

ФГБУ ЦНИИСиЧЛХ МЗ РФ

**Рабинович О.Ф., Рабинович И.М.,
Бабиченко И.И.**

**Красный плоский лишай
слизистой оболочки рта –
клиника, диагностика и лечение**

Москва
2018

УДК 616-006
ББК 55.6
Р 125

Авторы:

- Рабинович Ольга Филипповна** – доктор мед. наук, зав. отделением патологии слизистой оболочки рта ЦНИИС и ЧЛХ МЗ РФ;
- Рабинович Илья Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела терапевтической стоматологии ЦНИИС и ЧЛХ МЗ РФ;
- Бабиченко Игорь Иванович** – доктор мед. наук, профессор, зав. отделением общей патологии ЦНИИС и ЧЛХ МЗ РФ.

Р 125 **Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И.** Красный плоский лишай слизистой оболочки рта – клиника, диагностика и лечение. – Москва, 2018. – 80 с.

ISBN 978-5-906906-36-6

© Рабинович О.Ф., Рабинович И.М.,
Бабиченко И.И., 2018.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Этиология и патогенез	7
1.1. Наследственная теория	7
1.2. Инфекционная теория	7
1.3. Нейрогенная теория	8
1.4. Лекарственная теория	9
1.5. Эндокринная теория	10
1.6. Метаболические нарушения	10
1.7. Иммунологическая теория	11
1.8. Особенности местного иммунитета у больных КПЛ	13
1.9. Особенности ультраструктуры КПЛ СОР	15
Глава 2. Классификация КПЛ, клиника, дифференциальная диагностика	18
2.1. Клиническая характеристика больных КПЛ	19
Типичная форма	19
Экссудативно-гиперемическая форма	23
Эрозивно-язвенная	25
Буллезная форма	28
Гиперкератотическая форма	31
2.2. Дифференциальный диагноз	33
Глава 3. Особенности иммунного статуса больных с различными клиническими проявлениями поражений слизистой оболочки рта	35
3.1. Показатели фагоцитоза	35
3.2. Популяции и субпопуляции иммунокомплексных клеток и их функции	36
3.3. Иммуноглобулины и иммунные комплексы	37
Глава 4. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика слизистой оболочки рта при КПЛ	40
Глава 5. Патогенетическая терапия КПЛ	53
5.1. Перспективы иммунотерапии при КПЛ	57
5.2. Лечение больных КПЛ с применением иммунокорректирующей терапии	58
5.3. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении КПЛ	64
5.3.1. Флуоресцентная визуализация слизистой оболочки рта (СОР)	66
5.3.2. Локальная флуоресцентная спектроскопия	66
5.3.3. Лечение тяжелых форм КПЛ методом фотодинамической терапии	67
Заключение	69
Литература	70

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний слизистой оболочки рта является красный плоский лишай, который характеризуется рецидивирующим, упорным течением с проявлением многообразия форм [Рыбаков А.И., Банченко Г.В., 1978].

Впервые описание проявлений плоского лишая на слизистой оболочке щек было сделано Е. Wilson (1869).

В полости рта первичным морфологическим элементом поражения являются «перламутровые» или белесоватые папулы плотной консистенции, располагающиеся в пределах эпителия. Распространенность плоского лишая среди населения, по данным различных авторов, варьирует в пределах 1–2 % [Lamey P. et al., 1987; Vincent S. et al., 1990; Brown R., 1993]. Как изолированное поражение только слизистых оболочек рта, распространенность плоского лишая варьирует от 30 % до 35 % [Абрамова Е.И., 1969; Hollander A., 1979; Brown R., 1993].

Заболевание имеет полиэтиологичную природу. Что касается патогенеза, то наиболее признанной является психогенная теория, основанная на взаимосвязи стрессовых реакций и нервно-психических напряжений с возникновением патологических элементов на слизистой оболочке рта [Довжанский С.И. и др., 1992; Аллик Е.Л., 2001].

Имеется предположение и о роли наследственности при плоском лишае, что, в частности, подтверждается корреляцией между развитием плоского лишая и носительством определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости – в первую очередь HLA-A3 [Stuttgen G., 1978; Gombos F. et al., 1992].

