

© ОРЕШАКА О.В., КОСТЮЧЕНКО Г.И., ДЕМЕНТЬЕВА Е.А.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТА  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОЙ ФОРМЫ  
ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И КРАСНОЙ  
КАЙМЫ ГУБ**

О.В. Орешака, Г.И. Костюченко, Е.А. Дементьева

Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,  
проф. В.М. Брюханов; НИИ терапии СО РАМН, директор – член. корр.

РАМН М.И. Воевода.

***Резюме.** В статье представлены результаты исследований, свидетельствующие о том, что у больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ выявляется с большей частотой полиморфизм генов, регулирующих метаболизм фолиевой кислоты в организме:  $MTHFR(C677\rightarrow T)$ ,  $MTR(A2756\rightarrow G)$ ,  $MTRR(A66\rightarrow G)$ ,  $RFC1(G80\rightarrow A)$ . Учитывая результаты генетического анализа, в комплексное лечение было включено применение фолатсодержащего препарата ангиовит, что способствовало значимому уменьшению местных проявлений патологического процесса у большинства пациентов, а в ряде случаев – полному выздоровлению.*

***Ключевые слова:** лейкоплакия, фолиевая кислота, полиморфизм генов.*

Орешака Олег Васильевич – д.м.н, проф. кафедры ортопедической стоматологии АГМУ; тел. (3852)262070.

Костюченко Геннадий Иванович – д.м.н, зам. гл. врача по лабораторной работе Алтайской краевой клинической больницы.

Дементьева Елена Александровна – клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии АГМУ.

Согласно современным данным [1,2], среди других хронических заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ плоская форма лейкоплакии встречается, примерно, в 11- 13% случаев, преимущественно у мужчин старше 40 лет. Лейкоплакия указанной локализации является хроническим процессом и расценивается как типичное предопухоловое заболевание, характеризующееся разной степенью ороговения покровного эпителия, однако, степень вероятности и частота малигнизации этого гиперкератотического процесса четко не определены и по данным разных исследователей варьируют от 15 до 70% [1,4, 5]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез этого хронического заболевания до конца не изучены, в связи с чем остаются открытыми вопросы профилактики и лечения данного патологического процесса [3,4].

В последние годы было показано, что у людей пожилого возраста, наряду с другими нарушениями метаболизма в различных тканях, выявляется хронический дефицит фолиевой кислоты [6].

Учитывая это, *целью* нашего исследования явилось оценка связи плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ с генетическим полиморфизмом генов MTHFR(C677→T), MTR(A2756→G), MTRR(A66→G), RFC1(G80→A), регулирующих метаболизм фолиевой кислоты, а так же эффективности лечения пациентов с помощью фолатсодержащего препарата.

### **Материалы и методы**

Для решения поставленных задач было проведено клинико-лабораторное исследование состояния органов и тканей полости рта у 42 пациентов с морфологически верифицированной плоской формой лейкоплакии в возрасте от 40 до 80 лет, из них у 35 мужчин и 7 женщин.

Из анамнеза выясняли наличие сопутствующей висцеральной патологии. При наличии естественных зубов у обследуемых пациентов подсчитывали индексы КПУ и КПУп, оценивали гигиеническое состояние полости рта по

индексу Грина – Вермиллиона. Распространенность воспаления десен оценивали с помощью папиллярно – маргинально – альвеолярного индекса. При полном отсутствии зубов определяли выраженность атрофии альвеолярных гребней и класс слизистой оболочки.

У всех обследуемых пациентов отмечали локализацию очагов гиперкератоза, регистрировали их размеры (продольный и поперечный) с помощью измерительного циркуля. Проводили цитологическое исследование соскобов с патологических участков слизистой оболочки с определением индексов дифференцировки клеток и их кератинизации, а также микробиологическое исследование, включающее идентификацию грибов.

При наличии ортопедических конструкций в полости рта у больных оценивали их качество, одновременно изучая совместимость с используемыми конструкционными материалами с помощью бифункциональной органометрии (электроакупунктурной диагностики по методу Р.Фолля).

