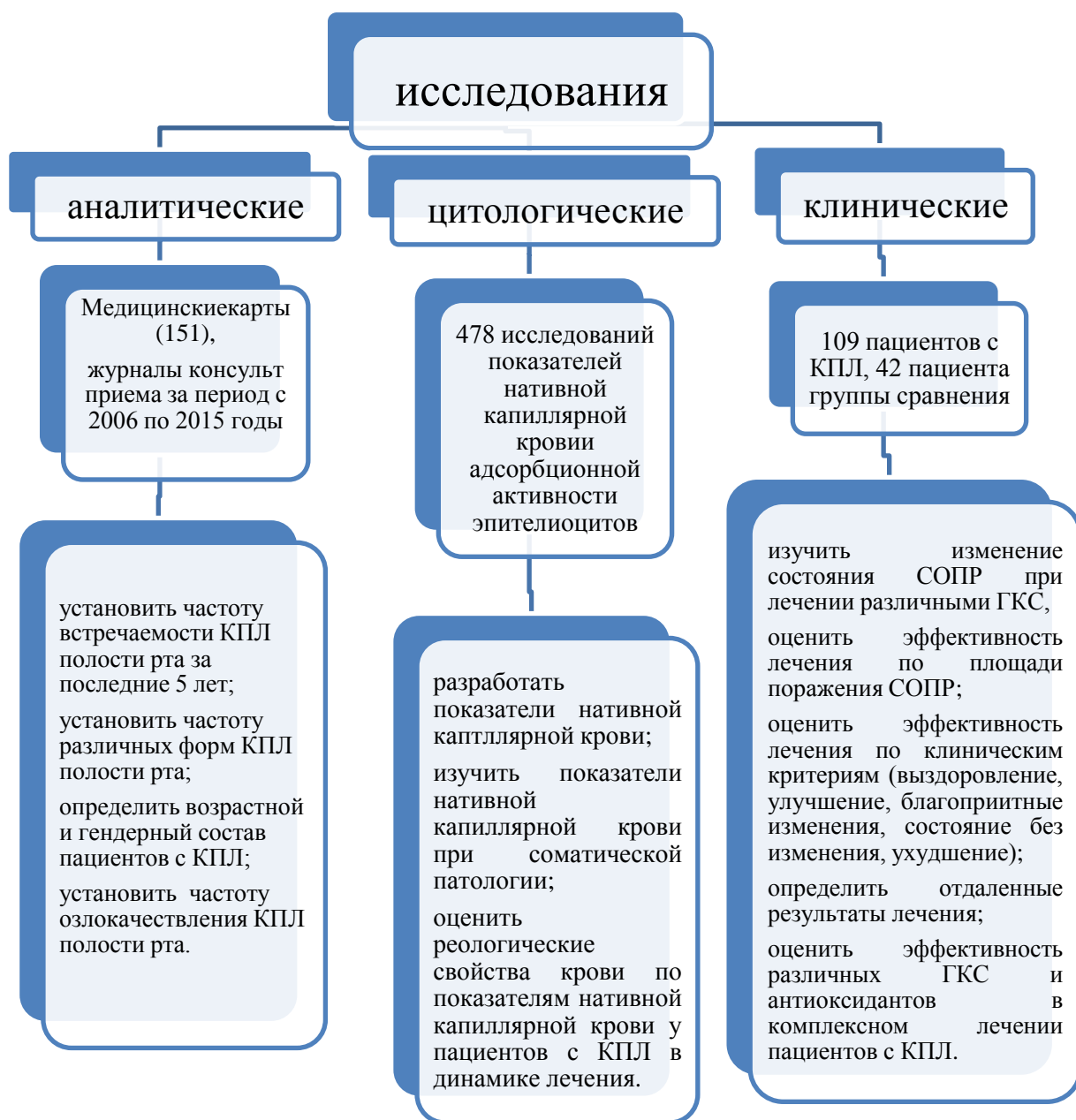


Рисунок 1. Схема исследования.