Инфекционная теория возникновения отдаёт предпочтение микробному фактору и является спорной [Алиев М.М., 1986; Шабанская М.А., 1994; Fotos P., 1992]. Тем не менее выявлено, что при плоском лишае отмечаются существенные изменения микрофлоры полости рта, носящие характер дисбактериозов [Muzuka B., 1995]. Некоторые авторы отмечают взаимосвязь между нейрогуморальными нарушениями и возникновением красного плоского лишая. Так, в частности, обнаружена высокая частота сочетания плоского лишая с сахарным диабетом и гипертонической болезнью – так называемый синдром «Гриншпана» [Boyd A., Neldner K., 1991; Vagan-Sebastian J. et al., 1992].

У некоторых больных плоским лишаем отмечается повышение функционального состояния коры надпочечников [Довжанский С.И. и др., 1984; Баранник Н.Г., 1995].

Имеется много сообщений о сочетании красного плоского лишая с аутоиммунными заболеваниями, в частности с гипогаммаглобулинемией [Tan R., 1974], язвенным колитом [Bork K., 1980], буллезным пемфигоидом [Stingl G., Holubar, 1975], витилиго, красной волчанкой и др. [Chiapelli F. et al., 1997]. В связи с этим важным представляется изучение при данной патологии состояния иммунной системы и неспецифических факторов защиты.

В лечении красного плоского лишая используются самые различные методы: применяются нейротропные средства, противоаллергические препараты, антималярийные, кортикостероиды, витамины, антибиотики и ряд других [Максимовская Л.Н., 1991; Buajeeb W. et al., 1997].

Учитывая роль в патогенезе красного плоского лишая нарушений иммунной системы, логичным является применение при данной патологии иммуностимулирующих средств. Данные об использовании таких средств, прямо или опосредованно действующих на иммунную систему, при этой патологии немногочисленны, результаты этих работ противоречивы [Иванов В.Т. и др., 1996; Areias J. et al., 1996; Becher V. et al., 1999]. Что касается применения иммуностимулирующих средств при красном плоском лишае, изолированно поражающем слизистую оболочку рта, то такие наблюдения единичны.

В основу данной монографии положены результаты клинических и лабораторных исследований у 280 больных плоским лишаем, лечившихся в отделении заболеваний слизистой оболочки рта ЦНИИС.

Распространенность плоского лишая

Среди многих дерматозов, которые обнаруживаются на слизистой оболочке рта, нередко встречается красный плоский лишай (КПЛ). Морфологическими элементами КПЛ на коже являются полигональные, мелкие, плоские, розовато-сиреневатого цвета папулы с пупковидным вдавлением в центре, располагающиеся преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, туловища, нередко группирующиеся в кольца или сливающиеся в сплошные очаги.

В полости рта морфологическим элементом являются «перламутровые» папулы (поверхность их как бы отполирована). Чаще они локализируются на щеках, боковых поверхностях языка, дне полости рта.

Впервые КПЛ на слизистой оболочке щек и боковых поверхностях языка был описан Е. Wilson (1869). Первые сообщения о КПЛ как заболевании в отечественной литературе принадлежат В.М. Бехтереву (1881), А.Г. Полотебнову (1886).

А.И. Поспелов показал эволюцию морфологических элементов, обращая внимание на образования либо бляшек причудливой формы, либо компактных очагов. На слизистых оболочках, по данным автора, возникают беловато-перламутровые плоские узелки в виде резко очерченных колечек или атрофированные узелки.

Изолированные поражения слизистой оболочки рта наблюдали Р. Unna (1882), G. Thibierge (1885), D. Lieberthat (1907).

В конце XIX века появились сообщения о гистопатологических изменениях в коже при красном плоском лишае (Kaposi, Joseph).

В отечественной литературе значительными исследованиями вопросов патогенеза, клиники и лечения плоского лишая явились работы А.П. Иордана, А.А. Штейна, Л.Н. Машкиллеясона. Большое научное и практическое значение имеют работы Б.Н. Пашкова, Б.Г. Стоянова, Е.И. Абрамовой, детально изучавших особенности поражения слизистых оболочек плоского лишая.

