

*На правах рукописи*



**Старшинина Виктория Александровна**

**Оценка эффективности комплексной терапии красного плоского  
лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ  
при папилломавирусной инфекции**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Перламутров Юрий Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Молочкова Юлия Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», отделение дерматовенерологии, руководитель отделения

**Ковалык Владимир Павлович** – доктор медицинских наук, доцент, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» мая 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к хроническим дерматозам с многообразной клинической картиной и вовлечением в патологический процесс не только кожи и ее придатков, но и слизистых оболочек (Федотова К.Ю. с соавт., 2014). На долю кожных проявлений КПЛ приходится от 1,5 до 2,5% случаев дерматологических заболеваний (Кечиши, К. Я. с соавт., 2022), в структуре патологий слизистой оболочки полости рта (СОПР) он занимает лидирующее место (50-75%), что определяет значимость проблемы (Македонова Ю.А. с соавт., 2019). Пик заболеваемости приходится на 5-6-ое десятилетие жизни, но в последнее время отмечается «омоложение» лиц, страдающих данным дерматозом (Тё Е.А., Погосян Р.Р., 2021).

Благодаря современным методам исследования удалось установить, что в основе КПЛ лежит аллергическая реакция замедленного типа. Она характеризуется интенсивным лентовидным Т-клеточным (CD8<sup>+</sup>) инфильтратом на границе эпителия и соединительной ткани. Однако факторы, которые инициируют поражение, до сих пор неизвестны. Патологический механизм включает несколько этапов: экзогенная/эндогенная антигенная стимуляция; секреция хемокинов, которые привлекают большое количество провоспалительных клеток и приводят к хроническому воспалению; повышение экспрессии межклеточных молекул адгезии; базальная цитотоксичность кератиноцитов (Акмалова Г.М. с соавт., 2021; Суркичин С.И. с соавт., 2021; Villa T.G. et al., 2021).

В ряде работ были получены данные, что иммуногенной мишенью CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов могут быть различные вирусы, в том числе папилломы человека (ВПЧ). Данный вирус относится к семейству Papillomaviridae и представляет собой небольшой ДНК-вирус со специфическим тропизмом к плоскоклеточному эпителию (Брико Н.И. с соавт., 2018). Резервуарами ВПЧ во рту могут быть десневые карманы, эпителий протоков слюнных желез, крипталый эпителий миндалин, граница ротовой полости и ротоглотки (Betz S., 2019). Внедрению

самого вируса может способствовать измененный мукозальный иммунитет, а также наличие микротравм, эрозий и язвенных дефектов слизистой при КПЛ (Vijayan A. et al., 2021).

Заболевания, ассоциированные с ВПЧ, остаются актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью, значительной контагиозностью и онкогенным потенциалом возбудителя (Фоляк Е.В. с соавт., 2020). Известно, что и некоторые клинические формы КПЛ СОПР и красной каймы губ (ККГ) относятся к предраковым заболеваниям (Серикова, О. В. с соавт., 2021).

Таким образом, диагностика ВПЧ на СОПР у пациентов с КПЛ, прогностическая оценка течения двух заболеваний, изучение факторов риска и своевременное лечение этих патологий остается важной медико-социальной задачей.

### **Степень разработанности темы исследования**

Первые сообщения о наличии ВПЧ у больных с КПЛ СОПР датируются 1987 г.: Maitland N. и его коллеги выявили более высокую распространённость ПВИ среди пациентов, страдающих КПЛ (Maitland N. et al., 1987). Westrich A. с командой отметил, что поврежденный эпителий при эрозивно-язвенной форме может способствовать более высокой частоте инфицирования ВПЧ (Westrich A. et al., 2017). Ряд авторов обсуждают возможную взаимосвязь ПВИ и риском злокачественной трансформации КПЛ на СОПР (Анисимова И.В. с соавт., 2018; Халилаева Е.В., Харитонов М.П., 2020).

Системные исследования, отражающие специфику течения КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ немногочисленны. Большая их часть сфокусирована на изучении ПВИ в качестве этиологического фактора или провокатора неотрансформации. Сочетание двух патологий диктует необходимость детального изучения клинических особенностей течения дерматоза, анализа специализированных методов диагностики и разработки комплексных методов терапии, что и определило цель диссертационного исследования.

## **Цели и задачи**

Целью работы является оптимизация диагностики и комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при сочетанном течении с папилломавирусной инфекцией.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку особенностей клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на фоне выявленной папилломавирусной инфекции.
2. Оценить взаимосвязь отклонения показателей гигиены полости рта и развития папилломавирусной инфекции у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.
3. Определить изменения в общем интерфероновом статусе и изучить экспрессию маркеров пролиферативной активности, апоптоза, цитокератинового профиля в тканях слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ при красном плоском лишае на фоне выявленной папилломавирусной инфекции.
4. Оценить эффективность, влияние на качество жизни и противорецидивную активность комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ на фоне папилломавирусной инфекции с использованием противовирусного препарата.