Всего обследован 151 пациент, разделенных на две группы. В основную группу вошли 109 пациентов с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (11 мужчин и 98 женщин) в возрасте от 24 до 79 лет (средний возраст $57,9 \pm 1,1$ лет). Осложненными формами плоского лишая полости рта считали: экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную и буллезную.

Критериями включения пациентов в основную группу клинического исследования являлось:

- осложненная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта;
- согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных;

Исключением из исследования являлось:

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

В зависимости от диагностированной соматической патологии основная группа была условно разделена на три подгруппы. В первую подгруппу вошло 49 человек с заболеваниями органов ЖКТ, вторую подгруппу составили 37 пациентов с патологией гепатобилиарной системы, а в третью подгруппу вошло 23 пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Группу сравнения составили 42 человека, из которых было 14 мужчин и 28 женщин в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст $53,8 \pm 1,4$ года) без патологии слизистой оболочки полости рта, находившиеся на дневном стационарном лечении в гастроэнтерологическом и терапевтическом отделениях БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртии с установленной соматической патологией, аналогичной заболеваниям пациентов с КПЛ СОПР.

Критериями включения пациентов в группу сравнения являлось:

- установленная соматическая патология, аналогичная выявленной у пациентов с КПЛ СОПР;

- возраст, соответствующий пациентам основной группы;
- компенсированное течение основного заболевания;
- согласие пациентов на исследование.

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

В зависимости от назначаемого лечения все пациенты основной группы сформировали 3 основные лечебные группы.

В первую основную лечебную группу вошло 43 человека, которым местно назначали в виде аппликаций комбинированный препарат на основе гидрокортизона, натамицина и неомицина сульфата («Пимафукорт») на очаги поражения дважды в день по 15 – 20 минут в течение месяца с перерывами в 2 дня через каждые 4 дня применения.

Вторую группу составили 37 человек, которым местно в виде аппликаций назначали препарат на основе бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфата и клотримазола («Тридерм») по такой же методике, что и в первой группе, в течение месяца.

В третью основную лечебную группу вошло 29 пациентов с КПЛ, которым назначали препарат бетаметазона дипропионата «Дипроспан» в виде инъекций по типу мандибулярной анестезии № 2 с интервалом в неделю (Н.Д. Брусенина, Е.А. Рыбалкина, 2007).

Дополнительно всем пациентам местно назначали аппликации масляного раствора витамина А, в качестве препарата общего действия внутрь назначали поливитаминный препарат «Алфавит». По показаниям перед приемом пищи назначали обезболивающие препараты («Камистад-гель» или 1-2% раствор лидокаина), в случае дисбиоза – пробиотики («Эуфлорин» L или B). Для коррекции базового лечения основного соматического заболевания направляли к лечащему врачу.

В зависимости от назначения антиоксиданта на основе коэнзима Q 10 и витамина E («Кудесан») все пациенты основной группы сформировали 2 условные лечебные группы.

В первую условную лечебную группу вошло 63 пациента, которым назначали комплекс лечения, но без включения в него антиоксидантов. Во вторую группу вошло 46 пациентов, которым в комплекс лечения включали антиоксидант «Кудесан».

В целом в исследовании применяли аналитические, клинические и лабораторные (цитологические) методы. Клиническое обследование пациентов с плоским лишаем полости рта начинали с выяснения жалоб и сбора анамнестических данных. Состояние слизистой оболочки полости рта оценивали по наличию элементов поражения, их количеству, локализации, выраженности воспалительных явлений, состоянию краев язвенных элементов и их размеров путем измерения очагов поражения и вычисления площади воспаления и площади эрозирования по формуле неправильного круга $S=(\pi \times d1 \times d2)/4$ в см², где $d1$ - наименьший диаметр, $d2$ - наибольший диаметр, π – константа равная 3,14. Для измерения этих диаметров использовали линейку и циркуль с пластиковыми колпачками для защиты слизистой оболочки. Все клинические данные записывали в медицинские карты с вкладками, включающими схематопограмму, рекомендованные ВОЗ в модификации О.С. Гилевой с соавт. в 2008г., разработанную сотрудниками кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

