

## СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.311-002;616.516;616.1/4;616.3

Э. Д. Сурдина, А. В. Цимбалистов, Ю. А. Кравчук, А. И. Каспина

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕДУЩИХ ФАКТОРАХ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», факультет стоматологии и медицинских технологий;  
ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»;  
ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»

Известно, что красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое папулезное поражение кожи и слизистых оболочек, в том числе слизистой оболочки рта (СОР). Формы КПЛ на СОР (сетчатая, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная, гиперкератотическая и атрофическая) отличаются по клинической картине и тяжести течения. При всех формах существуют общие характерные гистоморфологические признаки изменений СОР: очаговый гранулёз в эпителии, полосовидный лимфоцитарный инфильтрат под базальной мембраной, повреждение базальной мембраны — линия соединения эпидермиса с дермой «изъедена молью» [1] и др.

По данным разных авторов, КПЛ СОР встречается у 0,1–2,0% населения, чаще всего у женщин в климактерическом и постклимактерическом периодах жизни. По нашим наблюдениям, за последние годы в Санкт-Петербурге, среди всех заболеваний СОР, КПЛ составляет 12,5%.

До настоящего времени КПЛ считают заболеванием с невыясненными этиологией и патогенезом. Однако, в связи с тем, что КПЛ протекает, как правило, сочетаясь с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, на фоне нейроэндокринной патологии, в последние годы его принято рассматривать как мультифакторное аутоиммунное заболевание с реакцией гиперчувствительности замедленного типа, что было подтверждено данными иммунологических исследований [2].

Различные авторы, являясь сторонниками тех или иных взглядов на этиологию и патогенез КПЛ, предлагали разнообразные методы лечения.

Так, сторонники неврогенной и стрессовой теории [3] рекомендуют назначение нейротропных средств — транквилизаторов (элениум, сибазон, реланиум и др.) или седативных препаратов (корень валерианы, корвалол (валокордин), трава пустырника, персен-форте, новопассит, настойка пиона и др.). Между тем, в нашей практике сло-

жилось мнение, что психоэмоциональный стресс является фактором, усугубляющим любую базисную патологию, которая могла бы вызвать начало развития КПЛ, но рассматривать его как первичную причину нецелесообразно.

Авторы, связывающие начало заболевания с обменными нарушениями, также предлагают самые разнообразные подходы к лечению. Так, учитывая, что на метаболические процессы благотворное влияние оказывает витаминотерапия, полагают, что самым необходимым витамином, применяемым в лечении КПЛ, является жирорастворимый витамин А (ретинол), так как при дефиците витамина А характерны кератинизация и гиперкератоз эпителия полости рта, гортани, пищевода и влагалища [4]. Синергистом витамина А является витамин Е — токоферол ацетат, обладающий антиоксидантными свойствами, т.е. он защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами [5]. В связи с этим больным с различными формами КПЛ, особенно при длительном хроническом течении, рекомендуют поливитаминный препарат «Аевит». Однако витамины этой группы, как и все жирорастворимые соединения, способны накапливаться в организме, и поступление их в организм в больших количествах может привести к развитию гипervитаминоза.

И. К. Евсева [6] в своих исследованиях о патогенезе КПЛ доказала роль реакций свободнорадикального окисления и рекомендовала назначать больным препараты на основе морских водорослей, обладающих антиоксидантными свойствами (кламин, фитолон, экстракт ламинарии, натуральный хвойный комплекс). По мнению автора, препараты способствовали более выраженному клиническому эффекту на фоне улучшения показателей белкового, липидного и углеводного обменов. При этом удавалось перевести тяжелую форму КПЛ в более легкую. Однако препараты морских водорослей содержат большое количество йода, между тем многие больные КПЛ страдают гипотиреозом и назначение йода в таких случаях является спорным решением.

Ф. Г. Гасимов, С. А. Хамидуллина [7] сообщили о положительных результатах лечения КПЛ с использованием 15,0% раствора димефосфона внутрь и местно в виде пролонгированной формы димефосфона (гель димефосфона на основе метилцеллюлозы) методом аппликаций на участки поражения. Использование этих препаратов связано с тем, что димефосфон обладает антиацидотическим действием, активизирует метаболические механизмы, регулирует кислотно-щелочной баланс и т.д. Действительно, в наших наблюдениях применение данного препарата приводило к переходу тяжелых форм КПЛ в более легкие (эрозивно-язвенной в экссудативно-гиперемическую, экссудативно-гиперемической в сетчатую) примерно в 27,0% случаев.