## **Научная новизна**

Была установлена и детально проанализирована распространенность различных типов ПВИ у больных КПЛ СОПР и ККГ. Получены новые клинико-анамнестические данные о характере течения дерматоза, возрастных особенностях его дебюта, триггерах, гигиеническом статусе и влиянии на качество жизни пациентов при диагностированном ВПЧ. Изучен общий интерфероновый статус, а также иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров Ki-67, p53 и СК19 у пациентов.

Разработана и патогенетически обоснована новая терапевтическая схема у больных с сочетанной патологией с включением препарата инозина пранобекса, которая подтвердила свою выраженную клинико-иммунологическую эффективность.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе были расширены диагностические мероприятия для дополнения существующих стандартных алгоритмов и оптимизации терапевтической тактики пациентов с включением в традиционную схему иммуномодулирующего и противовирусного препарата (инозин пранобекс).

### **Методология и методы исследования**

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные, социологические и статистические методы исследования. Объектом исследования являлись пациенты с КПЛ СОПР и ККГ.

На проведение работы получено разрешение Межвузовского этического комитета (протокол №08-15 от 24.09.2015). Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 № 390н после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и способами, указанными в п. 1, 3 ст. 3, ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

### **Личный вклад**

Автором лично проанализирована научная литература по теме диссертации; проведен отбор пациентов с учетом критериев включения, невключения и исключения; осуществлен опрос, осмотр, анкетирование больных; взяты биологические материалы для проведения лабораторных исследований; выполнена статистическая обработка полученных результатов; разработана комплексная терапия и сформулированы выводы и рекомендации для научного и практического использования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В настоящее время КПЛ СОПР и ККГ имеет ряд особенностей: изменение возраста начала заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, увеличение числа резистентных к терапии пациентов и значимое снижение качества их жизни.
2. Неблагоприятное течение, ранний дебют, торпидность к терапии КПЛ СОПР и ККГ во многом определяет сопутствующее течение ВПЧ.
3. У больных с КПЛ СОПР и ККГ на фоне ПВИ, выявлен низкий уровень гигиены полости рта на основании индексов: комплексного периодонтального и нуждаемости в лечении кариеса.
4. Диагностирована девиация показателей общего интерферонового статуса и ее корреляция с клинической формой у больных с сочетанной патологией.
5. Иммуногистохимический анализ больных КПЛ СОПР и ККГ с ВПЧ показал увеличение экспрессии Ki-67 и p53, которое зависело от клинической формы заболевания.
6. Включение в традиционную терапию инозина пранобекса способствует быстрому разрешению островоспалительных явлений и эпителизации патологических очагов, снижению количества рецидивов, сохранению полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения и улучшению качества жизни пациентов КПЛ СОПР и ККГ с ВПЧ. Назначение данного препарата нормализует показатели системы интерферона и снижает пролиферативную и апоптотическую активность пораженных клеток.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и направлениям исследований, изложенных в пунктах: 3, 4, 5.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную практику отделения дерматовенерологии и клинической косметологии ООО «Юни Медика» (г. Москва, ул. Мурановская, д.5), а также в программу практических занятий на

кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность проведенного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений ( $n=90$ ), использованием широкого спектра методов исследования (клинических, инструментальных, лабораторных, социологических) и обработкой полученных результатов современными инструментами статистического анализа.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: 40 итоговая научная конференция ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (05.04.2017 г., Москва); Токийско-Московский международный медицинский форум (24.08.2018 г., Токио); 45 итоговая научная конференция ОМУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (26.04.2023 г., Москва).

Апробация диссертации проведена на заседании сотрудников кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России протокол № 52/11 от 24.03.2023 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus); 1 иная публикация по результатам исследования; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

### **Структура и объем работы**

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка



литературы (195 источников: отечественных- 107, иностранных- 88). Диссертация изложена на 121 странице, иллюстрирована 21 таблицей и 34 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Подбор больных проводился на специализированном приеме по заболеваниям СОПР кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России на базе Клинического Центра «Челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии».

Всего за время приема было обследовано более 300 человек, из которых в исследовании приняло участие 90 пациентов с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и ККГ (в соответствии с классификацией А.И. Машкиллейсона).

По результатам ПЦР диагностики больные были разделены на 2 группы, где в I группе была диагностирована ПВИ, а во II группе результаты анализа на ВПЧ были отрицательными.

**Критерии включения:** больные мужского и женского пола в возрасте 26-73 года с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР и ККГ, подписавшие согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** больные с тяжелыми заболеваниями сердечно – сосудистой, мочевыделительной, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, крови, соединительной ткани; иные клинические формы КПЛ на СОПР и ККГ; злокачественные новообразования любой локализации; пациенты с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе (в том числе ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты), с психическими заболеваниями (в том числе злоупотребляющие алкоголем или наркотиками); беременные и кормящие грудью.

**Критерии исключения:** невозможность проведения обследования пациента; выявленные в процессе проведения исследования противопоказания к каким-либо

видам обследования и лечения при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора; отказ пациентов участвовать в исследовании.

