

На правах рукописи

ВИЛЬДАНОВ МАРАТ НАФИСОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЫ
ГУБ**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

УФА - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Герасимова Лариса Павловна

Официальные оппоненты:

Гилева Ольга Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний.

Булкина Наталия Вячеславовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина,3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://www.bashgmu.ru/dissertatsii>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Марат Мазгарович Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Предраковые заболевания слизистой оболочки рта, к которым относят и кератозы, продолжают оставаться актуальной проблемой современной стоматологии. Это связано со сложностью диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Среди заболеваний слизистой оболочки рта патологические процессы, связанные с нарушением процессов ороговения, обнаруживаются, по данным разных авторов у 13,5-15% больных (Гилева О.С., 2013, Михальченко В.Ф., 2016, Луцкая И.К., 2014). Кератозы в полости рта могут быть проявлением многих заболеваний слизистой оболочки рта, таких как красный плоский лишай, лейкоплакия, красная волчанка, гальваноз полости рта.

Распространенность многих из существующих болезней слизистой оболочки рта увеличивается с возрастом людей (люди предпенсионного и пенсионного возраста в виду специфики возраста и общего состояния здоровья). Особенно это относится к опасным для жизни болезням, имеющим тенденцию трансформироваться в злокачественные опухоли (Гажва С.И., 2012, Шкаредная О.В., 2012). На состояние слизистой оболочки и красной каймы губ оказывают «факторы риска» (состояние ЖКТ, курение, некачественно изготовленные протезы, явления гальваноза, острые края зубов, пломб, и др.) связанные с социально-экономическими условиями жизни людей, состоянием соматического здоровья, привычками (Токмакова С.И., 2012, Луницына Ю. В., 2012, Шпулина О.А., 2010).

Явления кератоза в полости рта могут встречаться при различной патологии слизистой оболочки рта, при этом в диагностике совершенно недостаточно основываться на наличие элементов дисколорита на слизистой оболочке, а следует использовать различные методики, указывающие на те или иные патологические процессы. Причем, эти методики должны быть малоинвазивными, простыми и эффективными. К одной из таких методик относится система онкоскриннинга «Визилайт Плюс», позволяющая точнее выявлять границы гиперкератоза, заподозрить атипизм клеток, тщательнее

выбирать участки слизистой оболочки для биопсии (Wilder-Smith P., 2010, Holtzman J., 2010, N. Bhatia, 2013, Richards-Kortum R., 2010, Позднякова Т.И., 2013, Смирнова Ю.А., 2013).

Свободнорадикальное окисление (СРО), с точки зрения современной науки, является одним из механизмов осуществления метаболических и физиологических процессов в живых организмах. Нарушение данного процесса является причиной развития разных по этиологии патологий (Betteridge D.J., 2000, Терехина Н.А., 2005).

В современном представлении, при патологических процессах в результате влияния негативных факторов, создаются условия и предпосылки для нарушения нормальных процессов свободнорадикального окисления, что является универсальным механизмом повреждения. Нарушение свободнорадикального окисления является неспецифической причиной и молекулярной основой патогенеза многих заболеваний (Владимиров Ю.А., 2009).

В настоящее время доказано значение свободнорадикального окисления в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта. Свободные радикалы (СР) обладают высокой реакционной способностью, способные инициировать цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы повреждают и разрушают белки, нуклеиновые кислоты, вызывая «оксидативный стресс» - процесс альтерации клетки в результате окисления. В норме скорость течения реакций свободнорадикального окисления поддерживается на определенном уровне различными ферментными системами (Chapple I.L., 2007, Головина Н.В., 2015, Кондрашев С.В., 2015, Гарнова Н.Ю., 2015).

При острых и хронических воспалительных процессах концентрация свободных радикалов в биологических жидкостях увеличивается, что может стать основанием для инициирования свободнорадикального перекисного окисления липидов. При низкой концентрации свободных радикалов снижаются свойства микробицидности ротовой жидкости, способствующие

микробной инвазии. Поэтому, как усиление динамики течения реакций свободнорадикального окисления, так и его замедление в ротовой жидкости может играть определенную роль в развитии патологии слизистой оболочки рта (Милякова М.Н., 2006, Шабанов В.В., 2006, Кондакова И.В., 2005).

Сбой нормального течения свободнорадикального окисления приводит к нарушению скорости процессов образования активных форм кислорода, к уменьшению функциональной активности фагоцитирующих клеток, ослаблению механизмов фагоцитоза. Свободные радикалы и образующиеся токсические продукты окисления способствуют повреждению тканей и вызывают/поддерживают воспалительный процесс, что может отражаться в патогенезе кератозов слизистой оболочки рта.

