

Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

Л.А. Седова, Ю.Н. Перламутров, А.В. Терещенко, К.Б. Ольховская

Optimizing the therapy of the erosive and ulcerative form of lichen acuminatus in the mucous coat of the oral cavity.

L.A. SEDOVA, YU.N. PERLAMUTROV, A.V. TERESHCHENKO, K.B. OLKHOVSKAYA

об авторах:

Л.А. Седова — аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (МГМСУ) Минздрава России, Москва

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

А.В. Терещенко — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Цель. Определение клинической эффективности антиоксидантной терапии препаратом мексидол при лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта.

Материал и методы. Под наблюдением находились 62 пациента с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Тяжесть течения дерматоза оценивалась на основании определения площади поражения слизистой оболочки полости рта. Активность антиоксидантной защиты организма выявлялась на основании определения уровня продуктов перекисного окисления липидов, общей антиокислительной активности и отдельных антиоксидантов в периферической крови.

Результаты. Применение препарата мексидол способствовало формированию ремиссии — у 53,13% и значительному улучшению — у 37,5%, что соответствовало показателям группы больных, которые получали метипред. Частота развития побочных явлений при использовании мексидола была в 2 раза меньше, чем при применении метипреда.

Заключение. Применение антиоксиданта мексидол уменьшает выраженность воспалительных явлений и побочных реакций, а также способствует эпителизации эрозий.

Ключевые слова: **красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенная форма, антиоксидантный статус, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метилпреднизолон.**

Objective. To assess the clinical efficacy of an antioxidant therapy with Mexidol for the treatment of patients suffering from lichen acuminatus in the mucous coat of the oral cavity.

Materials and methods. The study involved 62 patients suffering from the erosive and ulcerative form of lichen acuminatus in the mucous coat of the oral cavity. The severity of dermatosis was assessed based on the determination of the affected area of the mucous coat of the oral cavity. The activity of antioxidant protection was assessed based on the determination of the level of lipid peroxidation products, total antioxidant activity and individual antioxidants in the peripheral blood.

Results. The use of Mexidol contributed to the remission in 53.13% and substantial improvement in 37.50% of the patients, which corresponded to the indices for the group of patients to whom Metypred was administered. The share of adverse effects when Mexidol was used was twice as low as in the group of patients who were taking Metypred.

Conclusion. The use of an anti-oxidizing agent such as Mexidol reduces the intensity of inflammations and adverse effects and contributes to the epithelialization of erosions.

Key words: **lichen acuminatus in the mucous coat of the oral cavity, erosive and ulcerative form, anti-oxidant status, Mexidol, prednisolone.**

■ В последнее десятилетие в число наиболее актуальных и сложных проблем в практике врачей-дерматовенерологов входят вопросы диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР). Одним из наиболее распространенных и часто рецидивирующих дерматозов является красный плоский лишай (КПЛ).

КПЛ — воспалительное, иммунозависимое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, торпидностью к традиционной терапии, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью опухолевой трансформации [1]. В структуре заболеваний СОПР данный дерматоз занимает второе место после парестетического симптома, а его распространенность составляет 30—35% среди всей патологии с данной локализацией [2]. Чаще всего КПЛ наблюдается у женщин 40—60 лет (62—67% всех больных), но в последнее десятилетие отмечается «омоложение» контингента с преимущественным диагностированием атипичных форм КПЛ СОПР [1—3]. Также существуют сведения о развитии этого заболевания у детей, причем у мальчиков заболевание выявляется в 2 раза чаще, чем у девочек [4, 5].

Следует отметить, что КПЛ СОПР характеризуется наличием тяжело протекающих клинических форм. В то же время все формы КПЛ СОПР могут трансформироваться одна в другую, а некоторые из них, например эрозивно-язвенная и гиперкератотическая, являются факультативным предраком с вероятностью озлокачествления 6—7% [3].

На данный момент нет единой этиологической и патогенетической теории развития КПЛ. Согласно данным последних публикаций выделяется несколько теорий возникновения КПЛ СОПР: теория, предусматривающая роль функциональных и органических расстройств нервной системы, токсико-аллергическая, наследственная, иммунологическая, инфекционная и мембранодеструктивная теории [6, 7].

В последние годы все больше исследований направлено на изучение иммунологических аспектов заболевания. В то же время одним из важнейших аспектов патогенеза КПЛ СОПР является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8]. Перекисному окислению подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, в результате чего в тканях образуются вторичные радикалы и гидроперекиси органических соединений, что и приводит к нарушению функционирования биологической мембраны и разрушению клетки [9].