### **Методы исследования**

1. Клинические: анализ данных анамнеза и физикальное обследование.
2. Инструментальные: метод «отпечатка» с применением силиконовых оттискных материалов для оценки площади поражения СОПР (до и после лечения): «обширная» -  $S > 3 \text{ см}^2$ , «средняя» -  $S = 1-3 \text{ см}^2$ , «небольшая» -  $S < 1 \text{ см}^2$ ; гигиенические индексы (до и после лечения): нуждаемость в лечении кариеса, Грина-Вермиллиона и комплексный периодонтальный.
3. Лабораторные: клинический и биохимический анализ крови, мочи (до и после лечения); мультиплексная ПЦР для выявления ВПЧ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (до и после лечения); иммуногистохимический анализ биопсий пораженных тканей с реакцией маркеров Ki-67, p53, CK19 (до лечения и через 3 месяца по окончании лечения); иммуноферментный анализ для оценки ИНФ статуса (до и после лечения) с оценкой индивидуальной чувствительности пациентов к инозину пранобексу.
4. Социологические: опросник исследования качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья Oral Health Impact Profile (ОНИР-14)» (до, после лечения, а также через 6 и 12 месяцев); тест Мориски-Грина для оценки приверженности пациента к назначенной терапии (однократно).
5. Статистические: накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. В процессе статистической обработки определялось соответствие изучаемых показателей нормальному распределению с вычислением среднего арифметического и стандартной ошибки. Статистические гипотезы при сравнении выборок проверялись в одних случаях в условиях нормального распределения с помощью t-критерия и парного критерия Стьюдента, а других- с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались отличия при  $p \leq 0,05$  (95% уровень значимости) и  $p \leq 0,01$  (99% уровень значимости).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Клиническая характеристика больных до лечения

В исследовании приняло участие 90 пациентов в возрасте от 26 до 73 лет (средний возраст  $55,61 \pm 1,00$  лет) с диагнозом КПЛ СОПР и ККГ.

С целью установления особенностей течения дерматоза на фоне ПВИ пациенты были разделены на две группы. По результатам ПЦР диагностики персистенция ВПЧ на СОПР была выявлена у 53 (58,88%) человек, эти больные сформировали **I группу** наблюдения. У 37 (41,11%) пациентов, сформировавших **II группу**, было констатировано отсутствие ВПЧ.

Анализ данных показал, что 38 женщин (средний возраст  $54,71 \pm 1,59$  года) и 15 мужчин (средний возраст  $52,67 \pm 3,09$  года) вошли в I группу исследования. Во II группе женщины (26 человек, средний возраст  $58,19 \pm 1,48$  года) также количественно превосходили мужчин (11 человек, средний возраст  $56,64 \pm 2,92$  лет).

В исследовании оценивались наиболее частые жалобы со стороны СОПР и ККГ, данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Оценка жалоб пациентов с различными формами КПЛ на СОПР

Симптомы	I группа			II группа		
	Типичная форма (n=8)	Эксс.-гиперем. форма (n=18)	Эрозивно-язвенная форма (n=27)	Типичная форма (n=21)	Эксс.-гиперем. форма (n=8)	Эрозивно-язвенная форма (n=6)
Ощущение жжения и саднения	2/25,00%	12/66,66%	22/81,48%	-	3/37,50%	5/83,33%
Болезненность при приеме пищи	-	7/38,88%	27/100,00%*	-	4/50,00%	5/83,33%
Болезненность в покое	-	2/11,11%	12/44,44%	-	1/12,50%	2/33,33%
Ощущение шероховатости	5/62,50%*	17/94,44%	5/18,51%	2/9,52%	7/87,50%	3/50,00%
Сухость	2/25,00%	2/11,11%	2/7,40%	1/4,76%	2/25,00%	-
Нарушение вкусового восприятия	-	8/44,44%	11/40,74%	1/4,76%	-	1/16,66%
Отсутствие жалоб	1/12,50%**	-	-	18/85,71%	1/12,50%	-

\* - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ( $p \leq 0,05$ );

\*\* - различия достоверны по отношению к аналогичной форме заболевания во II группе ( $p \leq 0,001$ )

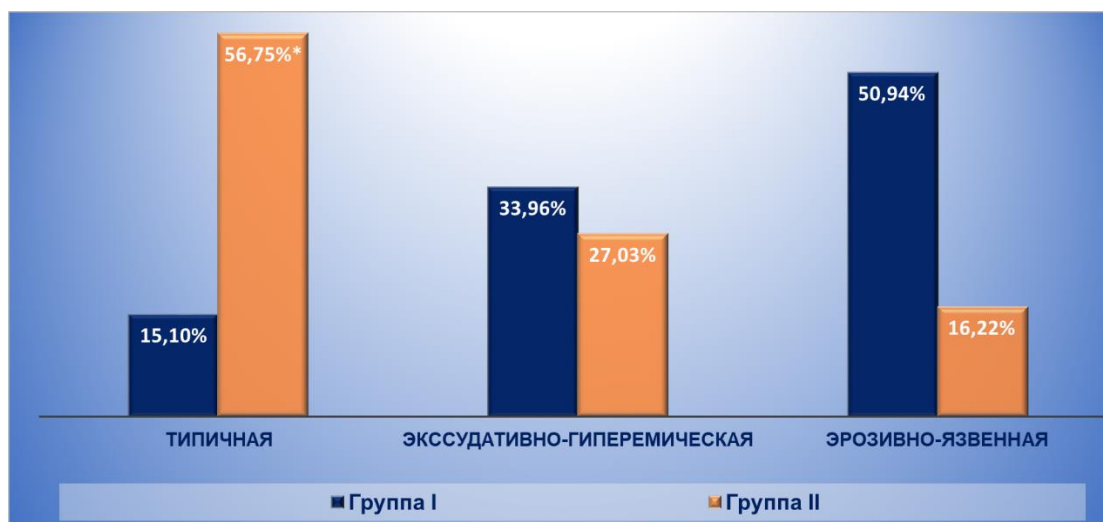
У 9 (16,98%) человек I группы и 3 (8,10%) человек II группы выявлялась канцерофобия.