Перспективным методом лечения многих стоматологических заболеваний, в том числе кератозов слизистой оболочки рта, является фотодинамическая терапия. Фотодинамическая терапия как метод имеет несомненные достоинства: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций (Козлов Ю.П., 2016, Котелевцев С.В., 2016, Новиков К.Н., 2016); основан на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС), и, в большинстве случаев, видимого света определённой длины волны.

Абсорбция молекулами фотосенсибилизатора квантов света при наличии кислорода приводит к фотохимическим реакциям, в результате которых молекулярный кислород преобразуется в синглетный, а также формируется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и свободные радикалы в измененной ткани вызывают некроз и апоптоз клеток. В доступной нами литературе не было найдено сведений о взаимосвязи свободнорадикального окисления и проводимой фотодинамической терапии в полости рта.

Изучение взаимосвязи стоматологического статуса пациентов с кератозами слизистой оболочки рта с характером изменения свободно-радикального

окисления в ротовой жидкости, степени влияния фотодинамической терапии на состояние свободнорадикального окисления в ротовой жидкости, коррекция выявленных нарушений и поиск способов повышения эффективности лечения и диагностики кератозов слизистой оболочки рта у данной группы лиц является актуальной проблемой, имеющей научное и практическое значение.

Ввиду вышесказанного, это вызывает необходимость проведения дальнейшего исследований по оптимизации диагностики и лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Цель исследования: Совершенствование методов диагностики и лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Задачи исследования:

1. Изучить стоматологический статус и уровень тревожности у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта и красной каймы губ; выявить факторы риска при кератозах слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

2. Разработать и использовать методику измерения площадей кератозов в процессе диагностики.

3. Исследовать слизистую оболочку рта при кератозах методикой «Визилайт» Плюс».

4. Изучить состояние параметров хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии.

5. Разработать комплексный метод лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ включающий фотодинамическую терапию и коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости и определить его эффективность.

Научная новизна:

1. Впервые разработан комплекс малоинвазивной диагностики у больных с кератозами слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

2. Впервые разработана методика измерения площадей очагов плоской формы лейкоплакии на слизистой оболочке рта и красной каймы губ и изучены

параметры свободнорадикального окисления ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии.

3. Впервые предложен комплексный метод лечения плоской формы лейкоплакии с помощью фотодинамической терапии, включающий коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

Практическая значимость:

1. Предложена методика измерения площадей очагов кератозов слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

2. Предложенный комплекс лечения позволит эффективнее проводить лечение больных с плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

3. Применение метода регистрации хемилюминесценции позволяет оценить состояние свободно-радикального окисления в ротовой жидкости пациентов с плоской формой лейкоплакии.

4. Выявленный оксидативный стресс в ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ обосновывает применение геля прополиса в комплексном лечении.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При исследовании стоматологического статуса у пациентов к кератозами слизистой оболочки рта выявлен высокий уровень распространенности кариеса, выраженные воспалительные изменения в пародонте, низкий уровень гигиены полости рта, наличие среднего и высокого уровня личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру.

2. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта достоверно повышены по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса.

3. Предложенный комплекс лечения плоской формы лейкоплакии, включающий фотодинамическую терапию и коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости с применением геля с

прополисом позволяет эффективно проводить лечение с полной элиминацией очагов поражения.

Внедрение результатов исследования в практику. Работа выполнена в плане научных исследований ФГБОУ ВО БГМУ. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. Метод лечения используется в клинической стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО БГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения республики Башкортостан Стоматологическая поликлиника №4, г. Уфы.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены: на Республиканской научно-практической конференции стоматологов (Уфа, 2014, 2016), на всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Казань, 2016).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, на совместном заседании проблемной комиссии «Стоматология» ФГБОУ ВО БГМУ РФ и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ 30.05.2017 г. (протокол №3)

Личный вклад автора. Личный вклад состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения работы в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических исследований, статистической обработке и анализе данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций и докладов основных результатов исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 5 в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень, рекомендованный ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами. Диссертация состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и

методы исследования», «Главы собственных исследований», «Обсуждения полученных результатов», «Выводов», «Практических рекомендаций», библиографического списка, включающего 195 источников, из них 130 отечественных и 65 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Всего в исследование было включено 170 пациентов, обратившихся с теми или иными жалобами на изменение состояния СОР. Из этого числа, выявлено 93 пациента с кератозами СОР (с КПЛ – 17 человек, с Л - 76), женщин было 82 человека, мужчин - 11 человек. Клиническое исследование проводили на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ и на базе стоматологической клиники «Дентал Студия» (г. Уфа), лабораторная часть исследования проведена на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ (г. Уфа). Все пациенты направлялись на дополнительную консультацию к врачам общего профиля (гастроэнтерологи, неврологи). Основную группу составили 64 женщины с Л (средний возраст $50,2 \pm 3,9$ лет), которых, в свою очередь разделили на две подгруппы:

1) Группу пациентов, получавшие традиционное лечение по поводу плоской формы лейкоплакии составили 34 человека.

