

Обоснование коррекции свободнорадикального окисления ротовой жидкости в лечении лейкоплакии слизистой оболочки рта

Л.П. ГЕРАСИМОВА, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Т.С. ЧЕМИКОСОВА, к.м.н., доц.

М.Н. ВИЛЬДАНОВ, асп.

*Кафедра терапевтической стоматологии с курсом ИДПО
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (г. Уфа)

The substantiation of free radical oxidation correction of oral liquid in treatment of oral mucosa leukoplakia

L.P. GERASIMOVA, T.S. CHEMIKOSOVA, M.N. VILDANOV

Резюме

В статье приводятся результаты исследования свободнорадикального окисления (СРО) ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии у женщин, в возрастной группе $50,2 \pm 3,9$ лет до и после лечения. У данных пациентов значения хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости значительно повышены по сравнению с контрольной группой, таким образом, была проведена коррекция СРО до и в процессе лечения.

Отдаленные результаты параметров ХЛ ротовой жидкости после фотодинамической терапии, в связи с полной элиминацией очагов лейкоплакии, были более стабильными и соответствовали значениями контрольной группы.

Ключевые слова: свободно радикальное окисление, фотодинамическая терапия, лейкоплакия, ротовая жидкость.

Abstract

The article presents the results of free radical oxidation parameters of patients (age group $50,2 \pm 3,9$ years) with flat form oral leukoplakia before and after treatment. It has shown that the parameters of oral liquid chemiluminescence are higher than those of control group. Thus, the correction of free radical oxidation processes is needed before and during the treatment.

Long term parameters of oral liquid chemiluminescence after photodynamic therapy have been more stable and corresponded to the values of control group, which is due to full elimination of leukoplakia.

Key words: free radical oxidation, photodynamic therapy, leukoplakia, oral liquid.

Актуальность

Лечение заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) всегда было одной из непростых задач в стоматологии. Лейкоплакия (Л) — одна из частых форм хронического поражения слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, которая встречается в практике гастроэнтерологов и стоматологов. Наряду с эритроплакией, красным плоским лишаем, дискоидной красной волчанкой лейкоплакия СОР рассматривается как предраковое заболевание [5, 12].

Определенные виды клинических форм лейкоплакии обладают потенциальной злокачественностью и способны трансформироваться в плоскоклеточный рак [8], степень вероятности и частота малигнизации которых четко не определены и, по данным разных исследовате-

лей варьируют от 15 до 70% [13], поэтому вопросы ранней диагностики, лечения и понимание процессов патогенеза, в том числе нарушение свободно-радикального окисления (СРО), остаются актуальными.

Для изучения динамики показателей СРО был разработан метод исследования хемилюминесценции (ХЛ) ротовой жидкости, основанный на регистрации ХЛ биологического материала — свечения, возникающего при взаимодействии радикалов [7].

Доказано значение свободнорадикального окисления (СРО) в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта [9, 14]. Свободные радикалы повреждают белки, нуклеиновые кислоты, вызывают «оксидативный стресс» — процесс повреждения клетки в результате окисления. Из всего многообра-

зия эффектов, составляющих синдром оксидативного стресса, наиболее важным является повреждение биологически важных молекул, структуры и функций биологических мембран [1,7].

В настоящее время, перспективным направлением в лечении предраковых заболеваний СОР является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов [3, 4]. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, а также образуется большое количество высокоактивных радикалов, [10, 11], что ведет к оксидативному стрессу [2].

Защита от избытка свободных радикалов в ротовой жидкости осуществляется антиоксидантной системой, в том числе ферментами: супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой и т.д.

Активные формы кислорода, которые участвуют в обмене веществ, обеспечивают защитные функции, в частности, вырабатываются фагоцитирующими клетками и обеспечивают микробицидные свойства ротовой жидкости. Их недостаток способствуют микробной инвазии. Поэтому, как ускорение СРО, так и его подавление в ротовой жидкости может играть определенную роль в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта. [2,5,10].

Таким образом, необходима коррекция СРО для создания благоприятного фона лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта с помощью фотодинамической терапии с учетом показателей хемилюминесценции ротовой жидкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В протокол исследования были включены 64 женщины без вредных привычек с диагнозом плоская форма Л, с сопутствующей гастроэнтерологической патологией (рефлюкс-эзофагиальная болезнь, гастрит, хронический холецистит) вне обострения. Длительность заболевания лейкоплакией составила от 1 до 3 лет. Возраст пациентов был от 43 до 57 лет (средний возраст $50,2 \pm 3,9$).

