

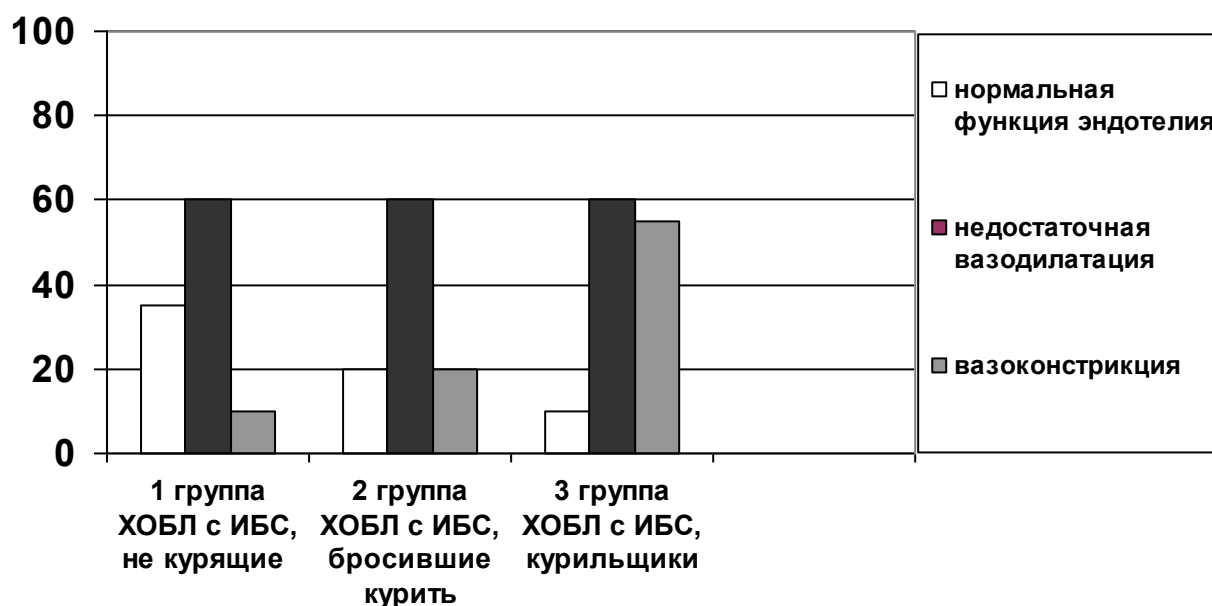


Рис. 1. Влияние курения на функцию эндотелия у больных ХОБЛ с ИБС.

щих пациентов, у 22% бросивших курить и только у 3% злостных курильщиков, у которых почти в 6,5 раз преобладала вазоконстрикторная реакция плечевой артерии (у 46% больных по сравнению с группой некурящих пациентов (7%).

Анализируя концентрацию эндотелина-1 в плазме крови больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, мы констатировали пятикратное превышение нормальных значений пептида в подгруппе больных с постокклюзионной вазоконстрикцией ($1,65 \pm 0,03$ фмоль/мл, $p < 0,05$), трехкратное увеличение в подгруппе пациентов с недостаточной вазодилатацией ПА ($1,12 \pm 0,02$ фмоль/мл, $p < 0,05$). В подгруппе больных с сохраненной эндотелиальной функцией наблюдались нормальные значения уровня эндотелина-1 ($0,15 \pm 0,01$ фмоль/мл).

При исходной оценке вазомоторной функции плечевой артерии статистически значимые различия наблюдались в подгруппе больных с легочной гипертензией (ЛГ) 2 степени: меньший диаметр плечевой артерии ($4,9 \pm 0,22$ мм, $p < 0,005$), сниженные значения резистивного и пульсационного индексов ($-1,95 \pm 0,244$ и $-1,99 \pm 0,04$, соответственно; $p < 0,05$), низкая объемная скорость кровотока ($4,37 \pm 0,75$ л/мин, $p < 0,05$), – по сравнению с аналогичными показателями в когорте больных без ЛГ, где значимых различий по исследуемым показателям не было. Исследуя плазменные концентрации эндотелина-1, выявлено статистически значимое увеличение этого пептида в группе больных с ЛГ, причем у пациентов с ЛГ 1 степени уровень эндотелина-1 составил $0,68 \pm 0,24$ фмоль/мл, что двукратно превысило нормальные значения, при ЛГ 2 степени концентрация данного пептида была $1,55 \pm 0,3$ фмоль/мл.