2) Группу пациентов, получавшие комплекс лечения, включавший ФДТ и коррекцию СРО, по поводу лечения плоской формы лейкоплакии составили 30 человек.

Критериями включения служили: пол – женский, отсутствие вредных привычек (курение, употребление алкоголя), наличие патологии ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, в состоянии ремиссии), возраст от 45 до 57 лет. Контрольную группу составили 15 женщин, без патологии СОР, по состоянию здоровья и возраста ($49,4 \pm 2,7$ лет) соответствовали исследуемой группе. Исследование этой группы проводили с целью уточнения параметров нормы ХЛ ротовой жидкости.

При обследовании пациентов использовали следующие методы исследования:

- **клиническое исследование.**

- **дополнительные методы:**

- Люминесцентная диагностика

- Измерение площади очагов поражения (по собственной методике)

- Исследование слизистой оболочки очагов поражения системой «Визилайт

Плюс»

- Изучение pH слюны

- Оценка уровня личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру.

- **Лабораторные исследования ротовой жидкости:**

- Изучение параметров хемилюминесценции ротовой жидкости

Стоматологический статус пациентов определялся на основании клинико-лабораторных исследований, проводившихся на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ в период с 2012 по 2016 гг. Обследование и динамическое наблюдение во всех группах проводились в одинаковые сроки.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе аккредитованной Центральной научно-исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета с использованием аттестованных методов и оборудования.

Лабораторные исследования ротовой жидкости проводили по общепринятым методикам. Хемилюминесценцию ротовой жидкости измеряли на приборе ХЛ-003. В качестве наиболее информативных показателей ХЛ были взяты светосумма S , и максимальная амплитуда медленной вспышки I_{max} .

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0 и электронных таблиц Excel 2007. Для сравнения полученных данных использовался t- критерий Стьюдента. Уровень

достоверной значимости был принят $p < 0,05$.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Дизайн исследования

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработки информации	Объем исследований
Оценка стоматологического статуса	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	170 пациентов
Оценка соматического здоровья	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	93 пациента
Исследование психологического статуса	Тестирование, статистический	93 пациента
Люминесцентная диагностика	Данные клинического осмотра, статистический	93 пациента
Исследование СОР с помощью системы «Визилайт» Плюс	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	76 пациентов
Хемилюминесцентная диагностика	Лабораторный	64 пациента с кератозами + 15 человек без патологии СОР
Измерение pH слюны	Данные клинического осмотра, статистический	64 пациента
Измерение биопотенциалов в полости рта	Данные клинического осмотра, аналитический	23 пациента
Оценка эффективности лечения с помощью ФДТ	Данные клинического осмотра, лабораторные исследования, статистический	30 пациентов

Комплексное стоматологическое исследование пациентов с кератозами (93 пациента) начинали с определения их стоматологического статуса. Были выявлены следующие жалобы: на изменение цвета СО, чувство стянутости и шероховатости СО предъявляли 64 пациента. Поверхностное уплотнение, стянутость и болезненность ощущали 3 пациента. Сильные болевые ощущения, особенно при приеме пищи и разговоре, отмечали 26 пациентов; 14 пациентов были с металлическими протезами, не отвечающими медико-биологическим требованиям, они предъявляли жалобы на металлический привкус во рту, жжение и пощипывание языка. В анамнезе у 11 мужчин отмечалось табакокурение более 15 лет.

Распространенность кариеса составила 100%, то есть каждый обследованный имел хотя бы один из признаков проявления кариеса зубов (кариозные, пломбированные или удаленные зубы; у 11 пациентов (11,8%) было отсутствие всех зубов); установлено значение индекса КПУ $14 \pm 7,25$ с преобладанием компонента «У» ($10,7 \pm 8,54$), что связано с возрастными изменениями ($r=0,71$).