Контрольную группу пациентов составили 15 женщин, без патологии СОР, без выраженной соматической патологии, средний возраст которых составил $49,4 \pm 2,7$ лет.

При стоматологическом исследовании учитывались индексы КПУ, ОНI-S, в качестве дополнительных методов диагностики были использованы люминесцентная диагностика, хемилюминесцентная диагностика, определение величины биопотенциалов в полости рта при наличии металлических протезов, диагностика системой «Визилайт Плюс», оценка личностной тревожности

Таблица 1. Локализация и площадь очагов лейкоплакии

Расположение	Количество пациентов (n = 64)			Площадь очагов (см ²)
	I (n = 34)	II (n = 30)	Всего	
СО в углах рта и щек	17	17	34	$4,8 \pm 0,7$
СО десны	7	4	11	$0,7 \pm 0,2$
СО дна полости рта	3	2	5	$1,0 \pm 0,1$
СО языка	4	3	7	$1,3 \pm 0,3$
СО (щек + десны) или (щек + языка)	3	4	7	$6,2 \pm 1,0$

Таблица 2. Динамика показателей ХЛ ротовой жидкости при лечении Л

	Показатели ХЛ	После коррекции СРО	После проведения ФДТ	Через 3 дней	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 2 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяцев
I группа пациентов	S	$14,0 \pm 3,5^*$	–	$13,2 \pm 3,9$	$12,6 \pm 3,1$	$12,1 \pm 2,9$	$9,7 \pm 2,5^{***}$	$10,5 \pm 12,9^{***}$	$11,5 \pm 2,3^{***}$	$10,9 \pm 2,1^{***}$
	I max	$8,3 \pm 1,2^*$	–	$8,1 \pm 1,5$	$7,9 \pm 1,6$	$6,4 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,7^{***}$	$6,6 \pm 2,4^{***}$	$7,9 \pm 2,8^{***}$	$8,2 \pm 2,9^{***}$
II группа пациентов	S	$15,1 \pm 2,9^*$	$47,9 \pm 6,7^{**}$	$32,2 \pm 5,2$	$25,8 \pm 3,9$	$9,3 \pm 2,4$	$6,3 \pm 1,8^{***}$	$6,4 \pm 1,3^{***}$	$5,9 \pm 2,1^{***}$	$6,5 \pm 1,1^{***}$
	I max	$7,9 \pm 1,3^*$	$17,1 \pm 3,7^{**}$	$11,8 \pm 2,1$	$7,0 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,8^{***}$	$2,9 \pm 0,9^{***}$	$2,6 \pm 0,7^{***}$	$2,5 \pm 0,83^{***}$

Показатели ХЛ (условной нормы) в контрольной группе $S = 6,01 \pm 1,44$; $I_{max} = 2,42 \pm 0,77$. Показатели ХЛ до лечения в обеих группах (n = 64): $S = 29,3 \pm 4,4$; $I_{max} = 10,10 \pm 1,65$.

* 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

проводилось по методике Ч.Д. Спилбергера, адаптированной на русский язык Ю.Л. Ханиным (2002).

Хемилюминесценцию (ХЛ) ротовой жидкости измеряли на приборе ХЛ-003. В качестве наиболее информативного показателя ХЛ была взята светосумма излучения- S и ее максимальное значение- I_{\max} за время исследования.

До начала лечения всем пациентам была проведена профессиональная гигиена и санация полости рта, устранение травмирующих факторов. Все пациенты для коррекции показателей ХЛ ротовой жидкости в течение 14 дней принимали: аевит (по 1 капс. 2 раза в день), нейромультивит (по 1 таб., 3 раза в день), фексадин (по 140 мг 1 раз в день), проводили полоскание полости рта отваром багульника болотного (2–3 раза в день).

Далее были выделены 2 группы пациентов:

Пациенты (34 человека), получавшие общее и местное традиционное лечение Л.

Пациенты (30 человек), получавшие ФДТ по разработанной нами схеме.

По истечению 14 дней пациенты обеих групп продолжили принимать аевит (по 1 капс. 2 раза в день). В I группе пациенты в течение 30 дней делали аппликации масляным раствором витамина А. Во II группе пациенты получали ФДТ на очаги Л 1–2 сеанса, аппликация геля с прополисом (2 раза в день, в течение 30 дней).

Динамическое наблюдение проводилось через 3, 7, 14, 30, 60, 120, 180 дней после проведенного лечения в обеих группах пациентов. Оценивались жалобы пациентов, изменения на поверхности очагов поражения, динамика процессов эпителизации с измерением площадей поражения по разработанной нами методике, оценка показателей ХЛ ротовой жидкости.