Красный плоский лишай встречается во всех странах и разных климато-географических зонах, частота его варьирует в широких пределах.

По данным Th. Nasemann, W. Sacurbrey (1974), распространенность данного заболевания среди населения достигает 0,2 %; по эпидемиологическим исследованиям других авторов – J. Bonguot (1986), P. Lamey (1987), R. Brown (1993), S. Vincent (1996) – эта цифра колеблется в пределах от 0,1 до 2,0 %.

В странах Центральной Европы КПЛ встречается у 0,8–2,0 % от состава всего населения [Brabant P., 1990; Jungell P., 1991; Van Dis M., 1995]. Как изолированное поражение слизистых оболочек рта, КПЛ варьирует в пределах от 30 % до 35 % [Алиев М.М., Земская Е.А., 1985], а по данным Е.И. Абрамовой (1966), изолированное поражение слизистых оболочек рта и губ встречается в 75 % случаев.

Таким образом, данные о частоте возникновения высыпаний на слизистой оболочке рта разноречивы, что, скорее всего, объясняется тем, что авторы обследовали различные контингенты пациентов [Машкиллейсон А.Л. и др., 1984; Brown R., 1993].

Плоский лишай может возникнуть в любом возрасте. Возраст пациентов, в котором впервые обнаружено это заболевание, варьирует от 30 до 60 лет, а иногда эти поражения обнаруживаются и в более старшем возрасте [Gertler W., 1962; Vincent S., 1990; Brown R., 1993]. Но в последнее время отмечается «омоложение» лиц, страдающих данным недугом. Возможно, это объясняется не только улучшением диагностики, но и существенными изменениями реактивности организма, нарушением экологии, контактом со многими профессиональными и бытовыми раздражителями, а также высокой частотой психоэмоциональных перенапряжений [Ramanathan J. et al., 1995].

Частота проявлений КПЛ в зависимости от пола различна в разных странах. Так, в Германии среди заболевших КПЛ преобладали женщины [Nasemann Th., 1977], а в Швеции – мужчины [Van Dis M., 1995].

ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология КПЛ до настоящего времени неизвестна, причины возникновения (патогенез), несмотря на множество публикаций, остаются до конца не изученными.

1.1. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТЕОРИЯ

T. Nasemann (1977) описал случаи семейного возникновения заболевания КПЛ. С. Gibsine и N. Esterly (1984) сообщили о КПЛ слизистых оболочек рта у близнецов.

В какой-то мере предположение о наследственной теории подтверждается корреляцией между возникновением КПЛ и носительством антигена главного комплекса гистосовместимости – HLA-A3 [Lowe N. et al., 1976; Stuttgart G., 1978], а также тенденцией к увеличению частоты встречаемости антигенов HLA-B5 (27 %), HLA-B35 (21 %), HLA-B8 (12,5 %) у больных КПЛ, что может объяснить высокую частоту нарушений углеводного обмена (включая комбинацию с гипертонией), именно при наиболее тяжелой эрозивно-язвенной форме КПЛ, т. к. наличие HLA-A3 является генетическим фактором риска для развития сахарного диабета [Grinspan D. et al., 1965; Halevy S., Feuerman E., 1979; Bagan J. et al., 1993].

Частота обнаружения антигена HLA-A3 у больных, страдающих КПЛ, достигает 54–60 % [Довжанский С.И. и др., 1984; Lowe N. et al., 1976].

Однако имеются и сведения об отсутствии корреляции между КПЛ и носительством каких-либо антигенов HLA I-го класса [Potts E., Rowell N., 1981].

N. Powell и соавт. (1983) обнаружили взаимосвязь КПЛ с носительством антигенов гистосовместимости II класса – HLA-DR-1, HLA-DQ-w1 в сочетании с HLA-A3.

K. Sundqvist и L. Wagner (1989), исследуя HLA-DR-антигены на клетки инфильтрата у больных КПЛ, обнаружили их у подавляющего числа (90 %) из числа обследованных.

F. Gombos и соавт. (1992) предлагают использовать в качестве диагностического критерия эрозивно-язвенной формы КПЛ слизистой оболочки рта определение экспрессии HLA-DR-антигенов.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что необходимы дополнительные факты, которые могут доказать или опровергнуть существование ассоциации риска заболеть КПЛ с генотипом HLA-A3 или другими антигенами HLA I и II классов.