Нами выявлено, что вне зависимости от вида кератоза у обследованного контингента пациентов гигиена полости рта была ниже показателей нормы. Значение упрощенного индекса гигиены полости рта – ИГР-У (ОHI-S) составило $3,35 \pm 0,84$, что соответствует плохому уровню гигиены. Составляющие индекса гигиены у пациентов свидетельствовали о значительном количестве зубного налета и зубного камня - компонент зубного налета составил $1,45 \pm 0,31$, компонент зубного камня – $1,9 \pm 0,53$. У 16 (16,9%) пациентов была выявлена сопутствующая патология в виде кандидоза полости рта, у 51 (54,2%) пациента – наличие заболеваний пародонта той или иной степени тяжести. Таким образом, мы выявили связь между уровнем гигиены полости рта и воспалительными процессами в тканях пародонта.

У большинства пациентов (94%) имелись различные виды протезов в полости рта: у 32 (34,4%) пациентов было комбинированное сочетание металлокерамических протезов, металлических коронок и мостовидных

протезов; 19 (20,4%) с металлическими коронками и/или мостовидными протезами; у 17 (18,2%) – бюгельные протезы; 11 пациентов пользовались полными съемными пластиночными протезами; у 10 пациентов были металлокерамические протезы; 4 пациентам было показано изготовление протезов на момент обследования.

У 23 (13,5%) пациентов с металлическими протезами выявлено наличие разнородных металлов, что привело к появлению гальваноза, значение которого составило $10,7 \pm 4,7$ мкА (при норме = 0, при измерении токов микроамперметром на базе кафедры). рН ротовой жидкости (концентрация водородных ионов) у данных пациентов была сдвинута в кислую сторону и составила $5,62 \pm 0,3$.

Среди сопутствующей соматической патологии нами была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 81 (87,1%) пациента, в виде гастроэзофагиальнорефлюксной болезни, гастрита, хронического холецистита.

Нами в ходе исследования была подтверждена взаимосвязь психологического состояния пациента и патологии СО. Так, изучение личностной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, у всех пациентов с кератозами СОР уровень тревожности составил $33 \pm 4,2$ баллов что соответствовало среднему уровню тревожности. У 14 пациентов с эрозивной формой лейкоплакии и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая уровень тревожности был высоким и составил в среднем $64,5 \pm 3,7$ баллов. Что позволило включить в комплекс лечения пациентов с лейкоплакией седативные лекарственные средства и снизить уровень тревожности.

По результатам комплексного клинического обследования было выявлено пациентов с лейкоплакией – 76 (81,7%), из них 64 пациентки с плоской формой Л; с красным плоским лишаем – 17 (18,3%) человек; данные по структуре кератозов СОР и ККГ отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура кератозов у обследованной группы пациентов

Лейкоплакия (формы) (n=76)			Красный плоский лишай (формы) (n=17)		
Плоская (n=64)	Веррукозная (n=3)	Эрозивная (n=9)	Типичная (n=5)	Эксудативно- гиперемическая (n=7)	Эрозивно- язвенная (n=5)
68,8%	3,2%	9,6%	5,3%	7,5%	5,3%

Путем рандомизированной выборки из числа пациентов с плоской формой лейкоплакией были выделены 2 группы пациентов; первая группа – 34 пациента, вторая – 30.

Схема лечения I группы пациентов заключалась в следующем: в течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа- токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день), проводили полоскание полости рта отваром багульника болотного (2-3 раза в день). Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг), 3 раза в день). В I группе пациенты в течение последующих 30 дней делали аппликации масляным раствором витамина А на очаги Л.

Схема лечения II группы пациентов состояла из двух этапов: А) Коррекция СРО ротовой жидкости и психоэмоционального состояния пациентов перед ФДТ. Для коррекции показателей ХЛ ротовой жидкости в течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день). Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг), 3 раза в день). Б) ФДТ на очаги Л СОР; последующие аппликации геля

прополиса (1 мес, 2 раза в день).

Контрольную группу пациентов для уточнения параметров ХЛ ротовой жидкости составили 15 женщин, без патологии СОР, по состоянию здоровья и возраста ($49,4 \pm 2,7$ лет) они соответствовали исследуемой группе.

В патогенезе воспалительных процессов СОР многими исследователями отмечается роль нарушения свободнорадикального окисления. В норме течение процессов СРО происходит на определенном уровне, которое контролируется различными ферментными системами, например супероксиддисмутазой, каталазой и др. (Владимиров, Ю.А. 2009). Увеличение концентрации свободных радикалов способствует повреждению тканей СО, низкая концентрация же способствует микробной инвазии. Известно что, увеличение свободных радикалов, так и уменьшение их концентрации может играть важную роль в развитии патологии СОР. Однако, в доступной нами литературе мы не нашли исчерпывающей информации по течению процессов СРО при кератозах СОР (Козлов Ю.П., 2016).