ФДТ проводилась следующим образом: на очаг поражения наносили фотосенсибилизатор «Фотодитазин», который через некоторое время смывали. После этого облучали монохроматическим светом длиной волны 662 нм с помощью лазерного комплекса «Алод-01». Количество сеансов варьировалось в зависимости от площади и количества очагов поражений на СОР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 и электронных таблиц Excel 2007. Для сравнения полученных данных использовался критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Двадцать шесть пациентов предъявляли жалобы на изменение цвета СО, чувство стянутости; 20 пациентов предъявляли жалобы на шероховатость СО, изменение цвета; 18 пациентов жалоб не предъявляли и Л. была обнаружена во время проведения стоматологических процедур.

При осмотре СОР и языка патологические очаги плоской формы лейкоплакии имели разную локализацию, форму и площадь. В большинстве случаев (34 пациента, 53,2%) очаги располагались на СО щек и углах рта, у 11 пациентов (17,2%) очаги поражения были выявлены на СО десен, очаги поражения на СО

дна полости рта обнаружены у 5 пациентов (7,8%), на СО языка очаги были выявлены у 7 пациентов (10,9%). Сочетанное расположение очагов было отмечено у 7 пациентов (10,9%) (табл. 1).

Было изучено состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости контрольной группы пациентов. Величина спонтанного свечения ротовой жидкости в этой группе колебалась от 2,2 до 6,1 усл. ед., в среднем составляла $3,1 \pm 0,4$ усл. ед., светосумма свечения S от 3,4 до 8,3 усл. ед., в среднем $6,01 \pm 1,44$ усл. ед., максимальная интенсивность свечения I_{\max} от 1,1 до 3,4 усл. ед., в среднем $2,42 \pm 0,77$ усл. ед. В качестве наиболее информативных показателей были взяты светосумма излучения и ее максимальная интенсивность, которые в дальнейших исследованиях послужили в качестве контроля (Рис. 1).

Исследование ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии выявило следующие результаты: величина спонтанного свечения ротовой жидкости в этой группе колебалась от 5,5 до 8,4 усл. ед., в среднем составляла $6,1 \pm 0,8$ усл. ед., светосумма свечения S в среднем $29,3 \pm 4,4$ усл. ед., максимальная интенсивность свечения I_{\max} в среднем $10,1 \pm 1,65$ усл. ед. Значения S и I_{\max} у пациентов с Л (до лечения) достоверно отличались от значений контрольной группы и составили $S=29,3 \pm 4,4$; $I_{\max}=10,1 \pm 1,65$.

Проведение ФДТ во II группе выявило значительное повышение значений ХЛ, что связано с образованием синглетного кислорода и образованием высокоактивных радикалов (таблица 2).

Применение витаминов А, Е и группы В в I группе пациентов, как и применение геля с прополисом во II группе пациентов позволило уменьшить выраженность оксидативного стресса.

В I группе пациентов частичный положительный клинический результат в виде уменьшения очагов поражения Л был отмечен у 4 пациентов (11,7%) после 14 дней проведения лечения. По окончании 30 дней полного клинического выздоровления не было отмечено ни у одного пациента; частичное улучшение клинической ситуации выявлено у 11 пациентов (32,4%), в процессе лечения пациенты этой группы жалоб не предъявляли.

Пациенты II группы сообщали об определенных ощущениях во время проведения ФДТ, в виде легкого дискомфорта. При этом, системных побочных эффектов, таких тошнота, рвота, кожная световая чувствительность, выявляемая при внутривенном или пероральном введении фотосенсибилизатора [8, 9], не отмечалось ни у одного пациента.

После проведения ФДТ, обработанный очаг поражения гиперкератоза воспалялся в течение нескольких часов. За этим следовало отторжение поверхностных слоев эпителия в течение 2–3 дней. Хорошее заживление было зафиксировано во всех областях независимо от размера исходного поражения, хотя сочетанные поражения (требовавшие нескольких сеансов облучения) часто заживали дольше (более 2 недель). Частичное клиническое выздоровление (при котором, исходный очаг

поражения уменьшился на 30% и более) было отмечено уже у 11 (36,6%) пациентов после 7 дней наблюдения; к 14 дню наблюдения полное клиническое выздоровление было отмечено у 26 пациентов (86,6%), частичное заживление у 4 пациентов (13,3%); к 30 дню наблюдений во II группе отмечено полное клиническое выздоровление у всех пациентов (табл. 3).

Исходя из полученных данных нами разработан алгоритм коррекции СРО при лечении плоской формы Л (рис. 2).