У больных без ЛГ содержание эндотелина-1 было в пределах нормы ($0,08 \pm 0,01$ фмоль/мл). Влияние курения на функциональную активность эндотелия важно проследить именно на группе больных ХОБЛ с ИБС, средний стаж курения которых составлял $25,7 \pm 4,3$ года. Учитывая, что первый контакт сигаретного дыма с эндотелием сосудов происходит в малом круге кровообращения, недооценка влияния курения на развитие эндотелиальной дисфункции вряд ли возможна.

В нашем исследовании выявлены высокие системные концентрации провосполительных цитокинов (табл. 3), особенно в группе больных ХОБЛ II-III стадии в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения III ФК, постинфарктным кардиосклерозом, у которых уровни IL-6, IL-1 β и TNF- α были повышены в 3-5 раз по сравнению с контролем, а также превышали данные показатели в подгруппе больных ХОБЛ без ИБС.

Расчеты систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), как представлено в табл. 1, указывают на возрастание легочной гипертензии при сочетании ХОБЛ с ИБС, что приводит к быстрому прогрессированию легочно-сердечной недостаточности у пожилых больных с микст-патологией. Замедление кровотока в малом круге кровообращения, повышение общего лёгочного сопротивления в условиях хронической гипоксии на фоне ХОБЛ и постинфарктного кардиосклероза создают условия для прогрессирования диастолической дисфункции правого желудочка.

Уровень эндотелина-1 в плазме крови больных ХОБЛ с ИБС был значительно выше нор-

Концентрация цитокинов и показателей общевоспалительной реакции
при стабильном течении ХОБЛ в сочетании с ИБС

Параметры	Контроль n=15	ХОБЛ II-III ст., n=16	ХОБЛ II-III ст. + ИБС, n=55
Лейкоциты *10 ⁹ /л	4,9±1,1	6,8±2,6	5,6±2,1
TNF-α, нг/мл	42,3±6,7	154,2±22,6*	163,9±37,6*
IL-1β, нг/мл	24,6±5,0	121,8±25,8*	139,7±15,3*
IL-6, нг/мл	38,7±3,3	178,9±22,4*	209,9±12,1*

Примечание : *p<0,05 при множественных сравнениях по Ньюмену-Кейлсу.

мальных значений пептида в подгруппах больных с постокклюзионной вазоконстрикцией и с недостаточной вазодилатацией плечевой артерии. Определены статистически значимые увеличения концентрации эндотелина-1 в подгруппе больных с легочной гипертензией, значительное ухудшение показателей функции эндотелия у курильщиков.

У больных со стабильным течением ХОБЛ в сочетании с ИБС выявлено повышение сыровоточных уровней провоспалительных цитокинов. Прогрессирование легочной гипертензии было ассоциировано с экспрессией TNF-α и IL-6. Системные уровни TNF-α и IL-6 резко повышаются при хронической гипоксии и легочной гипертензии и могут способствовать ремоделированию миокарда и декомпенсации легочного сердца вне обострения ХОБЛ и прогрессированию течения ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 268-272.
2. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. – 2003. – Vol. 362, N 9389. – P. 1053-61.
3. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes // Eur J Epidemiol. – 2006. – Vol. 21, N 11. – P. 803-13.
4. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. – 2004. – Vol. 170, N 12. – P. 1286-93.
5. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I. et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease // Platelets. – 2011. – N 20. – P. 112-114.
6. Chavannes N, Ställberg B, Lisspers K. et al. UNLOCK: Uncovering and Noting Long-term Outcomes in COPD to enhance knowledge // Prim Care Respir J. – 2010. – N 4. – P. 408.
7. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review // JAMA. – 2003. – Vol. 290, N 17. – P. 2301-12.
8. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 89-96.
9. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? // Haemostasis. – 2000. – N 30, Suppl. 2. – P. 34-40.
10. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M. et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 145, N 2. – P. 172-176.

УДК 616.311-002-02:616.311

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ

© Силин Д.С., Конопля А.И.