1.2. ИНФЕКЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

Вопрос об инфекционном происхождении КПЛ также является весьма спорным. Высказывались предположения о роли бактериальной или вирусной инфекции, способной активизироваться под влиянием провоцирующих факторов [Вишняк Г.Н. и др., 1993; Thyresson N. et al., 1957; Brody I., 1965].

Так, повышение количества дрожжеподобных грибов в полости рта больных КПЛ было отмечено в работах М.М. Алиева (1986), М.А. Шабан-

ской (1994), И.М. Рабиновича и соавт. (1997), I. Lundstrom (1984), P. Fofos (1992), В. Muzuka (1995).

Ряд авторов [Самбукова Г.А., 1979; Шабанская М.А., 1994; Dahlen G., 1982; Andre J., 1990] установили, что при данном заболевании *Candida albicans* обнаруживается в сочетании с золотистым стафилококком, кишечной палочкой, при этом параллельно наблюдалось уменьшение количества лактобактерий. Таким образом, можно говорить о том, что у пациентов, страдающих КПЛ СОР, часто диагностируется дисбактериоз во рту (при тяжелых формах 2–4-й степени). В ряде работ говорится о роли вирусной инфекции (Jonson, Fry, 1967). Некоторые авторы описывали дегенеративно измененные эпидермальные клетки и внутриядерные образования при плоском лишае как результат вирусной инфекции.

Дальнейшие микробиологические и вирусологические исследования позволяют расширить представления о роли инфекционных факторов при данной патологии.

1.3. НЕЙРОГЕННАЯ ТЕОРИЯ

Роль «нервных напряжений» и «эмоциональных возбуждений» в развитии (в качестве пускового механизма) КПЛ известна давно.

В работах ученых 19 века – В.М. Бехтерева (1881), А.И. Поспелова (1886), А.Г. Полотебного (1886) – были описаны пациенты, страдающие нервными расстройствами и кожными проявлениями – плоским лишаем (КПЛ).

П.В. Никольский (1928) писал: «...причину lichen ruber planus видят в первичном заболевании нервной системы... как неврастения, истерия». Автор привел свои наблюдения: возникновение дерматоза после контузии или ранения.

По данным С.И. Довжанского и соавт. (1992), связь КПЛ с эмоциональным стрессом, нервно-психическими напряжениями, отрицательными эмоциями наблюдается у 65 % больных (от общего количества обследованных).

В клинической дерматологии приводились многочисленные факты, подтверждавшие нейрогенную концепцию: появление КПЛ после «нравственных и физических» потрясений.

Психологические исследования, проведенные Z. Puchalski (1983) с использованием индекса индивидуальности и индекса депрессивных состояний и клинического анализа КПЛ, позволили диагностировать у большинства больных невротические реакции.

Приверженцы нейрогенной теории в лечении КПЛ используют принципы воздействия на соответствующие механизмы (см. ниже).

Корреляция между стрессовыми ситуациями и появлением высыпаний в полости рта, особенно при эрозивно-язвенной форме КПЛ, отмечалась в исследованиях Е.В. Боровского, А.П. Машкиллейсона (1984), хотя при типичной форме КПЛ такой корреляции не прослеживалось [Colella G., 1993; Bergadanhe J., 1995; Bromanti T. et al., 1995; McCartan B., 1995].

И все-таки, влияние стрессовых ситуаций и психоэмоциональных воздействий на возникновение и течение КПЛ остается до конца не выясненным. Возможно, нарушение нервной системы создает «благоприятную почву» для реализации патологического процесса (Аллик Е.Л., 2001).

1.4. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕОРИЯ

Возникновение КПЛ после приема лекарственных препаратов может быть обусловлено повышенной чувствительностью к ним.

Большинство лекарственных веществ являются гаптенами (неполными антигенами), которые, попадая в организм, образуют иммунные комплексы. Последние могут вызвать повреждение клеток и сосудистой стенки, тем самым способствуя развитию аллергической воспалительной реакции с участием медиаторов.