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

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

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

Оценку нативной капиллярной крови проводили микроскопически под большим увеличением непосредственно после взятия капиллярной крови из пальца в течение 10 – 15 минут. При заборе крови кожу концевой фаланги безымянного пальца руки дважды обрабатывали спиртовой салфеткой, первая капля снималась стерильной салфеткой, следующие капли (2–3) наносили на предметное стекло и без нажима закрывали покровным стеклом. Приготовленный образец нативной капли крови сразу же помещали на предметный столик микроскопа и исследовали сначала при малом увеличении (объектив 10×), а затем при большом (объектив 60×).

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

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

Подвижность эритроцитов оценивали по скорости их пробега на экране компьютера площадью 810 см² с калибровочной квадратной сеткой со стороной в 0,5 см в течение 10 секунд (по секундомеру).

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

Адсорбционную активность эпителиоцитов определяли по методике Т.А. Беленчук с соавт. (1987) в модификации Е.С. Васильевой с соавт. (1993). Эпителий для исследований получали при помощи соскоба гладилкой №1, поместив его на предварительно обезжиренное стекло для микроскопии. Стекла после этого высушивали на воздухе, закрепляли смесью Никифорова, окрашивали по методу Романовского – Гимзы. Микроскопию препаратов

проводили при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе с 630-кратным увеличением.

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

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

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

Обследование пациентов основной группы проводили до начала лечения, сразу после лечения, спустя 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Для определения клинической эффективности лечения использовали относительные критерии: выздоровление, улучшение, благоприятные изменения, без изменения, ухудшение (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП №16.15 от 13.05.2015 Шакирова А.В, Рединова Т.Л). «Выздоровление» определяли, если полностью эпителизировались эрозии и отмечалось отсутствие воспаления и папул; «улучшение» - переход осложненной формы заболевания в неосложненную; «благоприятные изменения» - уменьшение площади очагов воспаления и эрозирования; «без изменений» - степень поражения слизистой оставалась на прежнем уровне; «ухудшение» - обострение патологического процесса в виде увеличения площади эрозий или воспаления.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». Использовали параметрические и

непараметрические методы статистического анализа с вычислением средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), критерия достоверности Стьюдента (t), уровня значимости (p) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. По результатам наших исследований установлено, что распространенность КПЛ в Удмуртской республике по данным консультативного приема составляет, в среднем, 15,9% от числа пациентов с патологией СОПР, за последние пять лет частота встречаемости КПЛ возросла почти в 2 раза (рис.2), в 1,5 раза увеличилось число пациентов с осложненными формами КПЛ – экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной (с 23,2% и 38,4% в 2007 году до 32,4% и 47,6% в 2014 году), а число пациентов с неосложненной (типичной) формой снизилось при этом в 4,2 раза. В целом частота осложненных форм среди пациентов с КПЛ на сегодняшний день составляет 76,0% (рис.3). В результате анализа выявлено, что среди больных с КПЛ преобладают женщины (89,9% против 10,1% мужчин; $p < 0,001$). Чаще всего осложненные формы КПЛ встречаются у женщин в возрасте от 51 до 60 лет.