Кафедра дерматовенерологии, кафедра терапевтической стоматологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: kaf.dermatolog@kurskmed.com

Целью исследования явилась оценка влияния комплексного лечения с включением в схему Иммуномакса и Гепона на лабораторные показатели пациентов, страдающих различными формами красного плоского лишая слизистой полости рта. Мы обследовали 136 пациентов с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая. В нашем исследовании было установлено, что применение Иммуномакса и Гепона в комплексной терапии способствует адекватной коррекции иммунных нарушений у больных красным плоским лишаем слизистой полости рта, что значительно повышает эффективности лечения.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая полости рта, иммунокоррекция, Иммуномакс, Гепон.

COMPLEX THERAPY OF LICHEN RUBER PLANUS OF THE ORAL MUCOSA

Silin D.S., Konoplya A.I.

Department of Dermatovenereology, Department of Therapeutic Stomatology
of Kursk State Medical University, Kursk

The aim of the research was to estimate an influence of complex therapy, including "Immunomax" and "Gepon" on the laboratory indices of patients with lichen ruber planus of the oral mucosa. We have examined 136 patients with typical, exudative-hyperaemic and erosive-ulcerative forms of lichen ruber planus. Our research has revealed that "Immunomax" and "Gepon" in addition to basic therapy produces a positive effect, increasing the effectiveness of the treatment, due to an adequate correction of immune disorders in patients with lichen ruber planus of the oral mucosa.

Keywords: lichen ruber planus, oral mucosa, immunocorrection, "Immunomax", "Gepon".

Частота поражения слизистой оболочки рта и губ при красном плоском лишае достигает 75% случаев, причем чаще встречается у женщин в возрасте от 35 до 65 лет [1, 2, 4, 5]. На слизистой щек такие высыпания имеют сетчатую, линейную, округлую или бляшковидную форму с папулезными, атрофическими, эрозивными, язвенными, буллезными или веррукозными элементами. При типичной форме поражение локализуется на щеках, губах, деснах, дне полости рта, языке в виде папул. Экссудативно-гиперемическая форма характеризуется выраженной воспалительной реакцией, застойной гиперемией, на фоне которой хорошо контурируется серовато-белый узор, состоящий из множества папул. Клиническая картина при эрозивной форме характеризуется отеком, эрозированием, деструкцией эпителия, изъязвлениями. У некоторых больных на фоне типичных для красного плоского лишая высыпаний образуются сплошные очаги ороговения с резкими границами, что характерно для гиперкератотической формы [1, 4, 7, 8].

В настоящее время в развитии всех этих форм красного плоского лишая доказана роль изменений в иммунной системе, характерных для аутоиммунных процессов [5, 10]. Однако отсутствие эффективного патогенетически обоснован-

ного лечения проявлений данного заболевания на слизистой полости рта диктует необходимость поиска новых методов терапии. Для повышения эффективности терапии нами наряду с традиционным лечением осуществлялась коррекция иммунологической реактивности организма больных: в составе комплексной терапии использовались препараты Иммуномакс и Гепон.

Иммуномакс (активное вещество – пептидогликан) – это один из самых активных иммуномодуляторов среди инъекционных препаратов, стимулирующий заживление язвенных поражений. Выделяется он из растительного экстракта путем постадийного молекулярного фракционирования с применением самых современных технологий. В организме человека препарат активизирует НК-клетки, моноциты и нейтрофилы крови, а также тканевые макрофаги, усиливает специфическую и неспецифическую иммунную защиту.

Особенностью Гепона является хорошее всасывание на слизистых оболочках, особенно в ротовой полости, в том числе на поверхности эрозий и язв. Поэтому препарат можно принимать в виде орошений. Гепон активизирует не только общую иммунную защиту организма, он активизирует также местные защитные системы [9, 11].

Благодаря такому действию мы использовали Гепон и Иммуномакс для лечения проявлений красного плоского лишая на слизистой полости рта.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния комплексного лечения с включением в схему Иммуномакса и Гепона на лабораторные показатели пациентов, страдающих различными формами красного плоского лишая слизистой полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в течение 2005-2010 гг. в клинике кафедр дерматовенерологии и терапевтической стоматологии Курского государственного медицинского университета, в котором были получены достоверные данные, подтверждающие эффективность комплексного подхода к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта, предусматривающий воздействие на одно из основных этиопатогенетических звеньев заболевания - иммунологическое.

Мы обследовали 136 пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта со следующими клиническими разновидностями: типичная форма- 44% пациентов, экссудативно-гиперемическая форма- 20%, эрозивно-язвенная форма - 36% больных. Все пациенты были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, сопутствующей патологии, типу поражения слизистой оболочки полости рта.