А. И. Каспина, В. А. Гордеева [8] применяли при лечении КПЛ солкосерил внутримышечно и per os. Солкосерил — экстракт из крови крупного рогатого скота, содержащий пурины, дезоксирибонуклеотиды, amino-, кето- и оксикислоты и другие биологически активные вещества. Препарат стимулирует ретикулоэндотелиальную систему и обменные процессы в тканях, ускоряет процессы регенерации. Авторы добивались ускорения эпителизации при эрозивно-язвенных формах заболевания, но сам процесс появления папул КПЛ не останавливался.

Сторонники инфекционной природы КПЛ улучшали состояние слизистой оболочки рта назначением антибиотиков (пенициллин, доксициклин, тетрациклин, макролиды и др.). Однако, как правило, применение антибиотиков при КПЛ приводило к уменьшению гиперемии и отека СОР в тех случаях, когда у больных определяли хе-

ликобактерную инфекцию желудка и 12-перстной кишки или хронический тонзиллит, но папулы, характерные для КПЛ, не исчезали. Кроме того, отмечается возникновение различных аллергических реакций после приема антибиотиков и нарушение кишечного микробиоценоза [3, 4].

Возникало также предположение о вирусном происхождении КПЛ. В связи с этим в комплексное лечение КПЛ было рекомендовано включать противовирусные препараты. В результате применения таких противогерпетических препаратов, как ацикловир, фамцикловир, бонафтон, арбидол, отмечалось уменьшение воспалительных явлений на СОР при КПЛ. Нами было установлено, что противовирусная терапия эффективнее в тех случаях, когда КПЛ возникает на фоне носительства и обострений герпетической инфекции. Кроме того, методом иммуногистохимии мы исследовали слизистую оболочку рта, в том числе больных КПЛ, на энтеровирусную инфекцию, предполагая, что она является причиной развития заболевания [9]. Однако экспрессия энтеровирусов в клетках эпителия оказалась не больше, чем у лиц без КПЛ. В литературе есть сведения о положительном эффекте при лечении больных КПЛ антимикотическим препаратом гризеофульвин [10]. Возможно, это связано с тем, что данный препарат обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом, при этом наличие эмбриотоксического и тератогенного действия значительно ограничивает его применение.

При общем лечении КПЛ применяли также антиаритмические препараты [11]. Авторы назначали этmozин, новокаинамид, кордарон, неогилуритмал, этацизин. Перечисленные лекарственные средства обладают противовоспалительными свойствами, блокируя экссудативную и пролиферативную стадии воспаления, влияют на микроциркуляцию и кислородный обмен, повышают проницаемость сосудов, понижают активность кининов и гиалуронидазы, что приводит к уменьшению признаков воспаления при КПЛ. Однако противовоспалительный эффект этих препаратов вторичен, а основное действие направлено на оптимизацию работы сердца, поэтому применять их лучше по прямому назначению.

То же самое можно сказать о применении антикоагулянтов прямого (гепарин, фраксипарин) и непрямого (синкумар, неодекумарин) действия, а также антиагрегантов (трентал, курантил), которые показаны при определенной сосудистой патологии и нарушении свертываемости крови.

С целью снижения выработки медиаторов воспаления в курс терапии КПЛ всегда включают антигистаминные препараты, такие как тавегил, супрастин, гистаглобулин и др. Применение этих препаратов уменьшает кожный зуд, симптомы отека и гиперемии как на слизистой оболочке рта, так и на коже, но образование папул на слизистой оболочке рта и коже не прекращается.

Некоторые авторы для достижения противовоспалительного эффекта при лечении КПЛ применяли нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Однако хорошо известны выраженные побочные эффекты при приеме этих препаратов: повреждающие ulcerогенное и гастротоксичное на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек и др. Курсы лечения нестероидными препаратами могут быть только короткими [12], что не дает возможность подтвердить эффективность и получить стойкий эффект от их применения при лечении КПЛ.