С возрастом и под влиянием различных отягчающих факторов система антиоксидантной защиты организма человека ослабевает и становится не способной реагировать адекватно на любого рода раздражители и синтезировать достаточное количество антиоксидантных комплексов, таких как ферменты

супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, пероксидазы, а также альбумин и трансферрин, что приводит к возникновению дисбаланса в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты со сдвигом в сторону первого.

Достоверно установлено, что у больных КПЛ СОПР наблюдается активация ПОЛ (увеличение содержания ацетилгидроперекисей липидов, малонового диальдегида (МДА), суммарной пероксидазной активности в сыворотке крови) и одновременное снижение активности антиоксидантной системы (снижение содержания церулоплазмينا и уровня СОД). В сыворотке крови больных с различными формами КПЛ СОПР наблюдается усиление процессов ПОЛ и дефицит антиоксидантного потенциала ротовой жидкости, что сопровождается накоплением в слюне МДА, снижением антиокислительной активности и величины их соотношения, а также уменьшением концентрации СОД и глутатионпероксидазы в очаге поражения вследствие хронического окислительного стресса [10].

Целью настоящего исследования являлось определение клинической эффективности антиоксидантной терапии при лечении больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР.

Материал и методы

Под наблюдением находились 62 пациента с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР: 48 (77,42%) женщин и 14 (22,58%) мужчин в возрасте от 18 до 80 лет с длительностью заболевания от 3 мес. до 10 лет. Группу сравнения составили 34 здоровых донора.

Из исследования исключались пациенты с другими формами КПЛ СОПР, тяжелыми соматическими заболеваниями, беременные и женщины в период лактации.

Степень тяжести КПЛ СОПР оценивалась по площади пораженной поверхности, которая определялась при дерматологическом осмотре: тяжелая — площадь поражения более 3 см², средняя — площадь поражения от 1 до 3 см², легкая — площадь поражения менее 1 см².

Для оценки состояния системы оксиданты — антиоксиданты у обследованных больных и лиц контрольной группы выявляли уровень продуктов ПОЛ, общей антиокислительной активности и отдельных антиоксидантов: каталазы, СОД, трансферрина. Содержание продуктов ПОЛ определялось в сыворотке крови в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрическим методом. Общую антиокислительную активность плазмы крови измеряли спектрофотометрическим методом. Содержание Cu-Zn-зависимой СОД в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на группы следующим образом:

1-я группа — 30 пациентов, получавших комплексную терапию с использованием глюкокортикостероидных препаратов перорально (метилпреднизолон по 16 мг в сутки — 20 дней, с постепенным снижением дозы каждые 10 дней на 4 мг); 2-я группа — 32 пациента, получавших курс комплексной терапии с использованием антиоксиданта мексидол системно по 125 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед., затем по 125 мг 2 раза в сутки — 2 нед. и по 125 мг в сутки в течение 1 нед.

В комплексе с основной терапией пациентам обеих групп назначали заживляющие мази.

Через 3 мес. после окончания лечения больные КПЛ СОПР были обследованы повторно. Определяли долю больных с рецидивом заболевания и степень его тяжести.

Полученные результаты обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа с использованием ПК «IBM/PC Pentium 4» и пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel 7» и «SPSS 17.0». Результаты исследований обрабатывались параметрическим (критерий Стьюдента) методом.

Результаты

В результате дерматологического осмотра пациентов до лечения была выявлена следующая локализация очагов поражения при эрозивно-язвенной форме КПЛ: на слизистой щек по линии смыкания зубов — у 58 (93,54%) пациентов, в ретромоллярных участках — у 47 (75,8%), на боковых поверхностях языка — у 15 (24,19%), на спинке языка — у 5 (8,06%), деснах — у 34 (54,83%).

Тяжелое течение КПЛ СОПР отмечалось у 34 (54,84%) пациентов, средняя степень тяжести — у 18 (29,54%), легкая степень — у 10 (15,62%).

У всех пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР до назначения терапии был исследован антиоксидантный статус в сыворотке венозной крови (табл. 1).

По данным сравнительного исследования показателей антиоксидантного статуса у больных с КПЛ СОПР в отличие от здоровых доноров было выявлено

увеличение биохимического показателя ПОЛ и одновременное снижение активности антиоксидантной системы.

В результате проведенного лечения в 1-й группе ремиссия наступила у 15 (50%) больных, значительное улучшение отмечено у 13 (43,33%), эффект отсутствовал у 2 (6,67%) больных. Наступление эффекта наблюдалось на 10—15-й день лечения. Полную эпителизацию и уменьшение болезненности пациенты отметили лишь после завершения полного курса лечения, у 3 больных была достигнута только частичная эпителизация.

Побочные явления были зарегистрированы у всех больных независимо от исхода терапии. Диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, снижения или повышения аппетита отмечались у 24 (80%) пациентов, нарушение ритма сердца — у 12 (40%), артериальная гипертензия — у 8 (27%).