Основная группа (n= 86) в комплексе с традиционным лечением получала иммуномодулято-

ры Иммуномакс и Гепон. Мы назначали внутримышечные инъекции Иммуномакса по 200 ЕД один раз в сутки на 1, 2, 3, 8, 9 и 10-й дни лечения. Перед употреблением содержимое флакона растворяли в 1 мл воды для инъекций, вводили внутримышечно по 200 ЕД. Слизистые оболочки орошали 0,04% раствором Гепона (порошок растворяли в 5 мл физиологического раствора).

Для сопоставления эффективности лечения вторая группа (группа сравнения) (n= 50), получали аналогичное традиционное лечение, но без применения иммунокоррекции. В обеих группах пациенты были разделены по форме поражения слизистой оболочки, была использована единая система совокупной клинической оценки и одинаковые критерии оценки результатов лечения.

Нами было проведено исследование общего анализа крови, иммунологических показателей, показателя лизоцима. Функциональную активность нейтрофилов в сыворотке крови пациентов оценивали методом индуцированной опсонизированным зимозаном люминол-зависимой хемилюминесценции (ИХЛ).

Достоверность различий определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами получены данные, средние значения которых отражены в табл. 1,2,3. Для удобства анализа и оценки изменений в процессе разных видов те-

Таблица 1

Средние значения лабораторных показателей при типичной форме поражения слизистой оболочки полости рта

№№ п.п.	Показатель	До лечения М ± m	Основная группа М ± m	Группа сравнения М ± m
1	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	11,46 ± 0,24	6,01 ± 0,15*	7,61 ± 0,3*^
2	Эозинофилы, %	1,59 ± 0,18	0,68 ± 0,13*	1,38 ± 0,24*^
3	СОЭ, мм/ч	12,14 ± 0,37	3,98 ± 0,31*	7,51 ± 0,64*^
4	CD3+ Т - лимфоциты, %	51,82 ± 0,29	68,53 ± 0,39*	63,98 ± 0,95*^
5	CD4+ Т-лимфоциты, %	27,64 ± 0,46	35,45 ± 0,35*	32,49 ± 0,63*^
6	CD8+ Т-лимфоциты, %	36,74 ± 0,20	29,40 ± 0,33*	29,82 ± 0,69*
7	CD20+ Т-лимфоциты, %	14,64 ± 0,24	14,43 ± 0,27	13,98 ± 0,22*
8	Ig G, г/л	18,30 ± 0,30	9,92 ± 0,3*	11,57 ± 0,84*^
9	Ig M, г/л	2,37 ± 0,04	2,10 ± 0,03	2,14 ± 0,03*
10	Ig A, г/л	4,37 ± 0,12	3,03 ± 0,44	3,16 ± 0,18*
11	ЦИК, усл. ед.	56,60 ± 0,88	42,45 ± 0,48*	50,73 ± 1,06^
12	Лизоцим(мкг/мл)	3,10 ± 0,82	4,76 ± 1,01*	3,30 ± 0,96^
13	ИХЛ	17,65 ± 1,30	11,50 ± 2,13*	15,40 ± 1,26*^

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с группой до лечения.

^ $p \leq 0,05$ в сравнении с основной группой

Таблица 2

Средние значения лабораторных показателей при экссудативно-гиперемической форме поражения слизистой оболочки полости рта

№№ п.п.	Показатель	До лечения М ± m	Основная группа М ± m	Группа сравнения М ± m
1	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	12,46 ± 0,24	7,01 ± 0,15*	8,84 ± 0,3*^
2	Эозинофилы, %	1,99 ± 0,18	0,90 ± 0,13*	1,90 ± 0,24^
3	СОЭ, мм/ч	13,12 ± 0,37	4,18 ± 0,31*	9,51 ± 0,64*^
4	CD3+ Т - лимфоциты, %	50,82 ± 0,29	69,13 ± 0,39*	62,18 ± 0,95*^
5	CD4+ Т-лимфоциты, %	26,65 ± 0,46	34,45 ± 0,35*	30,49 ± 0,63*^
6	CD8+ Т-лимфоциты, %	38,74 ± 0,20	29,90 ± 0,33*	34,82 ± 0,69*^
7	CD20+ Т-лимфоциты, %	14,14 ± 0,24	14,47 ± 0,27	13,48 ± 0,22*
8	Ig G, г/л	19,30 ± 0,30	9,96 ± 0,3*	15,77 ± 0,84*^
9	Ig M, г/л	2,17 ± 0,04	2,11 ± 0,03	2,14 ± 0,03
10	Ig A, г/л	5,37 ± 0,12	3,03 ± 0,44*	5,86 ± 0,18*^
11	ЦИК, усл. ед.	57,60 ± 0,88	46,45 ± 0,48*	51,73 ± 1,06*^
12	Лизоцим(мкг/мл)	2,30 ± 0,82	4,30 ± 1,01*	2,70 ± 0,96*^
13	ИХЛ	28,37 ± 1,30	13,50 ± 2,13*	21,40 ± 1,26*^