Одним из перспективных методов выявления и регистрации СР является способ, основанный на регистрации хемилюминесценции - свечения, возникающего при взаимодействии радикалов. Данный метод не нуждается в особых лабораторных условиях и отвечает требованиям экспресс анализа. Хемилюминесценцию ротовой жидкости измеряли на приборе ХЛ- 003. Кинетика хемилюминесценции регистрировалась с помощью компьютерного интерфейса. Специальная программа обрабатывала получаемые с прибора электрические сигналы во временном интервале, определенном исследователем (Фархутдинов Р.Р., 2007).

С целью уточнения параметров нормы состояния СРО изучали ХЛ ротовой жидкости контрольной группы (15 женщин, средний возраст $49,4 \pm 2,7$ лет, по состоянию здоровья и возраста соответствовали исследуемой группе). В качестве наиболее информативных показателей были взяты средние значения светосуммы излучения и ее максимальное значение, составившие $S=6,01 \pm 1,44$; $I_{\max}=2,42 \pm 0,77$, которые в дальнейших исследованиях послужили в качестве

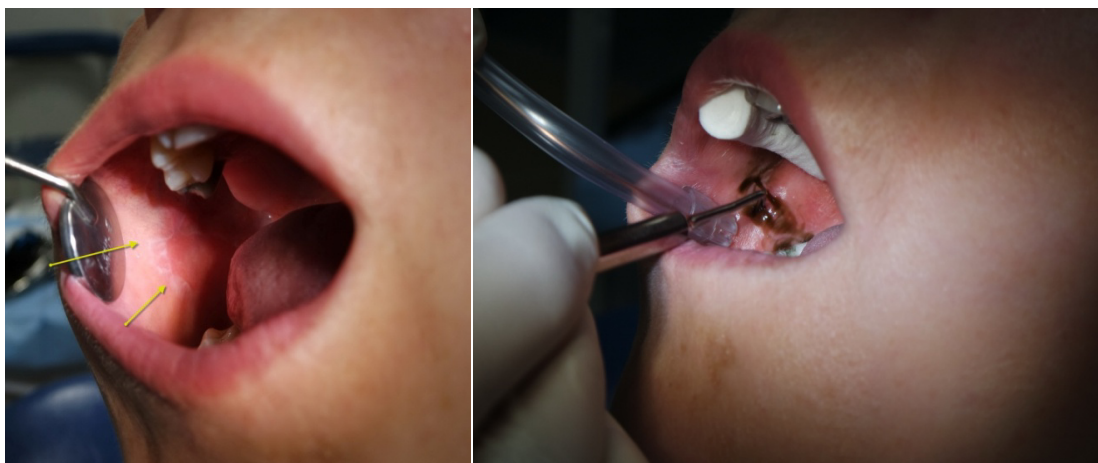
контроля.

Исследование ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии выявило следующие результаты: $S=29,3\pm4,4$ усл. ед., $I_{\max}=10,1\pm1,65$ усл. ед. В сравнении с контрольной группой по показателю S было увеличение в 4,8 раза, по показателю $I_{\max}$ в 4,1 раза. Данные результаты показали, что при плоской форме лейкоплакии наблюдается нарушение процессов СРО. Нами выявлено, что процедура ФДТ достоверно повышает показатели ХЛ ротовой жидкости: значение S (светосумма) в 1,6 раза ($47,9\pm6,7$ усл. ед.); значение $I_{\max}$ (максимальная интенсивность) в 1,7 раза ($17,1\pm3,7$ усл. ед.).

Выявленные повышенные показатели ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой Л, по сравнению с контрольной группой пациентов, а также прооксидантное действие ФДТ продиктовали необходимость коррекции процессов СРО.

При лечении и профилактике различных болезней в современных протоколах лечения используются антиоксиданты (АО). Они замедляют или полностью ингибируют процессы СРО, действуя на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а так же утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы. Одним из таких природных АО является прополис. Прополис содержит естественный комплекс биоантиоксидантов: биофлаваноиды, витамины, эфирные масла и т.д., а также микроэлементы, влияющие на СРО: селен, медь, железо, цинк. Прополис отличается благоприятным соотношением основных компонентов, участвующих в физиологической антиоксидантной защите.

Из многих существующих методов лечения кератозов была выбрана ФДТ. Данный метод лечения обладает многими преимуществами: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций (Рисунки 1 и 2).