В связи с тем, что большинство ученых относят механизм развития КПЛ к реакции гиперчувствительности, довольно распространенным стало назначение различных иммунодепрессантов. Часто используют антималярийные препараты (плаквенил,

делагил, хингамин, резохин), обладающие как иммунодепрессивным, так и антипролиферативным действием. Однако, несмотря на выраженный клинический эффект от приема этих средств, после длительного применения производные хинолина перестают действовать при острых воспалительных процессах и, главное, они имеют большое количество побочных действий на состояние органов зрения, кроветворной, мочевыделительной систем и т. д. Использовали также комбинированный препарат пресацил, содержащий делагил, преднизолон и ацетилсалициловую кислоту. Препарат весьма эффективен при всех клинических разновидностях КПЛ. Сочетание хингамина и кортикостероида оказывает выраженный противовоспалительный и антиаллергический эффект, в том числе подавляет реакцию гиперчувствительности замедленного типа при КПЛ.

Многие авторы предлагают самую сильную группу иммунодепрессантов — кортикостероиды — как терапию при тяжелых формах КПЛ. Особое место в этом занимают глюкокортикоиды, которые обладают особо выраженными иммунодепрессивными свойствами, тормозят синтез или высвобождение медиаторов воспаления, потенцируют эффект катехоламинов и торможение М-холинергической стимуляции. Наиболее часто из глюкокортикоидных препаратов для лечения больных КПЛ применяют преднизолон, дексаметазон, триамцинолон внутрь или парентерально. Кортикостероидные препараты при всех формах КПЛ также довольно широко применяют местно в виде мазей, кремов и т. д. При этом проявления КПЛ уменьшаются или исчезают, но необходимо помнить о побочных действиях и принципах гормонотерапии. При применении кортикостероидов нарушаются метаболические процессы в почках, костной ткани, эндокринной системе, а между тем лечение должно быть пожизненным, так как оно не ликвидирует причину заболевания, а только подавляет иммунную систему.

При исследовании иммунологического статуса ряд авторов [2] регистрировали достоверное снижение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом супрессоров, уровня IgA и лизоцима в ротовой жидкости, а также другие иммунодефицитные отклонения у больных с длительно текущими формами КПЛ (более 2 лет). Показатели иммунологического статуса больных КПЛ позволили некоторым исследователям при лечении больных КПЛ назначать группу препаратов — иммуномодуляторов. В своих работах профессор О. Ф. Рабинович с соавт. применяли ликолипид — синтетический аналог клеточной оболочки многих бактерий — и отметили, что на фоне приема препарата у больных с бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией стимулировался синтез антител и цитокинов. В нашей практической деятельности применение ликолипида приносило улучшение лицам молодого возраста, по-видимому с большей лабильностью иммунитета. А. В. Шумский и Л. П. Трунина [3] использовали препарат имунофан, оказывающий влияние на продукцию специфических противовирусных и антибактериальных антител. Авторы отметили, что он наиболее эффективен при сочетании КПЛ с вирусной или бактериальной инфекцией. Те же авторы использовали белитил и отметили улучшение состояния слизистой оболочки на фоне КПЛ, но при одновременном инфицировании больных герпетической инфекцией стимулировался синтез антител и цитокинов.

Имеется опыт применения препарата имудон, состоящего из смеси лизатов различных микроорганизмов. Под влиянием препарата увеличивается содержание лизоцима в слюне, стимулируется выработка антител и фагоцитарная активность макрофагов. Мы обратили внимание на то, что у больных КПЛ при использовании имудона

уменьшается болезненность, гиперемия, но появление папул КПЛ не прекращается. Практически такой же результат был получен нами при использовании иммуномодулятора — полиоксидония.

С учетом того, что у больных КПЛ в большом количестве случаев определяется нарушение липидного обмена, в частности повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, некоторые авторы [13] в качестве антиоксидантов назначали препараты и продукты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3, влияющие на жировой обмен (эйконол, рыбий жир и др.), эссенциальные фосфолипиды. Прием этих средств приводил к снижению уровня общего холестерина и триглицеридов, а у части больных — к улучшению клинической картины на СОР. Мы считаем, что применение препаратов ненасыщенных жирных кислот целесообразно, и, действительно, они могут давать положительный результат в лечении, но не во всех случаях, так как иногда у больных определяются симптомы гиперчувствительности к составу препарата в виде кожной сыпи, явлений метеоризма, сонливости и др.