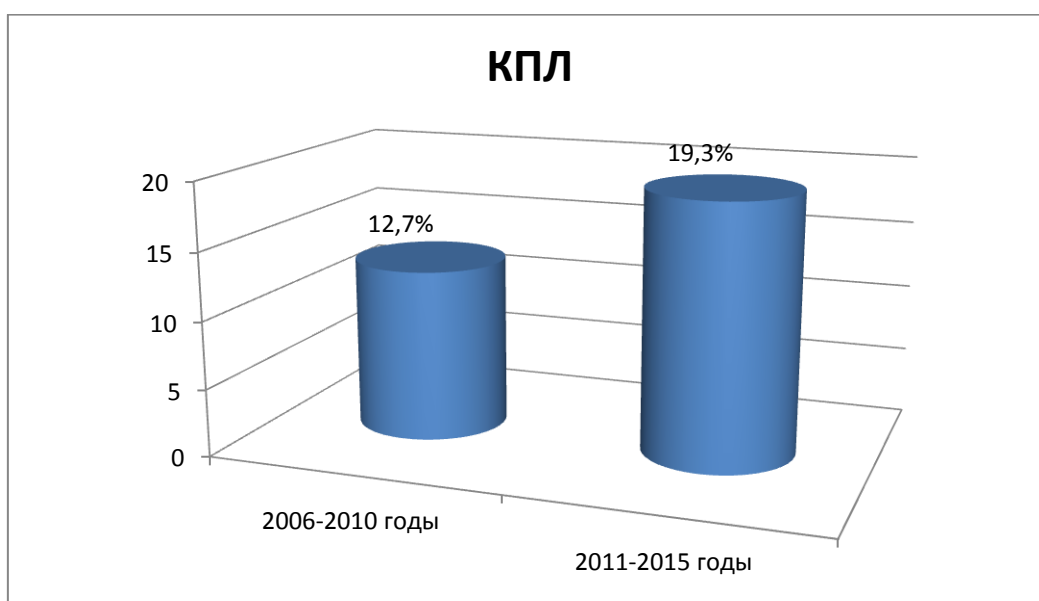


Рисунок 2. Частота встречаемости КПЛ среди заболеваний СОПР, за последние 10 лет в УР.

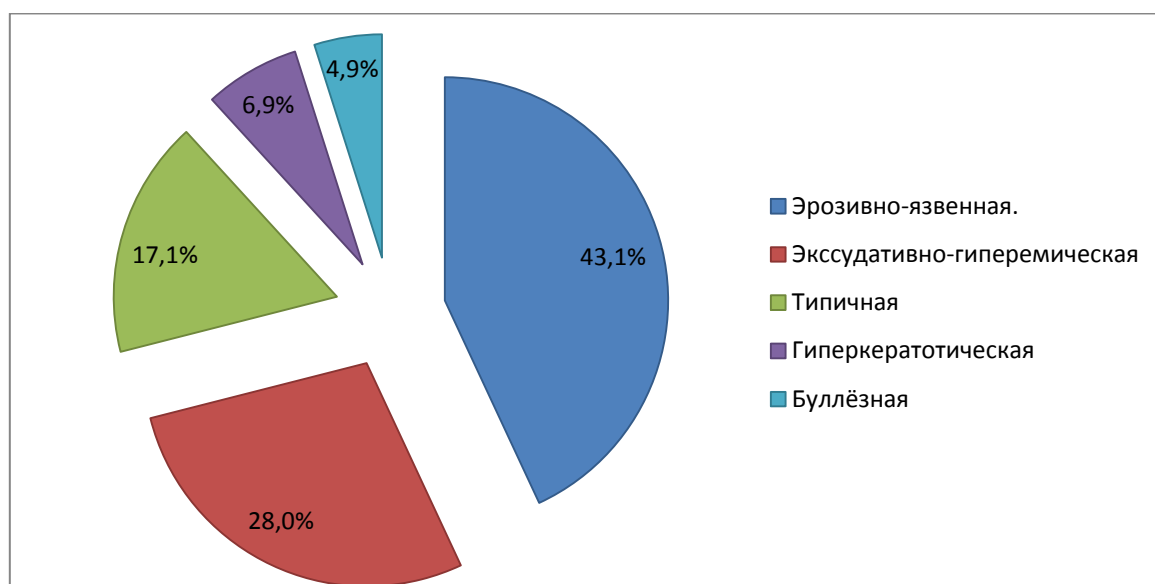


Рисунок 3. Распределение пациентов с различными формами КПЛ СОПР за последние 10 лет в УР.