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с группой до лечения.

^ $p \leq 0,05$ в сравнении с основной группой

Таблица 3

Средние значения лабораторных показателей при эрозивно-язвенной форме поражения слизистой оболочки полости рта

№№ п.п.	Показатель	До лечения М ± m	Основная группа М ± m	Группа сравнения М ± m
1	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	12,48 ± 0,24	5,01 ± 0,15*	9,61 ± 0,3*^
2	Эозинофилы, %	2,19 ± 0,18	0,90 ± 0,13*	1,39 ± 0,24*^
3	СОЭ, мм/ч	14,12 ± 0,37	4,98 ± 0,31*	8,55 ± 0,64*^
4	CD3+ Т - лимфоциты, %	52,82 ± 0,29	64,53 ± 0,39*	62,48 ± 0,95*^
5	CD4+ Т-лимфоциты, %	28,63 ± 0,46	34,45 ± 0,35*	30,48 ± 0,95*^
6	CD8+ Т-лимфоциты, %	36,30 ± 0,20	29,60 ± 0,33*	28,82 ± 0,95*
7	CD20+ Т-лимфоциты, %	14,54 ± 0,24	14,13 ± 0,21*	13,93 ± 0,95*
8	Ig G, г/л	19,30 ± 0,30	9,32 ± 0,3*	11,17 ± 0,95*^
9	Ig M, г/л	2,37 ± 0,04	2,10 ± 0,03	2,14 ± 0,95*
10	Ig A, г/л	4,30 ± 0,12	3,01 ± 0,44*	3,76 ± 0,95*
11	ЦИК, усл. ед.	58,60 ± 0,88	46,45 ± 0,48*	53,73 ± 0,95*^
12	Лизоцим(мкг/мл)	2,06 ± 0,82	4,09 ± 1,01*	2,90 ± 0,95*^
13	ИХЛ	48,47 ± 1,30	12,90 ± 2,13*	30,40 ± 0,95*^

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с группой до лечения.

^ $p \leq 0,05$ в сравнении с основной группой

рации мы представили показатели в зависимости от формы поражения слизистой оболочки полости рта в обеих группах.

На рис. 1 представлено графическое изображение сдвигов (показателей наглядности) лабораторных данных при различных формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта после иммунокоррекции Иммуномаксом и Гепоном в сравнении со сдвигами при стандартном лечении.

При анализе полученных и статистически обработанных данных нами установлено, что с

утяжелением клинической формы лабораторные показатели трансформируются в сторону процесса воспаления, что типично для описываемых форм болезни. Усиление воспалительно-деструктивных процессов в эпителии слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае сопровождается внутривоспалительной перестройкой Т-клеточного звена иммунитета. Исследование состояния клеточного иммунитета показало, что у больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки полости рта в циркулирующей крови снижено относительное