А)

Б)

Рисунок 1 – А) Лейкоплакия слизистой оболочки щеки, до лечения; Б) Этап нанесения ФС на очаг Л



А)

Б)

Рисунок 2 – А) Этап облучения ФС; Б) – Состояние СО после лечения

Полученные данные свидетельствуют об антиоксидантном действии комплекса лечения, включающий ФДТ с последующими аппликациями геля с прополисом и нормализации активности свободнорадикального окисления ротовой жидкости с последующей клинической ремиссией. Отдаленные наблюдения (через 1,5, 6 месяцев) показали стабильность параметров ХЛ ротовой жидкости.

В результате проведенной фотодинамической терапии плоской формы лейкоплакии в сочетании с аппликациями геля с прополисом удалось достичь положительных как клинических результатов, так и лабораторных показателей

ХЛ. Отмечено отсутствие негативных субъективных ощущений, полная элиминация очага гиперкератоза СО щеки, снижение уровня СРО и приближение его к показателям нормы.

ФДТ позволяет устранять явления гиперкератоза буккального эпителия СОР, эпителия сосочков языка, покровного эпителия дна полости рта и слизистой неба; ФДТ направлена на нормализацию состояния покровного эпителия СОР.

В качестве фотосенсибилизатора при ФДТ мы выбрали «Фотодитазин», ввиду двух основных положений: 1) данный сенсибилизатор наносится местно, что очень удобно в условиях амбулаторного приема (снижение временных и трудовых затрат); 2) фотосенсибилизатор местного действия полностью исключает возможность появления системных побочных эффектов.

После курса лечения ФДТ с гелем прополиса у пациенток II группы с плоской формой Л частичное клиническое выздоровление 11 (36,6%) пациенток после 7 дней наблюдения; к 14 дню наблюдения полное клиническое выздоровление было отмечено у 26 пациенток (86,6%), частичное заживление у 4 пациенток (13,3%); к 30 дню наблюдений во II группе отмечено полное клиническое выздоровление у всех пациентов. Последующее клиническое наблюдение данной группы пациентов через 4, 6 месяцев не выявило рецидивов (Рисунок 3).

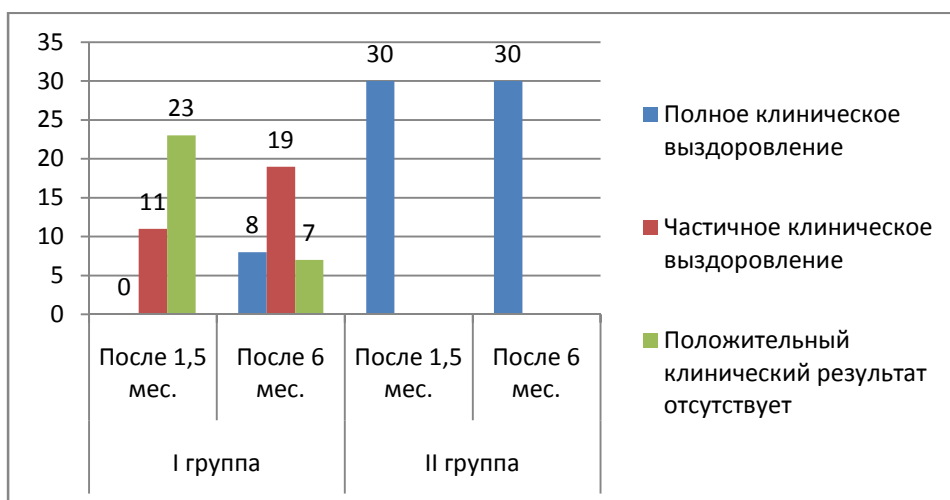


Рисунок 3 – Результаты лечения плоской формы Л в I и II группах пациентов

Показатели ХЛ ротовой жидкости в I и II группах к концу срока лечения (1,5 мес.) достоверно снижались. Во II группе были достигнуты показатели нормы, что связано с полной клинической элиминацией очагов поражения. Однако, во II группе, данные изменения были более выраженными и достоверными. Отдаленные наблюдения (через 6 месяцев) показали, что во II группе показатели ХЛ ротовой жидкости были более стабильными, чем показатели I группы (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей ХЛ ротовой жидкости при лечении Л

	Показатели ХЛ	Показатели нормы	Показатели до лечения	После коррекции и СРО	После ФДТ	Через 1,5 мес.	Через 6 месяцев
I группа пациентов	S	6,01±1,44	29,3±4,4*	-	-	9,7±2,5**	10,9±2,1***
	I max	2,42±0,77	10,1±1,65*	-	-	5,2±0,7**	8,2±2,9***
II группа пациентов	S	6,01±1,44	29,3±4,4*	15,1±2,9*	47,9±6,7	6,3±1,8**	6,5±1,1***
	I max	2,42±0,77	10,1±1,65*	7,9±1,3**	17,1±3,7	3,1±0,8**	2,5±0,83***

Примечание: * - отличие достоверно ($p<0,05$) с показателями до лечения, ** - отличие достоверно ($p<0,05$) с показателями нормы и до лечения, *** - отличие достоверно ($p<0,05$) между показателями I и II группами.