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

При исследовании нативной капли крови установлено, что при патологии гепато-билиарной системы (группа сравнения) у пациентов резко повышено число эритроцитов с пойкилоцитозом и выражена их агрегация, кроме того значительно ускорено время выпадения нитей фибрина ($2,25 \pm 0,27$ мин.). У пациентов группы сравнения с заболеваниями желудочно-кишечного тракта резко замедлено время выпадения нитей фибрина ($6,05 \pm 0,43$ мин.), а у пациентов группы сравнения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в нативной капле крови выявлено значительное число эритроцитов с пойкилоцитозом, почти такое же, что и в

группе пациентов с патологией гепато-билиарной системы ($1,41 \pm 0,17$ балла и $1,46 \pm 0,25$ балла; $p > 0,05$).

При сопоставлении показателей крови между подгруппами основной группы и группы сравнения у всех пациентов с манифестацией КПЛ в полости рта, независимо от соматической патологии, выявлена высокая степень агрегации эритроцитов в нативной капле крови (табл. 1).

Таблица 1.

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

Подгруппа	Агрегация эритроцитов, баллы	Пойкилоцитоз клеток, баллы	Время выпадения фибрина, мин.	Скорость движения клеток, см/сек.
Первая основная	$2,12 \pm 0,15$	$1,32 \pm 0,13$	$4,21 \pm 0,27$	$0,87 \pm 0,17$
Первая сравнения	$1,05 \pm 0,25$	$0,60 \pm 0,16$	$6,05 \pm 0,43$	$0,81 \pm 0,11$
t	3,67	3,49	3,62	0,29
p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Вторая основная	$2,32 \pm 0,16$	$1,60 \pm 0,13$	$4,54 \pm 0,34$	$0,60 \pm 0,10$
Вторая сравнения	$1,40 \pm 0,28$	$1,46 \pm 0,25$	$2,26 \pm 0,27$	$0,80 \pm 0,12$
t	2,85	0,49	5,25	1,28
P	<0,01	>0,05	<0,001	>0,05
Третья основная	$2,34 \pm 0,15$	$1,41 \pm 0,17$	$4,72 \pm 0,35$	$0,64 \pm 0,13$
Третья сравнения	$1,00 \pm 0,23$	$1,11 \pm 0,38$	$3,89 \pm 0,45$	$0,80 \pm 0,15$
t	4,88	0,72	1,46	0,80
p	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Оценка эффективности различных гормональных препаратов топического действия в комплексном лечении пациентов с плоским лишаем показала, что сразу после комплексного лечения с применением топического комбинированного препарата гидрокортизона (Пимафукорт), существенно уменьшается количество эпителиоцитов I и II категории в цитологических

отпечатках со слизистой полости рта; площадь воспаления и эрозирования уменьшается в 1,6 раз; благоприятный эффект (выздоровление, улучшение, благоприятные изменения состояния слизистой оболочки полости рта) наблюдается в 62,8%; спустя 6 месяцев положительная динамика отмечена у 55,9% пациентов; спустя 12 месяцев благоприятный эффект комплексного лечения в этой группе выявлен в 53,4% случаев.

При применении в комплексном лечении пациентов комбинированного топического препарата бетаметазона (Тридерм), отмечалось существенное ($p < 0,001$) уменьшение в цитологических отпечатках со слизистой количества эпителиоцитов I и II категории, площадь воспаления сразу уменьшилась в 3 раза, площадь эрозирования - в 5 раз; благоприятный эффект сразу после проведенного лечения получен у 91,9% ($t=3,37$; $p < 0,01$) пациентов; спустя 6 месяцев после проведенного лечения положительная динамика отмечена в 83,8% случаев; спустя 12 месяцев - у 67,2% пациентов.