Давность заболевания КПЛ у ВПЧ-положительных пациентов варьировала от 3 недель до 15 лет, в среднем среди мужчин и женщин составляла  $4,28 \pm 0,88$  и  $4,01 \pm 0,47$  года соответственно. Группа без выявленной ПВИ также различалась по гендерному признаку и была в диапазоне от 2 недель до 13 лет (средний возраст мужчин  $2,09 \pm 0,40$  лет; женщин  $2,42 \pm 0,61$  лет).

Было зафиксировано среднее количество рецидивов в год у пациентов с продолжительностью заболевания более 12 месяцев (I группа - 45 (84,90%) человек, II группа - 24 (64,86%) человека). Анализ истории заболевания выявил более благоприятное течение дерматоза у больных без ПВИ, где в большинстве случаев (45,88%) эксацербация была зарегистрирована один раз за год.

У ВПЧ-положительных больных заболевание имело хронический характер с частыми (2-3 раза в год) рецидивами у большинства пациентов (22 (48,88%) человека) и только у 3 (6,66%) больных не было зарегистрировано ухудшения состояния за период наблюдения.

В исследовании принимали участие пациенты с тремя наиболее часто встречающимися формами дерматоза. Распределение по клиническим формам представлено на Рисунке 1.



\* - различие достоверно по отношению к I группе ( $p \leq 0,001$ )

Рисунок 1 – Распределение больных по клиническим формам КПЛ СОПР и ККГ

При осмотре у 2 (3,77%) больных I группы с выявленной ВПЧ 13 и 32 типов, были обнаружены папилломы в виде сосочковых разрастаний на слизистой.

### **Результаты инструментальных исследований больных до лечения**

Оценивая площадь поражения СОПР, выявлено, что в I группе у 22 (41,50%) больных определялась «обширная» зона поражения КПЛ. В группе II, наоборот, наиболее чаще регистрировались «небольшие» очаги - 22 (59,45%) пациента, у 13 (35,13%) человек «средние».

При анализе нуждаемости в лечении кариеса выявлено, что распространенность этой патологии в группе с выявленной ПВИ составляла достоверно более высокий процент ( $p \leq 0,05$ ) - 84,90% (41 человек) по сравнению с пациентами II группы - 62,16% (26 человек).

Количественная оценка налета и зубного камня по методу Грин-Вермилион не показала значимых различий между исследуемыми группами.

Оценивая состояние десен, подвижность зубов и глубину пародонтальных каналов необходимо отметить, что у ВПЧ-положительных больных определялась тяжелая степень поражения пародонта, в то время как больные без ПВИ находились в группе среднего риска.

### **Результаты лабораторных исследований больных до лечения**

После проведенной ПЦР было определено процентное соотношение типов ВПЧ в I группе. По анализу выявленных генотипов ВПЧ преобладала моноинфекция: ВПЧ 11 типа регистрировался у 18 пациентов, ВПЧ 33 типа - у 15 человек и ВПЧ 16 типа - у 11.

У 9 (16,98%) обследуемых была диагностирована коинфекция: в пяти пробах были выделены ВПЧ 6 и 11, в трех - 16 и 32, и в одной - 11 и 16 типов. Кроме того, в одном случае было обнаружено сочетание трех типов ВПЧ - 13, 32, 33.

По результатам иммуногистохимического исследования было выявлено, что пролиферативный потенциал у пациентов I группы качественно и количественно отличался от пациентов II. Зарегистрировано более высокое содержание и интенсивность окраски меченых Ki-67 ядер в очагах поражения больных I группы, особенно при эрозивно-язвенной форме. Меченые клетки располагались супрабазально, в частности, в шиповатом слое. Окрашивание также фиксировалось и среди клеток воспалительного инфильтрата. В группе без ВПЧ Ki-67 дал гораздо

менее выраженную реакцию, и только у 5 (9,43%) человек фиксировалась умеренная окраска, в основном в базальных эпителиоцитах.

Ядерная экспрессия маркера p53 была незначительной либо отсутствовала у пациентов II группы. В I группе в 11,32% (6 человек) случаев отмечалась ярко выраженная реакция преимущественно в клетках базального слоя, у большей половины (31 человек (58,49%)) окраска ядер была умеренной. Важно отметить, что, как и в случае, с маркером Ki-67 интенсивность окраски была максимальной у пациентов с эрозивно-язвенными дефектами на слизистой.