Токсико-аллергический дерматит нередко может протекать по типу лихеноидной реакции. Известен также так называемый медикаментозный плоский лишай [Brown R., 1993; Beckman K. et al., 1995; Lamey P. et al., 1995].

Отмечены лихеноидные высыпания при приеме антималярийных средств в эндемических зонах малярии, где широко проводилась медикаментозная терапия и профилактика [Sollberg S., 1980; Thomas R., Munro D., 1986; Bermejo Fenoll A., Lopez Jornet M., 1991].

Некоторые авторы связывают повышенную заболеваемость КПЛ, особенно среди работников здравоохранения, фармацевтов, химиков, с воздействием на организм лекарственных аллергенов (Laskaris G., 2000).

A. Hollander (1979) называет рабочих металло- и деревообрабатывающей промышленности, медицинский персонал, химиков, физиков основными профессиональными группами, где встречается КПЛ как аллергическое заболевание.

A.Л. Машкиллейсон (1986) писал о появлении типичных проявлений дерматоза, сходного с КПЛ, на месте реакции Пирке.

Некоторые авторы токсико-аллергический механизм возникновения заболевания объясняют снижением дезинтоксикационной функции пищеварения [Абудуев Н.К., 1989; Петрова Л.В., Новолоцкая Т.И., 1995; Cusano F., Errico G., 1984].

Периодически появляются сообщения о возникновении КПЛ на фоне лечения препаратами золота [Hartfall S., Garland H., 1973; Ingber A. et al., 1989; Lasarowa A. et al., 1992].

Лихеноидная реакция в области слизистых оболочек рта может появиться после использования препаратов, содержащих висмут, ртуть, мышьяк и др. [Bhaskar S., 1986; Ingber A., Weissmann-Katzenelson V. et al., 1986; Arendt D., 1989].

Поражение слизистой оболочки рта, подобное КПЛ, возникает в результате механического раздражения ее острыми краями зубов, некачественно изготовленными коронками или протезами, а также протезами, изготовленными из металлов, так как это может привести к гальваническим токам из-за разности потенциалов, что в свою очередь оказывает действие на микроэлементный состав слюны, изменяя ее pH [Bircher A., 1993; Brown R., 1993; Olsson S. et al., 1994; Smart E., 1995].

Ряд авторов отмечали возникновение КПЛ на слизистой оболочке щек у пациентов, имеющих амальгамовые пломбы на жевательных зубах [Lundstrom I., 1984; Dante G., 1989; Smart E. et al., 1995].

Однако, скорее всего, амальгамовые пломбы, золотые коронки, острые края зубов являются теми провоцирующими факторами, которые могут усугублять течение КПЛ [Lind P. et al., 1986; Jameson V., 1990].

1.5. ЭНДОКРИННАЯ ТЕОРИЯ

Современные аспекты патогенеза КПЛ охватывают многие звенья нейроэндокринной регуляции. Влияние желез внутренней секреции и гормонов на функцию кожи и слизистой оболочки рта зависит от нейрогуморальных сдвигов всего организма, что нашло подтверждение в клинических наблюдениях А.И. Поспелова, П.В. Никольского, П.С. Григорьева.

Высокая частота сочетания КПЛ с сахарным диабетом (84,8 %) [Jolly P., 1979], особенно при поражениях слизистых оболочек, может быть указанием на общность патогенетических механизмов и роль эндокринообменных нарушений при КПЛ.

В. Grinspan (1996) выделил синдром, который включал в себя сочетание сахарного диабета, гипертонической болезни и КПЛ. Обнаружено, что у пациентов с КПЛ, страдающих сахарным диабетом, нарушена функция полиморфно-ядерных лейкоцитов (хемотаксис), увеличено количество *Candida* во рту, в значительной степени изменены кровеносные сосуды слизистой оболочки рта.

В работе Г.С. Чернавиной (1987) показана высокая частота сочетания КПЛ с сахарным диабетом и гипертонической болезнью (так называемый синдром Гриншпана).

J. Bagan-Sebastian и соавт. (1992), наблюдавшие 205 пациентов с КПЛ, пришли к выводу, что поражение слизистой оболочки рта является проявлением хронического заболевания печени и сахарного диабета.