Выводы

У пациентов с лейкоплакией СРО показатели ХЛ ротовой жидкости отличались от показателей нормы. Как значение светосуммы ($S=29,3\pm 4,4$), так и значение максимальной интенсивности ($I_{\max}=10,1\pm 1,65$) достоверно были выше, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о нарушении процессов СРО у паци-

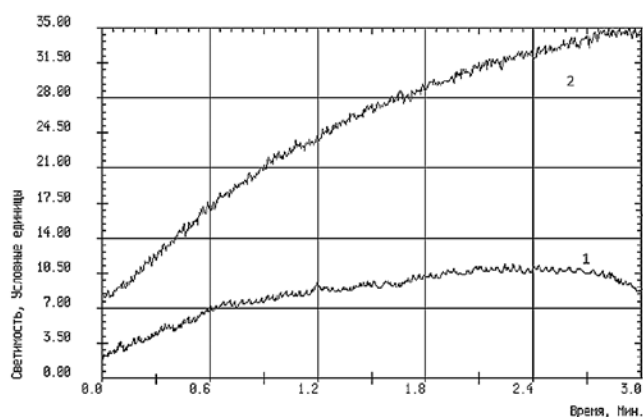


Рис. 1. Типичная запись хемилюминесценции ротовой жидкости пациентов: 1 — контрольной группы; 2 — пациентов с плоской формой лейкоплакии СРО (до лечения)

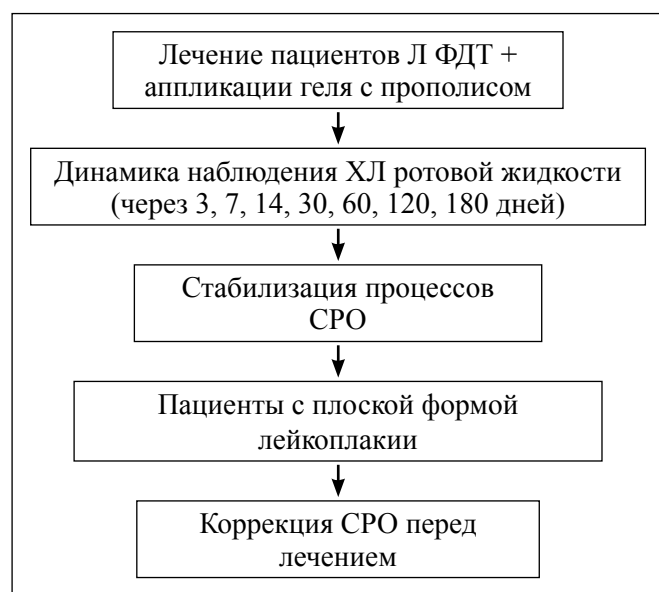


Рис. 2. Алгоритм коррекции СРО при лечении плоской формы лейкоплакии СРО.

ентов с плоской формой Л, что требует антиоксидантной коррекции перед проведением лечения.

Процедура ФДТ достоверно повышает показатели ХЛ ротовой жидкости в сравнении с показателями до лечения: значение S (светосумма) в 1,6 раза; значение I_{\max} (максимальная интенсивность) в 1,7 раза. Однако в сочетании с последующими аппликациями геля с прополисом происходит значительная нормализация показателей ХЛ к концу сроков лечения (30 сутки).

Показатели ХЛ ротовой жидкости в I и II группах к концу срока лечения (30 сутки) достоверно снижались. Во II группе были достигнуты показатели нормы, что связано с полной клинической элиминацией очагов поражения. Отдаленные наблюдения (через 2,4,6 месяцев) показали, что во II группе показатели ХЛ ротовой жидкости были более стабильными, чем показатели I группы.

Применение витаминов группы А, Е, В и использование геля с прополисом достоверно снижают показатели ХЛ, уменьшая оксидативный стресс.

Таким образом, доказана эффективность ФДТ при лечении плоской формы лейкоплакии. Аппликационный метод введения ФС в очаги поражения в сочетании с гелем прополисом позволяет сократить сроки ликвидации гиперкератоза. При ФДТ каких-либо функциональных или косметических осложнений не выявлено.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — № 12. — С. 13–19.
- Vladimirov, Ju.A. Svobodnye radikaly v biologicheskikh sistemah / Ju.A. Vladimirov // Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal. — 2000. — № 12. — S. 13–19.
- Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Вильданов М.Н. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта // Фундаментальные исследования. 2015. — №10. — С. 2027–2030.
- Gerasimova L.P., Chemikosova T.S., Vil'danov M.N. Pokazateli hemiljuminescencii rotovoj zhidkosti u pacientov s lejkoplakiej slizistoj obolochki rta // Fundamental'nye issledovaniya. 2015. — №10. — С. 2027–2030.
- Орехова Л.Ю., Лукавенко А.А., Пушкарев О.А. Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии // Клиническая стоматология. 2009. — № 1 (49). — С. 26–30.
- Orehova L.Ju., Lukavenko A.A., Pushkarev O.A. Fotodinamicheskaja terapiya v klinike terapevticheskoj stomatologii. Klinicheskaja stomatologija. 2009. № 1 (49). S. 26–30.