Анализ на СК19 не показал гиперэкспрессии протеина ни в одной из наблюдаемых групп.

Изучение ИНФ ответа в сыворотке крови позволило получить комплексную оценку состояния не только системы неспецифической резистентности, но и иммунной системы в целом. При определении интерферонового статуса больных I группы выявлено, что уровень общего сывороточного ИНФ был повышен и напрямую зависел от клинической картины КПЛ. Так, у больных с типичной формой этот показатель был незначительно выше нормы-  $9,92 \pm 1,34$  МЕ/мл, при экссудативно-гиперемической он составил  $16,41 \pm 2,11$  МЕ/мл, а при тяжелом течении заболевания с эрозивно-язвенными дефектами -  $21,53 \pm 2,89$  МЕ/мл. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что при ПВИ снижена продукция ИНФ- $\alpha$  и - $\gamma$ , минимальные значения которых зафиксированы у больных с эрозивно-язвенной формой.

Во II группе концентрация сывороточного ИНФ, ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  находились в пределах нормальных значений.

Учитывая полученные данные о дисбалансе в иммунной системе у исследуемых I группы, целесообразным являлось назначение противовирусного иммунокорректирующего препарата.

Было установлено, что уровень качества жизни до лечения имел различия у пациентов с выявленным и невыявленным ВПЧ. Так, в I группе этот показатель составил  $33,04 \pm 4,72$  и расценивался как «неудовлетворительный», во II группе результат был лучше-  $20,12 \pm 3,65$  и входил в категорию «удовлетворительный».

## **Результаты лечения больных**

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2020г.) всем пациентам была проведена санация полости рта и назначена комплексная терапия КПЛ на СОПР и губ, которая зависела от формы заболевания. До начала лечения пациенты I группы были разделены на две подгруппы: Ia (27 человек) и Ib (26 человек).

Назначенное лечение для больных всех групп с типичной и экссудативно-гиперемической формами включало наружную терапию на очаги поражения: крем клобетазол 2 раза в сутки; при болезненных ощущениях- стоматологический гель холина салицилат с цеталконием хлорида 2 раза в сутки полоской длиной 1 см. Для пациентов с эрозивно-язвенной формой системная терапия препаратом преднизолон внутрь 0,5-1 мг/кг в течение 3 недель (2/3 дозы утром с 7.00-8.00, 1/3 дозы- в 10.00-11.00) и наружно линимент алоэ древовидного листа 2 раза в сутки.

Для группы Ia, где по результатам ПЦР был обнаружен ВПЧ, при всех формах КПЛ СОПР и ККГ дополнительно был назначен инозин пранобекс 500 мг 3 раза в сутки на 20 дней.

У 2 (3,77%) пациентов с клиническими проявления ПВИ предварительно была проведена лазерная деструкция поражений под инфильтрационной анестезией.

### **Динамика субъективных показателей и клинических проявлений в результате лечения**

Критериями эффективности лечения служили: динамика субъективных показателей, клинической картины, инструментальных и лабораторных исследований, длительность ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов.

Отмечено снижение количества жалоб у всех больных, однако происходило это с различной скоростью (данные представлены на Рисунке 2).



\* - различия достоверны по отношению к Ib группе ( $p \leq 0,05$ );

\*\* - различия достоверны по отношению к Ib группе ( $p \leq 0,001$ )

Рисунок 2 – Динамика изменений субъективных ощущений больных КПЛ СОПР в ходе лечения

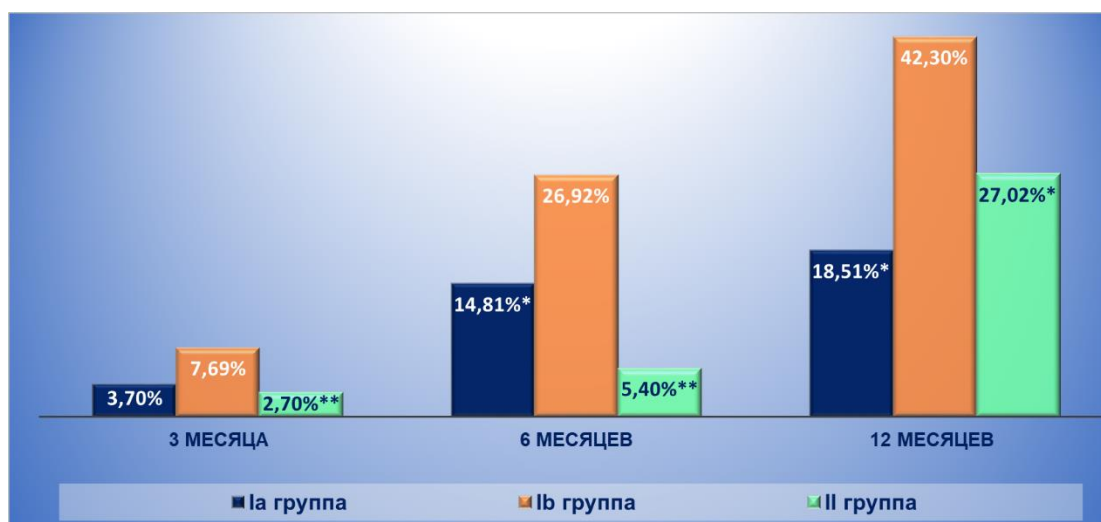
В группе Ia с применением противовирусного препарата у большинства пациентов зафиксировано отсутствие субъективных ощущений к 20 дню терапии и только у 2 (3,84%) обследуемых по окончании лечения оставались жалобы со стороны СОПР.