Таким образом, за последние годы было предложено много различных теорий возникновения КПЛ и большое количество лекарственных препаратов для терапии больных. Однако их многочисленность говорит о том, что предложенные способы лечения не были достаточно эффективными и не могли удовлетворить практикующих врачей, что, по-видимому, связано с недостаточно изученными этиологией и патогенезом этого заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Нами были проанализированы истории болезни 400 пациентов с проявлениями КПЛ на слизистой оболочке рта, в сплошной выборке, за десятилетний период (с 1999 по 2009 г.).

Исследовались данные анамнеза, клинической картины и результатов ранее проведенного обследования. Среди больных были 332 женщины (83,0%) в возрасте от 45 до 72 лет и 68 мужчин (17,0%) от 40 до 50 лет. Таким образом, среди больных КПЛ с проявлениями на СОР женщин было в 4,9 раза больше, чем мужчин.

**Результаты исследования.** У больных были диагностированы различные формы КПЛ СОР: у 126 человек (31,5%) — сетчатая форма; у 82 человек (20,5%) — экссудативно-гиперемическая; у 90 человек (22,5%) — эрозивно-язвенная; у 62 человек (15,5%) — буллезная; у 36 (9,0%) — гиперкератотическая и у 4 больных (1,0%) — атрофическая форма заболевания. В тех случаях, когда в области разных участков слизистой оболочки рта констатировали различные формы КПЛ, для статистической обработки за основную принимали наиболее тяжелую (табл. 1).

В анамнезе у больных на основании данных исследований часто (но не всегда) выявляли гипертоническую болезнь, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, дисбактериоз кишечника, редко вирусные гепатиты В и С.

Однако мы обратили внимание на то, что объединяло всех больных КПЛ: прежде всего это были жалобы общего характера на слабую неинтенсивную боль или чувство тяжести после приема пищи в правом, реже левом, подреберье или в эпигастральной области. Кроме того, практически у всех больных КПЛ ранее были выявлены такие патологические состояния, как дискинезия желчного пузыря и желчных путей (70,0%), хронический холецистит (11,0%), желчнокаменная болезнь (16,0%) или перенесенная холецистэктомия (6,0%), а также в 22,0 % случаев — хронический панкреатит и у 58,0% больных — явления стеатоза печени.

Таблица 1. Распределение больных красных плоским лишаем с проявлениями на слизистой оболочке рта по формам заболевания

| Формы КПЛ                      | Общее количество больных | Пол          |            |
|--------------------------------|--------------------------|--------------|------------|
|                                |                          | женщины      | мужчины    |
| 1. Сетчатая                    | 126 (31,5%)              | 101 (25,25%) | 25 (6,25%) |
| 2. Экссудативно-гиперемическая | 82 (20,5%)               | 73 (18,25%)  | 9 (2,25%)  |
| 3. Эрозивно-язвенная           | 90 (22,5%)               | 84 (21,0%)   | 6 (1,5%)   |
| 4. Буллезная                   | 62 (15,5%)               | 62 (15,5%)   | –          |
| 5. Гиперкератотическая         | 36 (9,0%)                | 9 (2,25%)    | 27 (6,75%) |
| 6. Атрофическая                | 4 (1,0%)                 | 3 (0,75%)    | 1 (0,25%)  |
| Всего                          | 400 (100,0%)             | 332 (83,0%)  | 68 (17,0%) |

**Обсуждение.** Известно, что на основании решений II (1999) и III (2006) Римских консенсусов гастроэнтерологов вышеупомянутые билиарные патологические состояния объединены в симптомокомплекс, который получил название «расстройства (-о) билиарного тракта» [14]. Нормальное функционирование билиарного тракта — это координированная деятельность желчного пузыря и сфинктера Одди. Сфинктер Одди — фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки желчного и панкреатического протоков, а также их общий канал в месте прохождения через стенку 12-перстной кишки и не допускающий попадания содержимого кишечника в желчный и панкреатический протоки. При снижении двигательной активности сфинктера Одди и желчного пузыря чаще нарушается отток по общежелчному протоку и, реже, по панкреатическому. В результате возникает нарушение функции желчного пузыря, формируется стаз желчи в желчных протоках, ухудшается отток панкреатического сока, нарушаются процессы переваривания и всасывания в кишечнике и т. д.

Расстройства билиарного тракта могут быть функциональными и структурными (органическими). Функциональные расстройства билиарного тракта редко (в 10–15% случаев) бывают первичными, чаще вторичными на фоне воспалительных и обменных процессов в печени, поджелудочной железе, желудке, 12-перстной кишке, толстом кишечнике и т. д.