Забор венозной крови для ПЦР анализа у больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ выполняли утром натощак. Кровь объемом 10 мл центрифугировали в аппарате MiniSpin (ф. Eppendorf, Германия), полученную плазму замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для ПЦР диагностики использовали набор реагентов для выявления полиморфного сайта генов RFC1(G80→A), MTHFR(C677→T), MTR(A2756→G), MTRR(A66→G) методом ПЦР с последующей рестрикцией фрагмента ПЦР.

Статистическая обработка результатов клинических наблюдений выполнена методами вариационной статистики «Statistica 6,0 for Windows». Данные в тексте и в таблицах приведены в виде среднего значения ( $M \pm m$ ). Достоверность различий анализировали с помощью t – критерия Стьюдента – Фишера в доверительном интервале более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. В случае ненормального распределения вариационного ряда достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования из анамнеза пациентов плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ было выявлено наличие сопутствующей соматической патологии у 29, а именно из них было отмечено: у 18 пациентов – заболевания желудочно–кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит), у 11 - заболевания сердечно–сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), остальные 13 - наличие хронических заболеваний отрицали. Из анамнестических данных также следовало, что обследуемым пациентам неоднократно проводили местное лечение в виде аппликаций витамина А или назначали его пероральный прием по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1,5мес.

Определение вида ортопедических конструкций показало, что у восьми пациентов имелись в полости рта съемные протезы, из них у пяти - частичные съемные пластиночные протезы, у трех - полные съемные пластиночные протезы, изготовленные из акриловых базисных пластмасс; у двадцати пяти пациентов несъемные конструкции в виде стальных штампованно – паяных мостовидных протезов, у шести человек сочетание съемных и несъемных конструкций. Изучение качества и рациональности имеющихся ортопедических конструкций показало, что у половины обследуемых пациентов они не отвечали общепринятым требованиям, а именно были неточно определены границы съемных протезов, высота межальвеолярного расстояния, чаще в сторону ее снижения, регистрировались невыверенные окклюзионные контакты, ошибки в моделировке несъемных конструкций, что зачастую способствовало хронической механической травме слизистой оболочки.

Диагностика по методу Р.Фолля установила положительную реакцию на имеющиеся конструкционные материалы в полости рта у большинства больных, в частности, у восьми пациентов на компоненты акриловых базисных

пластмасс, у двадцати пяти на штампованно – паяные мостовидные протезы, у шести на декоративное напыление искусственных коронок.

При микробиологическом исследовании полости рта у всех пациентов были обнаружены представители нормальной микрофлоры в допустимых концентрациях. Грибы рода *Candida albicans* не обнаружены.

ПЦР диагностика у больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ выявила неполноценность гена, который участвует в метаболизме ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR(C677→T), метионинсинтазы MTR(A2756→G), метионинсинтазы-редуктазы MTRR(A66→G), а так же гена, снижающего концентрацию фолатов RFC1(G80→A). Причем (табл.1), результаты статистического анализа по критерию Kruskal – Wallis ( $p=0,0092$ ) показали, что полиморфизм к гену, снижающему концентрацию фолатов, у пациентов с плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта регистрировался наиболее часто.

Таблица 1

**Частота встречаемости полиморфизма к генам MTHFR(C677→T), MTR(A2756→G), MTRR(A66→G), RFC1(G80→A) у пациентов с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ**

Параметры	Показатели
MTHFR C677→T	1020,000
MTR A2756→G	924,000
MTRR A66→G	1308,000
RFC1 G80→A	1404,000

После проведенного исследования, пациентам по клиническим показаниям проводили санацию полости рта, замену старых ортопедических конструкций на новые, рациональные с учетом индивидуальной переносимости используемых материалов и местное общепринятое лечение в виде аппликаций витамина А на патологические очаги и назначали его пероральный прием по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1,5 мес. Стоматологическое обследование через 2-3 месяца после окончания лечения показало, что у большинства лиц по значениям индекса Грина – Вермиллиона –  $1,2 \pm 6,5$  определялась удовлетворительная гигиена полости рта при расчетных индексах КПУ и КПУп соответственно равных  $12,0 \pm 1,9$  и  $15,3 \pm 2,2$ . Распространенность воспаления десен, оцениваемая с помощью индекса ПМА, составила  $19,8 \pm 2,4$ , что соответствовало легкой степени гингивита.