В группе Ib динамика не была столь выраженной, на 20 сутки лечения у половины участников исследования сохранялись жалобы и по окончании терапии количество таких пациентов составило самый высокий процент среди групп наблюдения.

В группе без выявленного ВПЧ так же, как и в I группе, был отмечен спад жалоб ближе к 20 дню лечения, но у 6 (16,21%) человек оставались субъективные ощущения на слизистой, которые сохранялись к заключительному этапу терапии.

Наблюдая за пациентами, был проведен анализ рецидивов после проведенного лечения с максимальным сроком наблюдения 1 год. Полученные результаты представлены на Рисунке 3.





\* - различия достоверны по отношению к Ib группе ( $p \leq 0,05$ );

\*\* - различия достоверны по отношению к Ib группе ( $p \leq 0,001$ );

Рисунок 3 – Оценка сроков рецидива КПЛ на СОПР и ККГ у всех пациентов исследования

Констатировано, что через год максимальное количество рецидивов возникло у пациентов Ib группы (11 человек (42,30%)). В группе Ia этот процент был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже и составил 18,51% (5 человек); во II группе у 10 человек (27,02%) произошло повторное проявление патологических очагов на СОПР. Данным пациентам был проведен еще один курс терапии, в ходе которого ремиссия у всех больных наблюдалась к 9-12 дню.

В процессе лечения в группах были отмечены положительные изменения в клинической картине основного заболевания. Зарегистрировано, что максимальное сокращение площади поражения СОПР в Ia группе происходило к 20 дню, где все больные группы вышли из категории «обширная». К концу терапии у 21 пациента (77,77%) этой группы очаг КПЛ эпителизировался полностью.

В группе Ib на 20 контрольный день поражения СОПР по площади были достоверно больше ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с группой Ia и к концу терапии высыпания на слизистой не определялись только у 10 (42,30%) больных исследуемой группы.

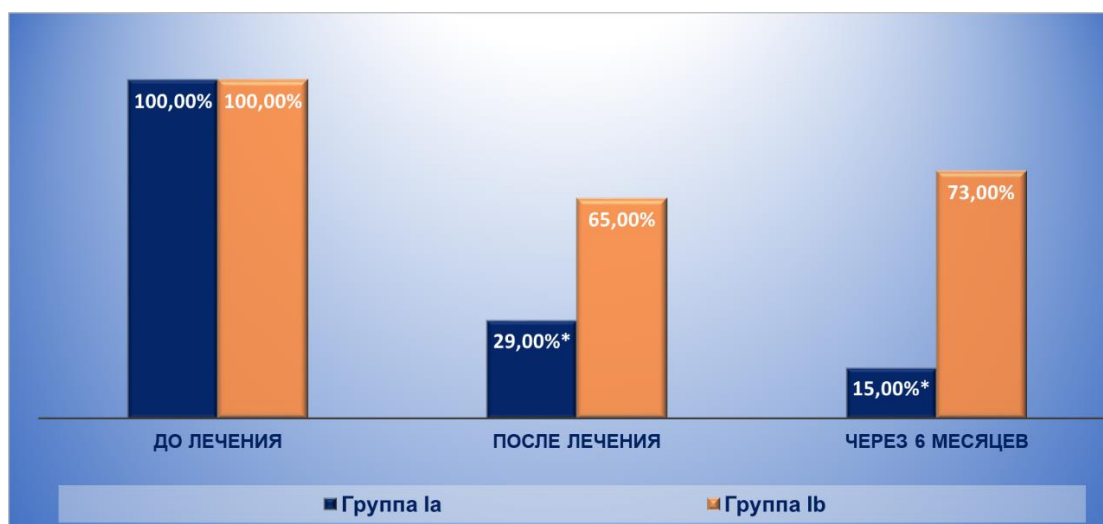
У пациентов без ПВИ еще до лечения дефекты слизистой от КПЛ были в категории «средняя» и «небольшая». Поэтому сокращение площади высыпаний в

этой группе происходило быстрее остальных. На 30 сутки от начала лечения только у 11 (29,72%) больных II группы зарегистрированы минимальные очаги поражения слизистой. Процент пациентов с полностью разрешившимися элементами на СОПР и ККГ (26 человек (70,27%)) был схож с группой Ia.

Всем пациентам была проведена санация полости рта, что отразилось на данных гигиенических индексов. Нуждаемость в лечении кариеса существенно снизилась по сравнению с данными до лечения. У 4 (14,81%) человек из Ia группы, 2 (7,69%) пациентов из Ib и 2 (5,40%) из II группы оставались не долеченными зубы.