У пациентов, которым в комплексе лечения назначали инъекционный препарат бетаметазона (Дипроспан), обнаружено существенное уменьшение в 2,7 раз ($p < 0,001$) количества эпителиоцитов I и II категории со слизистой оболочки полости рта; площадь воспаления уменьшилась в 6 раз, а площадь эрозирования - в 8 раз; благоприятный эффект наблюдался у 93,1% ($t=3,45$; $p < 0,01$) пациентов; спустя 6 месяцев после проведенного лечения положительная динамика наблюдалась у 72,4% пациентов; спустя 12 месяцев - у 62,1% пациентов.

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

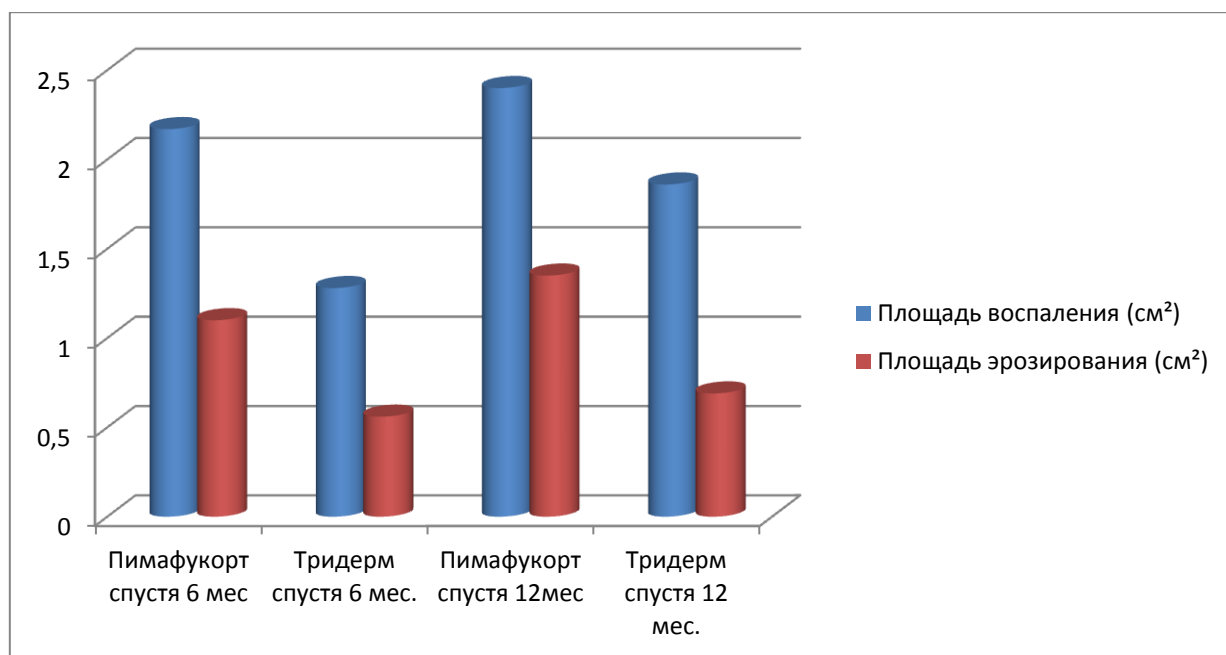


Рисунок 6. Сопоставление клинических показателей пациентов, применявших в комплексном лечении различные топические глюкокортикоидные препараты, в динамике наблюдения.