Таблица 3. Сроки нормализации очагов лейкоплакии

Срок наблюдения (дни)	I группа пациентов (n = 34)			II группа пациентов (n = 30)		
	ПКВ	ЧКВ	ПРО	ПКВ	ЧКВ	ПРО
3	0	0	34	0	0	30
7	0	0	34	0	11	19
14	0	4	30	26	4	0
30	0	11	23	30	0	0

ПКВ — полное клиническое выздоровление; ЧКВ — частичное клиническое выздоровление; ПРО — положительный клинический результат отсутствует.

4. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С. Роль фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2013. — № 2. — С. 46–52.

Orehova L.Ju., Loboda E.S. Rol' fotodinamicheskoy terapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevanij parodonta. Parodontologija. 2013. T. 18. № 2. S. 46–52.

5. Смирнова Ю.В. Изучение распространенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта на основании использования скрининговых методов диагностики / Ю.В. Смирнова // Кафедра. — 2013. — № 46. — С. 37–38.

Smirnova Ju.V. Izuchenie rasprostranennosti predrakovykh zabolevanij slizizotj obolochki rta na osnovanii ispol'zovanija skringingovykh metodov diagnostiki / Ju.V. Smirnova // Kafedra. — 2013. — № 46. — S. 37–38.

6. Фархутдинов, Р.Р. Прибор для регистрации хемилюминесценции (Хемилуциномер-ХЛ-003) / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. — М., 2005. — С. 155–172.

Farhutdinov, R.R. Pribor dlja registracii hemiljuminescencii (Hemiljumino-mer-HL-003) / R.R. Farhutdinov, V.A. Lihovskih // Metody ocenki antioksidantnoj aktivnosti biologicheski aktivnykh veshhestv lechebnogo i profilakticheskogo naznachenija. — M., 2005. — S. 155–172.

7. Al-Tabib M.M. Influence of tobacco smoke on free-radical oxidation in vitro and in vivo / M.M. Al-Tabib, I.V. Petrova, R.R., R.R. Farkhutdinov, L.P. Gerasimova // IX International scientific conference of Russian Association of Ozone Therapy.- Revista Espanola de Ozonoterapia Vol.3 -№ 2, Supplement 1, 2013.-P. 15

Bouquot JE, Farthing PM, Speight PM. The pathology of oral cancer and precancer revisited. Curr Diag Path, 2006; 12:11–21.

Chapple, I.L. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction / I.L. Chapple, J.B. Matthews // Periodontol. — 2007. — Vol. 43. — P. 160–232.

Kvaal SI, Angell-Petersen E, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2013; 115:62–70.

Kvaal SI, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lesions. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2007; 26: 127–133.

McCullough MJ, Prasad G, Farah CS. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Australian Dental Journal 2010; 55: (1 Suppl): 61–65.

Nevil, B.W. Oral cancer and precancerous lesions / B.W. Nevil, T.A. Day // CA cancer J Clin. 2002. — Vol. 52, N 4. — P. 195–215.

Panjamurthy, K. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis / K. Panjamurthy, S. Manoharan, C.R. Ramachandran // Cell Mol. Biol. Lett. — 2005. — Vol. 10, № 2. — P. 255–264.

Сведения об авторах статьи:

Герасимова Лариса Павловна, Larisa Pavlovna Gerasimova — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8 (347) 276–16–98, тел. моб. 891740455777, e-mail: gerasimovalarisa@rambler.ru

Чемикосова Татьяна Степановна, Chemikosova Tatyana Stepanovna — к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8 (347) 276–16–98.

Вильданов Марат Нафисович, Vildanov Marat Nafisovich — аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8 (347) 276–16–98. Тел. Моб. 8917–449–56–50.

Поступила 11 января 2016 года



СТИЛЬ • БЕЗОПАСНОСТЬ • КОМФОРТ

hogies™

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА
ГЛАЗ ВРАЧА
И ПАЦИЕНТА