Предложенный алгоритм диагностики, включающий малоинвазивные методики позволяет достоверно выявлять кератозы, проводить мониторинг изменения площадей очагов гиперкератоза и оценивать эффективность проводимого лечения.

Предложенный комплекс ФДТ плоской формы Л, включающий коррекцию нарушений СРО как неспецифического фактора в развитии патологии кератозов, показал высокую эффективность в сравнении с традиционным методом лечения. Данный комплекс может быть рекомендован к использованию.

ВЫВОДЫ

1. Из 170 обследованных пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта и красной каймы губ было выявлено 93 пациента с кератозами: с лейкоплакией 76 (81,7%) человек, чаще всего встречалась плоская форма (68,8%); с красным плоским лишаем – 17 (18,3%) человек. Среднее значение индекса КПУ составило $14,00 \pm 7,25$; индекса ИГР-У (ОНИ-S) $3,35 \pm 0,84$. У пациентов с кератозами выявлен высокий и средний уровни тревожности по Ч.Д. Спилбергеру. Установлено, что факторами риска у обследованной группы пациентов при кератозах являются: заболевания желудочно-кишечного тракта, гальваноз.
2. Разработанная методика измерения площадей позволила определить размеры очагов лейкоплакии. В большинстве случаев при плоской форме лейкоплакии (53,2%) очаги гиперкератоза располагались на слизистой оболочке щек и углах рта площадью в среднем $4,8 \pm 0,7 \text{ см}^2$, в 17,2% случаев очаги поражения были выявлены на слизистой оболочке десен и составили $0,7 \pm 0,2 \text{ см}^2$, очаги поражения на слизистой оболочке дна полости рта обнаружены в 7,8% случаев и составили $1,0 \pm 0,1 \text{ см}^2$, на слизистой оболочке языка очаги были выявлены в 10,9% случаев и составили $1,3 \pm 0,3 \text{ см}^2$. Сочетанное расположение очагов гиперкератоза было выявлено у 10,9% пациентов общей площадью $6,2 \pm 1,0 \text{ см}^2$.
3. Включение в диагностический процесс скринингового теста «ВизиЛайт Плюс» позволило выявить в 2,1% случаев из всех пациентов с кератозами признаки озлокачивания участков гиперкератоза на слизистой оболочке рта.
4. У всех пациентов с плоской формой лейкоплакии показатели хемилюминесценции отличались в сторону повышения от показателей нормы в 4-5 раз, что свидетельствовало о наличии оксидативного стресса.
5. Разработанный комплекс лечения, включающий фотодинамическую терапию с коррекцией свободнорадикального окисления в ротовой жидкости с

применением геля с прополисом, является патогенетически обоснованным и позволил эффективно провести лечение плоской формы лейкоплакии с полной элиминацией очагов гиперкератоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики кератозов, помимо визуального осмотра, необходимо использовать следующие методы: люминесцентный, хемилюминесцентный, систему онкоскрининга «Визилайт Плюс». На каждом этапе наблюдения и лечения следует фиксировать контуры и площадь очагов поражения.

2. Для лечения плоской формы лейкоплакии рекомендуется следующий комплекс до проведения фотодинамической терапии по схеме: в течение 14 дней аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день), Фитоседан №2 – 2 раза в день днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг)., 3 раза в день).