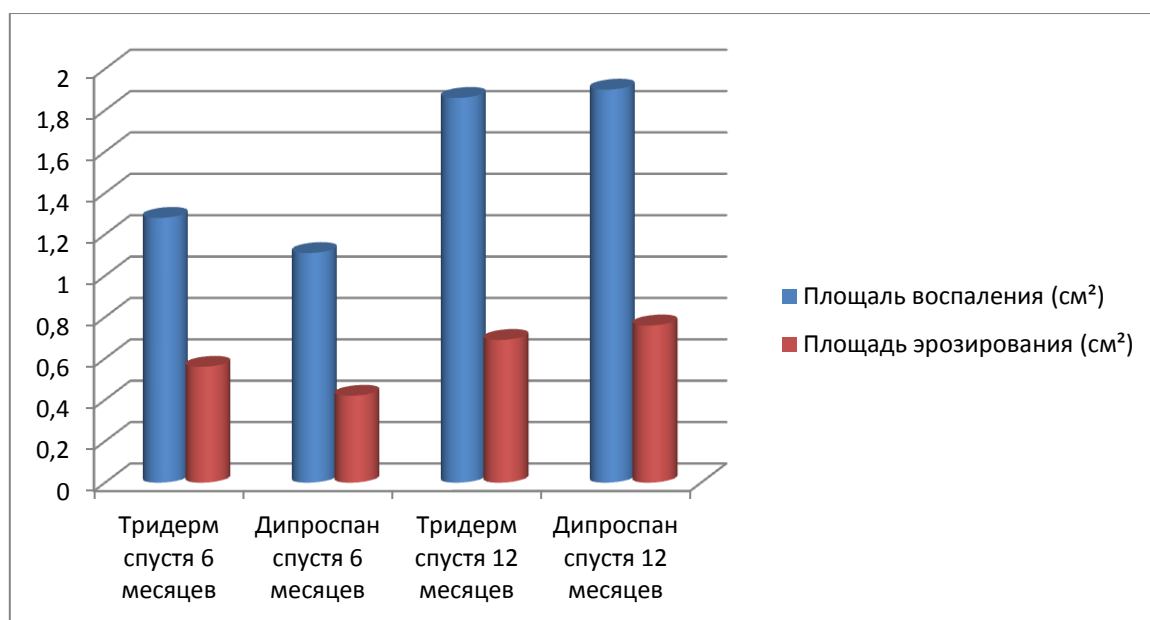


Рисунок 7. Сопоставление клинических показателей пациентов, применявших в комплексном лечении препараты бетаметазона, в динамике наблюдения.

При сопоставлении данных между группами, где в комплексном лечении применялись препараты на основе бетаметазона, отмечено, что в отдаленные сроки наблюдения (спустя 6 и 12 месяцев) лечебный эффект от аппликационного («Тридерм») и инъекционного («Дипроспан») препаратов оказался одинаковый (рис.7).

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

Оценка эффективности антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с осложненными формами КПЛ проводилось также при анализе цитологических и клинических показателей.

При анализе результатов лечения от применения антиоксиданта «Кудесан» в условных лечебных группах выявлено, что в группе пациентов с КПЛ, где применялся этот препарат, существенно уменьшилась агрегация эритроцитов ($p < 0.001$), достоверно возросла скорость их движения ($p < 0,01$), в цитологических отпечатках со слизистой полости рта отмечено уменьшение в 2 раза числа эпителиоцитов I и II категории; выявлено уменьшение площади воспаления в 5 раз, а площади эрозирования в 3,2 раза ($p < 0,001$). Положительная динамика (выздоровление, улучшение и благоприятные изменения) сразу после проведенного лечения у пациентов, получавших в объеме комплексного лечения антиоксиданты, отмечена в 84,8% случаев; спустя 6 месяцев процент случаев положительной динамики составил 80,5%, а спустя 12 месяцев – 71,8% случаев.

В группе пациентов, где не применялись антиоксиданты, выявлено уменьшение числа эпителиоцитов I и II категории со слизистой полости рта в 1,5

раза, уменьшение площади воспаления произошло в 2,4 раза, а площади эрозирования – в 2,7 раз ($p < 0,001$), положительная динамика (выздоровление, улучшение и благоприятные изменения) сразу после проведенного лечения отмечена у 77,8% пациентов, спустя 6 месяцев – у 61,9% пациентов, а спустя 12 месяцев – лишь у 50,8% пациентов этой группы.