Морфологическое исследование соскобов с патологических участков показало, что значения индекса дифференцировки клеток составили  $428,0 \pm 43,9$ , а индекса кератинизации -  $30 \pm 3,2\%$  (табл.2). Размеры участков гиперкератоза в среднем были равны  $2,2 \pm 0,2$  см.

Исходя из результатов лабораторного исследования, пациентам было назначено пероральное применение фолатного комплекса «Ангиовит» (РФ, рег.№003699/01) по схеме: первый месяц по 1 таблетке 3 раза в день; второй месяц по 1 таблетке 2 раза в день; последующие третий, четвертый, а при необходимости пятый - по 1 таблетке 1 раз в день.

К 4-5-му месяцам лечения пациенты отмечали значительное улучшение состояния (отсутствие чувства стянутости, жжения, боли). При визуальном осмотре слизистой оболочки рта и красной каймы губ у восьми человек очаги гиперкератоза не определялись (рис.1), у двадцати трех – отмечалось значительное уменьшение размеров патологических очагов в среднем до  $1,1 \pm 0,1$  см ( $p \leq 0,05$ ).

Результаты морфологического исследования (табл.2) свидетельствовали о том, что после лечения значения индекса кератинизации значительно уменьшились и составили  $14,43 \pm 1,5\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Примечательно, что у двух пациентов индекс кератинизации уменьшился до 0%, у трех - стал равным 2%, на фоне увеличения значений индекса дифференцировки клеток до  $450,0 \pm 46,1$

*Таблица 2*

***Динамика показателей индексов дифференцировки и кератинизации клеток у больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ***

Параметры	Показатели индексов	
	Традиционное лечение (n=42)	Лечение с помощью фолата (n=40)
Индекс дифференцировки клеток	$428,0 \pm 43,9$	$450,0 \pm 46,1$
Индекс кератинизации клеток (%)	$29,9 \pm 3,2$	$14,4 \pm 1,5$

*Примечание: достоверность различий значений индексов после традиционного лечения и применения фолата при  $p=0,017$ .*

Таким образом, в результате проведенного исследования у больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ выявлялся с большей частотой полиморфизм генов, регулирующих метаболизм фолиевой кислоты в организме: MTHFR(C677→T), MTR(A2756→G), MTRR(A66→G), RFC1(G80→A). Включение в комплекс лечебных меро-

приятый фолатного комплекса ангиовит способствовало существенному уменьшению местных проявлений патологического процесса у большинства пациентов.

### Литература

1. Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: патогенез и возможности коррекции фитоадаптогеном // Бюл. эксперимент. биол. и мед. – 2004. – Т.138, №12. – С. 652-657.
2. Банченко Г. В., Молочков В. А., Кряжева С. С и др. Лейкоплакия и близкие к ней поражения слизистой оболочки полости рта // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2001. – №5. – С. 4-8.
3. Марков Б. П., Джириков Ю. А. Профилактика непереносимости металлических включений // Стоматология. – 1995. – №1. – С. 52-54.
4. Позднякова Т., Зуйков Ю. Альтернативные методы лечения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта // Cathedra. – 2007. – Т.6, №1. – С.24-26.
5. Чекалина Т. Л., Пожарицкая М. М., Бочарова О. А. Возможности повышения эффективности комплексного лечения больных лейкоплакией слизистой оболочки полости рта при использовании комплексного растительного препарата Фитомикс-40 // Стоматология. – 2004. – №5. – С. 24-30.
6. Golod A.K. Epidemiological and clinical aspects at periodontol // Periodontol. – 2005. – P.3-12.