Ранее среди причин дисфункции сфинктера Одди, помимо чисто функциональных нарушений (дискинезии), выделяли также стенозы. Анатомически стеноз сфинктера Одди возникает вследствие воспаления, фиброза, гиперплазии слизистой оболочки, чему часто способствует миграция микролитов и мелких камней через сфинктер. В дальнейшем совершенствование методов обследования больных с дисфункциональными билиарными расстройствами дало возможность диагностировать и исключить анатомический стеноз из раздела дисфункций сфинктера Одди и перевести его в ряд органических (структурных) нарушений, часто нуждающихся в хирургической коррекции.

Таким образом, к органическим (структурным) расстройствам билиарного тракта относят желчнокаменную болезнь, анатомический стеноз сфинктера Одди, доброкачественную гиперплазию слизистой оболочки желчных путей, злокачественные образования желчного пузыря и сосочков сфинктера Одди.

В целом, расстройство любого из компонентов сложной нейрогуморальной регуляции билиарного тракта может приводить к дилатации общего желчного протока с эпизодами панкреатита и рецидивирующим болям в верхней части живота, а также к транзиторному отклонению печеночных или панкреатических ферментов. Следует отметить, что изменения их показателей в крови постоянного, а не транзиторного характера могут указывать на выраженные органические расстройства билиарного тракта, на органические поражения самой печени (инфекционные и неинфекционные гепатиты, цирроз и др.) или на сочетанную патологию. Безусловно, больные КПЛ с диагностированной подобной патологией нуждаются в специализированном лечении.

Таким образом, на основании проведенного анализа историй болезни 400 больных у нас сформировалось мнение о непосредственном влиянии функциональных и органических расстройств билиарного тракта на развитие КПЛ. Поэтому в поставленные задачи нашего исследования входит обоснование данной теории, а также разработка совместно с врачами-гастроэнтерологами и врачами других специальностей алгоритма обследования и комплексного лечения больных КПЛ.

### Литература

1. *Левер У. Ф.* Гистопатология кожи. М.: Медгиз, 1958. 530 с.
2. *Рабинович О. Ф.* Применение иммунокорректирующего препарата «Ликопид» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Пинегин Б. В. // Клиническая стоматология. 2001. № 3. С. 37–40.
3. *Шумский А. В., Трунина Л. П.* Красный плоский лишай: монография. Самара, 2004. 162 с.
4. *Машикллейсон А. Л.* Красный плоский лишай // Заболевания слизистой оболочки рта и губ. М., 1984. С. 190–204.
5. *Довжанкий С. И., Слесаренко Н. А.* Красный плоский лишай. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1990. 176 с.
6. *Евсеева И. К.* Особенности клинического течения и лечения некоторых кератозов слизистой оболочки рта у лиц пожилого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1997. 18 с.
7. *Гасимов Ф. Г., Хамидуллина С. А.* Димефосфон в комплексном лечении стойких форм КПЛ // Материалы конференции, посвященной 70-летию общества стоматологов и 100-летию со дня рождения проф. Е. Ж. Домрачевой. Казань, 1992. С. 40–41.
8. *Каспина А. И., Гордеева В. А.* Стоматология: учеб. для мед. вузов и последипломной подготовки специалистов / под ред. В. А. Козлова. СПб.: СпецЛит, 2003. С. 330–403.
9. *Сурдина Э. Д.* Энтеровирусная инфекция и хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки рта / Сурдина Э. Д., Исаков В. И., Цимбалистов А. В., Смирнова М. А., Шмелева Т. В. // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2010. Вып. 2. С. 213–219.
10. *Базыка Д. А.* Динамика клинико-морфологической картины различных форм красного плоского лишая в процессе комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1983. 15 с.
11. *Шахнес И. Е., Леонова Н. С.* Применение антиаритмических препаратов для лечения псориаза и КПЛ // Вестник дерматологии и венерологии. 1997. № 2. С. 31–32.
12. *Шварц Г. Я.* Современные нестероидные противовоспалительные средства: монография. М.: Реафарм, 2002. 40 с.
13. *Барер Г. М., Половец М. Л.* Применение эйконола в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Стоматология. 1995. № 1. С. 22–25.
14. *Пиманов С. И.* Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. 160 с.

Статья поступила в редакцию 15 июля 2011 г.