Функциональное состояние коры надпочечников у больных КПЛ изменяется в разной степени и зависит от длительности заболевания, распространенности процесса и его тяжести [Бараннік Н.Г., 1995, 1999]. Нарушение адаптационно-приспособительных механизмов при КПЛ, обусловленных функцией системы гипофиз – кора надпочечников, связывают с извращением суточного ритма биологических процессов, контролируемых кортикостероидами (клеточный состав периферической крови, экскреция натрия, калия, кетостероидов [Довжанский С.И. и др., 1992; Манухина О.М., 1999].

В работе Н.Г. Бараннік (1995) показана ведущая роль «периферизации» процессов тимической селекции Т-лимфоцитов, обусловленной диффузным поражением тимуса и развитием аутоиммунной патологии, в возникновении и развитии КПЛ.

В связи с этим, по-видимому, наряду с кортизоном, важна роль серотонина как гормона, контролирующего процессы пролиферации и дифференцировки как иммунокомпетентных клеток, так и кератосодержащего эпителия.

1.6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

И.Б. Трофимова и соавт. (1990) выявили нарушения в клеточном звене иммунного ответа при КПЛ и, основываясь на клинических данных, свидетельствующих о частом поражении желудочно-кишечного тракта при данной патологии, считают, что направленность иммунных реакций в данном случае «указывает» на концепцию Г. Селье о хроническом стрессе, и КПЛ – это клиническая демонстрация хронического стрессового состояния.

У больных КПЛ, имеющих в анамнезе хронический или язвенный гастриты, колит или другие заболевания желудочно-кишечного тракта, наблюдается понижение резорбции витаминов группы В, что, в свою очередь, оказывает влияние на синтез белков, жиров, углеводов, а это действует негативно на процессы клеточного деления, что приводит к нарушению процессов регенерации [Nunez M., 1995; Oleaga J. et al., 1995].

Одним из ферментов, которые играют важную роль в процессах дифференцировки и созревания эпителиальных клеток, является кислая фосфатаза. Ряд авторов выявили значительное снижение кислой фосфатазы при КПЛ СОР, что может повлечь за собой структурную и функциональные нарушения лизосом эпителиальных клеток, нарушение проницаемости мембран клеток [Dockrell H.M. et al., 1979].

Существуют работы, свидетельствующие о повышении биологически активных веществ: гистамина, брадикардина, серотонина, простагландинов, циклических нуклеазитов, адреналина, норадреналина – в крови больных КПЛ [Штейн А.А., 1964; Довжанский С.И. и др., 1992; Kaplan J., 1990].

По сообщению Ю.К. Скрипкина и соавт. (1975) при КПЛ изменения активности симпатико-адреналовой системы отличаются от таковых при других дерматозах.

Ф. Powell (1991) высказывает в своей работе предположение о едином механизме КПЛ и биллиарного цирроза.

Имеется много сообщений о сочетании КПЛ с гипогамма-глобулинемией [Tan R., 1974] и с аутоиммунными болезнями: язвенным колитом [Miller T., 1971; Tan R., 1974; Bork K., 1980], буллезным пемфигоидом [Stingl G., Holubar K., 1975], витилиго, алопецией [Shai A., Hajevy S., 1992], красной волчанкой [Powell F., 1983; Juhlin L., Baran R., 1989] и др.

Следовательно, из представленных данных можно предположить сочетание нескольких заболеваний, где КПЛ может проявляться как первичное или вторичное поражение.

1.7. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

В настоящее время накапливается все больше фактов о том, что КПЛ является типичным аутоиммунным заболеванием, в основе развития которого лежит формирование иммунного ответа к каким-то не идентифицированным аутоантигенам эпителия слизистых оболочек, а главным патогенным звеном, от которого и зависит развитие патологического процесса, является повышенная функциональная активность Т-хелперов 1-го типа (Th1-клеток) [Walsh L. et al., 1995; Chiapelli F. et al., 1997; Eversole L., 1997; Morhenn V., 1997; Porter S. et al., 1997]. Указанные выше факторы (стресс, инфекционные агенты, химические вещества и т.д.) являются или способствующими, или провоцирующими развитие заболевания.