3. Для элиминации очагов плоской формы лейкоплакии рекомендуется проведение фотодинамической терапии по алгоритму: на высушенный и изолированный от слюны патологический очаг нанести фотосенсибилизатор «Фотодитазин» на 20-25 минут. Не смывая фотосенсибилизатор, облучать монохроматическим светом длиной волны 662 нм и плотностью энергии 80-100 Дж/см² . Воздействие осуществлять в непрерывном режиме излучения, экспозицией 20-25 минут, далее смыть фотосенсибилизатор. Курс лечения повторить 1-3 раза, с промежутками между процедурами 1-2 дня, до полной элиминации очагов плоской формы лейкоплакии. После первого сеанса ФДТ наносить аппликации геля с прополисом 2 раза в день, в течение 30 дней.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Герасимова Л.П. Применение системы «Визилайт» в диагностике кератозов слизистой оболочки полости рта /Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Вильданов М.Н., Голубь А.А., Гуляева О.А.// Сборник материалов республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии», посвященный 80-летию БГМУ. - Уфа, 2012. - С.21-22.
2. Чемикосова Т.С. Влияние комплексной терапии кератозов слизистой оболочки рта с детоксикацией и дренажом на качество жизни /Чемикосова Т.С., Вильданов М. Н., Кабирова М.Ф., Голубь А.А., Усманова И.Н., Гимазетдинова Г.Р. // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» и 14-й международной специализированной выставки «Дентал-Экспо. Стоматология Урала-2013». - Уфа, 2013. - С. 202-205.
3. Герасимова Л.П. Особенности диагностики кератозов слизистой оболочки рта в поликлинических условиях /Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Вильданов М.Н., Кабирова М.Ф., Голубь А.А.// Практическая медицина, 2013.- №04(72).- С. 42-43.
4. Чемикосова Т.С. Диагностика и эффективность лечения плоского лишая слизистой оболочки рта. / Чемикосова. Т.С., Кабирова М.Ф., Голубь А.А., Вильданов М.Н., Гуляева О.А., Бикмухаметова С.М.// Сборник всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г. Д. Овруцкого «Актуальные вопросы стоматологии».- Казань, 2013.- С.361-363.
5. Герасимова Л.П. Ранняя диагностика факультативных предраковых кератозов в условиях поликлинического приема. / Герасимова Л.П., Вильданов М.Н., Чемикосова Т.С.// Сборник всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в стоматологии».- Казань, 2014.- С.86-91.
6. Герасимова Л.П. Состояние тревожности у пациентов с кератомами

слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник материалов республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» и 15-й международной специализированной выставки «Дентал-Экспо. Стоматология Урала-2014».- Уфа, 2014.- С. 47-48.

7. Герасимова Л.П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Медицинский вестник Башкортостана.- том 9.- №6. Уфа, 2014.- С. 47-50.

8. Герасимова Л.П. Лечение лейкоплакии слизистой оболочки рта с использованием фотодинамической терапии / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии».- Казань, 2015.- С. 79-84.

9. Герасимова Л.П. Влияние фотодинамической терапии на показатели хемилюминесценции ротовой жидкости при лечении плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник материалов республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии».- Уфа, 2015.- С. 245-247.

10. Герасимова Л.П.. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Фундаментальные исследования.- №10. Пенза, 2015.- С. 2027-2030.

11. Герасимова Л.П. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Актуальные проблемы лазерной медицины сборник научных трудов. под редакцией Н. Н. Петрищева.- Санкт-Петербург, 2016.- С. 183-185.

12. Герасимова Л.П. Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник всероссийской научно-

практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии».- Казань, 2016.- С. 69-73.

13. Герасимова Л.П. Опыт применения фотодинамической терапии лейкоплакии слизистой оболочки рта. / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник материалов республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии».- Уфа, 2016.- С. 150-152.

14. Герасимова Л.П. Обоснование коррекции свободнорадикального окисления ротовой жидкости в лечении лейкоплакии слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Пародонтология, №1 (78), 2016.- С. 64-68.

15. Герасимова Л.П. Комплексный метод лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта /Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Сборник всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии».- Казань, 2017.- С. 103-108.

16. Герасимова Л.П. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Герасимова Л.П., Чемикосова. Т.С., Вильданов М.Н.// Проблемы стоматологии.- Т.13, №1. Екатеринбург, 2017.- С. 61-64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – антиоксидант

АФК – активные формы кислорода

КПЛ - красный плоский лишай

Л – лейкоплакия

ЛЗХЛ – люминолзависимая хемилюминесценция

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СО - слизистая оболочка

СОР - слизистая оболочка рта

СР – свободные радикалы

СРО – свободно-радикальное окисление

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ХЛ – хемилюминесценция

I max – максимальная амплитуда медленной вспышки

S – светосумма

ВИЛЬДАНОВ МАРАТ НАФИСОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И КРАСНОЙ КАЙМЫ
ГУБ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 03.07.17 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 73.
Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии
«ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО.
Объем 0,98 п.л. Уфа, Карла Маркса 12 корп. 5/1,
т/ф: 27-27-600, 27-29-123