Во 2-й группе получены следующие результаты лечения: ремиссия наступила у 17 (53,13%) пациентов, значительное улучшение — у 12 (37,50%), эффект отсутствовал у 3 (9,37%). Субъективно все пациенты отмечали уменьшение болезненности, уменьшение отека и воспаления, возможность безболезненного приема пищи. Лишь у 3 пациентов не было достигнуто полной эпителизации эрозий. Побочные же явления в виде диспепсических расстройств наблюдались только у 8 (25%) человек.

Сравнительное исследование показателей антиоксидантного статуса в результате лечения показало общий депрессивный эффект в 1-й группе, тогда как во 2-й группе было отмечено снижение активности ПОЛ и повышение активности антиоксидантной системы организма (табл. 2).

При обследовании больных через 3 мес. после окончания комплексного лечения с применением метилпреднизолона КПЛ СОПР легкой степени тяжести наблюдался у 4 (13,33%) пациентов, средней степени тяжести — у 15 (50%), тяжелый КПЛ СОПР — у 11 (36,7%) больных. У пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР, получавших комплексную терапию с использованием мексидола, через 3 мес. после

ТАБЛИЦА 1

Показатели антиоксидантного статуса до начала лечения у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР в сравнении со здоровыми донорами

Биохимический показатель	Доноры (n = 34)	Больные (n = 62)	p
ПОЛ, мкмоль/л	2,61 ± 0,22	3,72 ± 0,08	< 0,001
Общая антиокислительная активность, мэкв	47,52 ± 0,20	29,73 ± 1,32	< 0,05
Каталаза, мКат/л	23,08 ± 0,23	26,13 ± 0,02	< 0,001
СОД, нг/мл	58,43 ± 16,02	141,65 ± 9,1	< 0,001
Трансферрин, г/л	2,95 ± 0,03	2,54 ± 0,05	< 0,05

ТАБЛИЦА 2

Показатели антиоксидантного статуса после лечения у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР

Биохимический показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПОЛ, мкмоль/л	3,68 ± 0,03	2,50 ± 0,001**	3,73 ± 0,05	2,41 ± 0,12*
Общая антиокислительная активность, мэкв	30,20 ± 1,04	34,65 ± 1,05	29,31 ± 2,34	50,05 ± 0,12**
Каталаза, мКат/л	25,98 ± 3,13	12,71 ± 3,05*	26,01 ± 2,35	23,01 ± 0,01**
СОД, нг/мл	129,54 ± 7,04	93,05 ± 2,09*	153,20 ± 6,57	54,36 ± 3,23*
Трансферрин, г/л	2,23 ± 1,01	2,27 ± 1,50	2,31 ± 1,23	5,64 ± 0,10**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

окончания лечения у 7 (21,88%) пациентов отмечалась ремиссия, заболевание легкой степени тяжести — у 8 (25%), средней степени тяжести — у 13 (40,63%), тяжелой степени — у 4 (12,50%).

Заключение

В результате исследования констатирована высокая клиническая эффективность препарата мексидол при лечении эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР, которая выражалась в быстром снижении островоспалительных явлений, эпителизации эрозий и уменьше-

нии субъективных ощущений, что способствовало повышению качества жизни пациентов.

На основании полученных клинических данных можно сделать вывод о высокой терапевтической эффективности мексидола при комплексном лечении больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР в сравнении с группой, где проводилось комплексное лечение с использованием метилпреднизолона, что проявлялось неудовлетворительной переносимостью проводимой терапии и высокой частотой рецидивов. ■

Литература

1. Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P.B. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 (Suppl:S25): 1—12.
2. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. Москва: Медицинская книга, Изд-во «Стоматология» 2008.
3. Cendras J., Bonnetblanc J.M. Erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136: 458—468.
4. Julia S., Lehman M.D., Megha M. et al. Lichen planus. *Int J Dermatol* 2009; 48 (7): 682—694.
5. Laeijendecker R., Van Joost T., Tank B. et al. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005; 22 (4): 299—304.
6. Chuang T.Y. Lichen Planus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 39 (2): 681—695.
7. Sugerma P.B., Savage N.W., Walsh L.J. et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral BiolMed* 2002; 13 (4): 350—365.
8. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лебедевко О.А. и др. Состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта. *Дальневост. мед. журн.* 2010; 4: 86—89.
9. Просвинова Е.П., Дмитриева Л.А., Яснецов В.В. Исследование эффективности применения антиоксидантного препарата мексидол в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Dental forum* 2005; 1: 17—23.
10. Battino M., Greabu M., Totan A. et al. Oxidative stress markers in oral lichen planus. *Biofactors* 2008; 33 (4): 301—310.