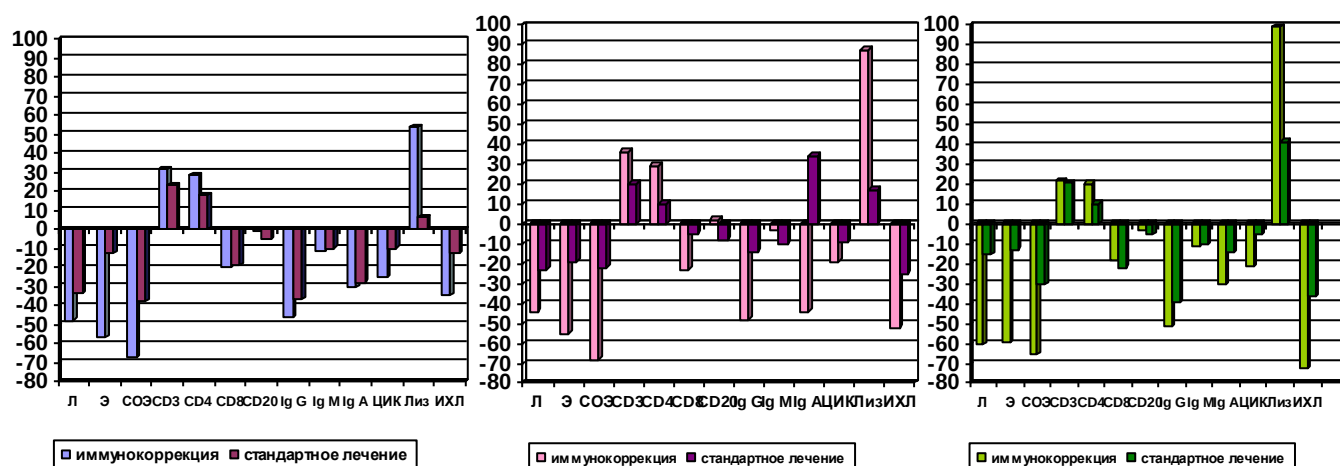


Рис. 1. Сдвиги лабораторных показателей при различных формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта после иммунокоррекции иммуномаксом и гепоном в сравнении со сдвигами при стандартном лечении.

Примечание: Л – лейкоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; Э – эозинофилы; CD20 – В-лимфоциты; CD3 – Т-лимфоциты; CD4 – Т-хелперы; CD8 – цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты; Ig G – иммуноглобулин G; Ig A – иммуноглобулин A; Ig M – иммуноглобулин M; Лиз – лизоцим; ИХЛ – данные люминол-зависимой химилуминесценции.

содержание Т-лимфоцитов. При анализе иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) в подавляющем большинстве случаев отмечено сочетание недостаточности CD4 Т-лимфоцитов с повышенным по сравнению со здоровыми, содержанием CD8 Т-лимфоцитов. Число CD20 клеток у больных практически не отличалось от данного показателя у здоровых.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают наличие изменений в клеточном звене иммунитета у больных красным плоским лишаем. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей. Так, Е.В. Иванова и соавт. указывают на усиление воспалительно-деструктивных процессов в эпителии слизистой полости рта при красном плоском лишае, что сопровождается значительной трансформацией морфофункционального состояния Т-лимфоцитов, характеризующейся не только изменением структурно-метаболической организации отдельных клеток, но и внутрипопуляционной перестройкой Т-клеточного звена иммунитета. В результате её исследования установлено, что иммунокомпетентные клетки, в частности Т-лимфоциты, играют активную роль в патогенезе красного плоского лишая [6].

Как показали результаты изучения содержания иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G), у больных красным плоским лишаем в гуморальном звене иммунитета также наблюдаются патологические нарушения. Отмечалась гиперпродукция Ig G, незначительное увеличение содержания Ig M в сравнении со здоровыми, также выявлено усиление функции комплексообразования в иммунной системе. Необходимо отме-

тить, что доказанная патогенетическая роль циркулирующих иммунных комплексов заключается не только в способности непосредственно вызывать повреждения тканей, но и стимулировать многие гуморальные и клеточные системы организма, что приводит к гиперпродукции биологически активных веществ, также участвующих в процессах поражения тканей. Сдвиги гуморального иммунитета характеризовались снижением уровня Ig A, оказывающего влияние на механизмы местного иммунитета. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают значительную разбалансировку деятельности иммунной системы на уровне и клеточного и гуморального звена у больных красным плоским лишаем.

У больных основной группы, получавших иммунокоррекцию, нормализовалось количество лейкоцитов, эозинофилов, СОЭ. Об исчезновении признаков воспаления практически у всех больных с поражением слизистой полости рта при местном применении Гепона пишут и Т.С. Полякова и соавт [9]. Положительная тенденция изменений данных показателей у пациентов, получавших традиционную терапию, не была такой выраженной. Исследование состояния клеточного иммунитета показало, что у пациентов, получавших Иммуномакс и Гепон, относительное содержание CD3 Т-лимфоцитов в циркулирующей крови нормализовалось в большей степени, чем в группе, получавших лечение по традиционной методике. При анализе иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) в подавляющем большинстве случаев в первой группе нами отмечено сочетание достоверного увеличения популяции CD4 и снижения содержания CD8.