При сравнительном сопоставлении клинических показателей условных лечебных групп выявлено, что в группе пациентов, которые применяли в качестве антиоксиданта препарат «Кудесан», значительно уменьшалась площадь воспаления слизистой оболочки полости рта во все сроки наблюдения по сравнению с группой пациентов, где не применялись антиоксиданты. Положительная динамика после лечения в отдаленные сроки отмечена в большем проценте случаев у пациентов, которым в комплексном лечении назначали антиоксидант «Кудесан». В этой группе после лечения отмечен лишь один случай ухудшения состояния полости рта (2,1%), спустя 6 месяцев – 2 случая (4,3%), а спустя 12 месяцев – 5 случаев (10,9%) ($t=2,99$; $p < 0,01$). В то время, как в группе пациентов, которым антиоксидант не назначали, сразу после лечения ухудшение состояния слизистой оболочки зафиксировано в 4 случаях (6,3%), спустя 6 месяцев – в 11 случаях (17,5%), а спустя 12 месяцев – в 21 случае (33,3%).

Таким образом, установлено, что включение в комплекс лечения антиоксиданта «Кудесан» позволяет добиться более выраженного и долговременного эффекта в терапии осложненных форм красного плоского лишая в отдаленные сроки наблюдения.

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шакирова А.В. Показатели нативной капли крови как объективные критерии системной патологии с проявлениями в полости рта / А.В. Шакирова // Материалы научной конференции «Современные аспекты медицины и биологии», Ижевск, 2012.- С.201-202.

2. Шакирова А.В. Изменение функционального состояния эритроцитов у пациентов с красным плоским лишаем полости рта на фоне соматической патологии / А.В. Шакирова, Т.Л. Рединова // Труды Ижевской медицинской академии. Ижевск, 2012. – Т.50. – С.123-125.

3. Шакирова А.В. Показатели нативной капли крови у пациентов с красным плоским лишаем полости рта на фоне соматической патологии / А.В. Шакирова // Dental forum. - 2013. – Т.48, №2. – С.18-21.

4. Шакирова А.В. Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении плоского лишая / Т.Л. Рединова, А.В. Шакирова // Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г.Д. Овруцкого. «Актуальные вопросы стоматологии» Сборник научных статей.- Казань, 2013. – С.244.

5. Шакирова А.В. Изменение клинических и лабораторных показателей у пациентов с осложненными формами плоского лишая полости рта, получавших в объеме комплексного лечения антиоксиданты / А.В. Шакирова, Т.Л. Рединова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13383>.

6. Шакирова А.В. Эффективность применения антиоксидантов в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А.В. Шакирова // Материалы XX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии». Омск, 2014. – С.222.

7. Шакирова А.В. Эффективность применения гормональных препаратов на основе бетаметазона в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А.В. Шакирова, Л.А. Шумихина // Труды Ижевской медицинской академии. Ижевск, 2014. – Т.52. – С.127-129.

8. Шакирова А.В. Эффективность комплексного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / А.В. Шакирова, С.Н. Колесников, Л.А. Шумихина // Dental forum. - 2015. – Т.56, №1. – С.60-63.

9. Шакирова А.В. Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении эрозивных форм плоского лишая / А.В. Шакирова, Ю.Г. Тарасова, О.А. Злобина, Н.Р. Дмитракова, С.Н. Колесников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/122-18974>

Рационализаторские предложения

1. «Способ оценки реологических свойств крови» (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 05.14 от 26.06.2014 Шакирова А.В., Рединова Т.Л.).
2. «Критерии оценки эффективности лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта» (Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности РП № 16.15 от 13.05.2015 Шакирова А.В., Рединова Т.Л.).

Список условных обозначений

КПЛ – красный плоский лишай;
СОПР – слизистая оболочка полости рта;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ГКС – глюкокортикоидные средства.