Индекс гигиены по Грин-Вермилиону после удаления налета, над- и поддесневого камня «показал» повышение показателей. Исследуемые вошли в категории «удовлетворительный» и «хороший» уровень гигиены. Положительной оказалась и динамика комплексно-пародонтального индекса: снизилось число пациентов с кровоточивостью десен, уменьшилась глубина пародонтальных каналов и уровень десневого прикрепления.

Для оценки противовирусной терапии и спонтанной элиминации ВПЧ была проведена ПЦР диагностика сразу после лечения и через 6 месяцев. Полученные результаты представлены на Рисунке 4.



\* - различия достоверны по отношению к Ib группе ( $p \leq 0,001$ )

Рисунок 4 – Результаты ПЦР диагностики ВПЧ у пациентов Ia и Ib группы до и после лечения

По результатам ПЦР диагностики традиционная схема лечения с включением противовирусного препарата имела выраженную положительную динамику. В Ia группе отрицательный результат получило 19 (70,38%) человек по окончании терапии и 23 (85,19%) человека на контрольном тестировании через полгода.

В группе Ib снижение показателей было незначительно, 17 (65,38%) образцов анализа оставались положительными. Спустя 6 месяцев число больных этой группы с диагностированной ПВИ увеличилось на 2 пациента и составило 73,07%.

Исследование биоптатов на пролиферативные и контролирующие процессы в эпителии больных Ia группы после терапии выявило положительную динамику. Так, достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снизилось содержание и интенсивность окраски по маркеру Ki-67 у большинства больных этой группы в сравнении с группой Ib. Только у 6 (22,22%) человек было отмечено умеренное окрашивание, у остальных она стала слабой (13 (48,14%) пациента) и негативной (8 (29,62%) пациентов). Изменилась локализация меченых эпителиоцитов - иммунопозитивные ядра выявлялись только в базальном слое эпидермиса.

Маркер Ki-67 у пациентов группы Ib был более выражен по сравнению с другими участниками исследования. У 2 (7,69%) пациентов сохранялась яркая, а у 18 (69,23%) человек умеренная окраска. Пролиферирующие клетки фиксировались надбазально (в шиповатом слое эпидермиса), а в некоторых образцах располагались диффузно.

Оценивая p53-статус, в группе Ib в 6 (23,07%) образцах окраска оставалась яркой, умеренная окраска фиксировалась у половины пациентов этой группы. Только у 4 (15,38%) больных были получены отрицательные результаты данного исследования. В группе Ia снижение содержания окрашенных ядер было динамичнее: слабая окраска определялась у 10 (37,03%) человек, а негативная у 13 (48,14%) пациентов данной группы.

При повторном анализе на СК19 в группе Ia и Ib более 70% больных имели отрицательные результаты по данному маркеру.

Во II группе после проведенного лечения была отмечена положительная динамика: интенсивной реакции не наблюдалось ни по одному из исследуемых показателей. У подавляющего большинства пациентов регистрировались отрицательные результаты по всем трем маркерам.

Назначение инозина пранобекса для Ia группы было оправдано, так как по окончании терапии сывороточный ИНФ пришел к нормальным показателям при всех формах основного заболевания. Наибольшие изменения наблюдались в отношении ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$ , эти показатели увеличились более чем в 2 раза у всех пациентов данной группы.

В группе Ib динамика изменений не была столь выраженной. Уровень сывороточного ИНФ оставался высоким и зависел от клинической формы заболевания, достигая максимальных значений ( $18,56 \pm 2,29$  МЕ/мл) при эрозивно-язвенной форме. ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  продолжали находиться в рецессии, причем у пациентов с тяжелыми деструктивными формами они еще больше снизились по сравнению с данными, полученными до лечения. Отмечалась кратность снижения титров (от нормальных значений) в 1,5-2,5 раза для этих показателей.

Полученные значения сывороточного ИНФ во II группе оставались в пределах стандартных значений. Была выявлена особенность при изучении уровня ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , которые были в референсном интервале при типичной и экссудативно-гиперемической формах, а при эрозивно-язвенной отмечено их снижение до  $281 \pm 45,78$  и  $83,13 \pm 24,92$  МЕ/мл соответственно.

#### **Результаты социологических исследований у больных после лечения**

После проведенной терапии у всех обследуемых прослеживалась тенденция к улучшению индекса качества жизни на основании индекса ОНIP-14. После лечения большинство пациентов группы Ia оценивали уровень качества жизни как «хороший», аналогичная картина наблюдалась и у пациентов II группы. Группа Ib находилась в категории «удовлетворительно».

В ходе динамического наблюдения было отмечено ухудшение показателей у пациентов II группы (до  $16,51 \pm 2,13$  баллов) и в группе Ib (до  $24,67 \pm 2,13$ ) с постепенным расхождением данных в группах через 12 месяцев. В Ia группе

пациенты оценивали свое самочувствие как «хорошее», в то время как в остальных группах часть участников исследования отмечала обострение КПЛ СОПР и ККГ, что влияло на результаты анкетирования.

В программу исследования был включен тест Мориски-Грина по оценке приверженности пациента к назначенной терапии. По результатам анкетирования в Ia группе 4 (14,81%) человека, в Ib 2 (7,69%) и 6 (16,21%) пациентов во II группе были недостаточно привержены к лечению. У большинства больных приверженность была хорошей или удовлетворительной.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с длительно протекающим и торпидным к терапии КПЛ СОПР и ККГ в 58,88% случаев выделяются различные типы ПВИ, в том числе высококанцерогенные. У 83,01% больных определяется один тип ВПЧ, у 16,98% диагностируется коинфекция. Течение дерматоза у данных пациентов отличается более ранним дебютом, преобладанием деструктивных клинических форм, обширными очагами поражения, медленным темпом эпителизации и перманентным течением.

2. Больные, имеющие сочетанную патологию КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ достоверно отличались более низкой гигиеной полости рта, что отражено в сумме баллов-  $4,6 \pm 0,76$  ( $p \leq 0,001$ ) в комплексном периодонтальном индексе и нуждаемости лечения кариеса у 84,90% ( $p \leq 0,05$ ) пациентов.

3. Диагностирована девиация показателей интерферонового статуса, характерная только для больных с выявленной ПВИ: уровень общего сывороточного ИФН был повышен во всех исследуемых образцах, достигая максимальных значений ( $21,53 \pm 2,89$  МЕ/мл) у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОПР. У пациентов с КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ достоверно чаще ( $p \leq 0,001$ ) - 41,50% регистрировалось высокое содержание меченых клеток и их интенсивная окраска по маркерам Ki-67 и p53. Была определена прямая зависимость выраженности пролиферативной и апоптотической активности и тяжести течения дерматоза.

4. Дополнение традиционной комплексной терапии препаратом инозин пранобекс у больных КПЛ СОПР и ККГ с ПВИ позволило добиться клинического выздоровления и значимого улучшения у 77,77% исследуемых, с нормализацией параметров ИНФ статуса и снижением количества и интенсивности окраски меченных клеток по маркерам Ki-67 и p53.

5. Констатировано, что после лечения иммуномодулирующим противовирусным препаратом, процент рецидивов был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже, а сумма баллов анкетирования на качество жизни соответствовало «хорошему» с сохранением результатов на отдаленных сроках наблюдения. В то время как, в группе с сочетанной патологией и традиционной схемой терапии был отмечен самый высокий процент обострений дерматоза и «удовлетворительная» оценка качества жизни.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с тяжелым, часто рецидивирующим течением и торпидным к лечению КПЛ СОПР и ККГ рекомендуется провести ПЦР исследование на ПВИ.

2. Для выявления ВПЧ оптимально использовать ПЦР в режиме «реального времени», производя соскоб непосредственно с участков поражения КПЛ СОПР и ККГ. Забор материала осуществлять натощак, отменив за 8 часов до исследования полоскания, смазывание полости рта лекарственными средствами, чистку зубов и использование жевательной резинки.

3. С целью улучшения качества лечения необходимо проведение гигиенических мероприятий полости рта.

4. Для пациентов с сочетанным течением КПЛ СОПР и ВПЧ в комплексе с традиционными методами терапии рационально использовать неспецифический противовирусный препарат инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 20 дней и лазерную деструкцию у больных с клиническими проявлениями ПВИ.

5. Пациенты с сочетанной патологией подлежат диспансерному наблюдению по окончании активной терапии с контролем ПЦР на ВПЧ каждые полгода.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анализ данных иммуногистохимического исследования при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта на фоне папилломавирусной инфекции / Ю. Н. Перламутров, **В. А. Старшинина**, К. Б. Ольховская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 46-52.
2. Aspects of the current of oral lichen planus in the identification of human papillomavirus infection / **V. Starshinina** // Tokyo-Moscow International Medical Forum. – 2018. – RS-6-2-3 – P. 75.
3. Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / Ю. Н. Перламутров, **В. А. Старшинина**, К. Б. Ольховская // **Медицинский алфавит**. – 2019. – № 2 (26). – С. 40-43.
4. Лечение папилломавирусной инфекции при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / **В. А. Старшинина** // Альманах молодой науки. – 2022. – № 1. – С. 20-21.
5. Современные патогенетические аспекты красного плоского лишая / **В. А. Старшинина**, Ю. Н. Перламутров. — Текст: непосредственный // Сборник материалов XLV (45) Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А. И. Евдокимова. – 2023. – С. 26-27.
6. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / **В. А. Старшинина**, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // **Южно-уральский медицинский журнал**. – 2023. – № 4. – С. 60-70.
7. Вирус папилломы человека и его связь с красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта / **В. А. Старшинина**, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 645-652. [Scopus].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения;

ВПЧ- вируса папилломы человека;

ГКС- глюкокортикостероидные средства;

ИНФ- интерферон;

КПЛ- красный плоский лишай;

ККГ- красная кайма губ;

МЕ- международные единицы;

ПВИ- папилломавирусная инфекция;

ПЦР- полимеразная цепная реакция;

ОНПР- профиль воздействия на здоровье полости рта.