Отсутствие иммунного ответа на собственные ткани и органы, содержащие аутоантигены, является основой существования любого многоклеточного организма. Впервые строгое научное объяснение отсутствия такого ответа дала селекционно-клональная теория Бернета. По этой теории из первоначального «полного» набора клонов иммунокомпетентных клеток, несущих

щих рецепторы для всех возможных антигенов (АГ), в процессе онтогенеза удаляются клоны, которые могут распознавать «свой» антиген. В основном этот процесс происходит в эмбриогенезе, когда такой контакт вызывает не активацию, а гибель клетки. Поэтому в дальнейшем в данном организме развивается неотвечаемость (толерантность) к аутоантигенам.

Эта концепция, несколько уточненная и дополненная, лежит в основе всех современных представлений о толерантности к аутоантигенам. В настоящее время считается, что главная роль в развитии этого вида толерантности принадлежит процессу отрицательной селекции Т-клеток, который происходит как в тимусе, так и в периферических лимфоидных органах. По этой концепции клоны тимоцитов с Т-клеточным рецептором (ТКР), распознающим аутоантигены (аутопептиды) в комплексе с аутологичными молекулами HLA-DR, взаимодействуют с дендритными клетками тимуса, экспрессирующими эту комбинацию молекул, а именно: аутопептид+HLA-DR. Вследствие такого взаимодействия в тимоциты поступает сигнал, ведущий к апоптозу – программированной смерти клетки.

Возникает вопрос: если в периферической лимфоидной ткани всегда есть Т-клетки с ТКР, способным распознавать аутоантигены, то почему в большинстве случаев не происходит развития аутоиммунного ответа и, соответственно, развития аутоиммунного заболевания?

Одной из причин может быть недоступность (секвестрация) аутоантигенов для иммунокомпетентных клеток [Oldstone M. et al., 1991; Ohashi P. et al., 1991]: эти АГ не могут быть представлены Т-лимфоцитам. Кроме того, аутоантигены могут локализоваться на клетках, не содержащих костимулирующих молекул и, следовательно, не способных активировать Т-клетки. Во всех этих случаях аутореактивные клетки находятся в состоянии анергии: они не способны продуцировать ИЛ-2 и пролиферировать [Schwartz R., 1990; Kirby A. et al., 1995].

При наличии генетической предрасположенности, инфицирования микроорганизмами или воздействия химическими веществами, перекрестно реагирующими с некоторыми аутоантигенами, нарушении иммунорегуляторных механизмов организма и может произойти развитие аутоиммунного ответа и, соответственно, аутоиммунного заболевания.

Антигены, ответственные за развитие КПЛ, как и многих аутоиммунных заболеваний, неизвестны. Возможно, ими являются определенные белки кожи, например некоторые типы кератина при кожных формах КПЛ [Ishikawa E., Watanabe S., Takahashi H., 1997]. При оральной форме этого заболевания ими могут быть АГ эпителия [Martinez-Lara I., Gonzalez-Moles M., 1996; Eversole L., 1997], общие тимические АГ (Т6), экспрессируемые клетками Лангерганса [McCartan B., Lamey P., 1997] и т. д. Обнаружена четкая связь между наличием хронического гепатита С и КПЛ [Areias J. et al., 1996; Bagan J. et al., 1998], что не исключает возможность участия вирусных белков в индукции аутоиммунного ответа.

1.8. ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КПЛ

Наибольшая информация об этиопатогенезе КПЛ была получена при изучении клеточных популяций и продукции цитокинов в местах локализации патологического процесса. Характерной чертой поражений является инфильтрация слизистой оболочки рта Т-лимфоцитами и макрофагами, что характерно для воспалительных процессов, протекающих по типу гиперчувствительности замедленного типа – ГЗТ [Walsh L. et al., 1990]. Интенсивность воспалительного процесса прямо пропорциональна степени инфильтрации слизистой Т-клетками [Gonzales-Moles M. et al., 1996; Triantafyllow A., 1996]. Характерной особенностью этих Т-клеток является ограниченность антиген-распознающего репертуара их ТКР: из 25 вариантов V-области β -цепи ТКР они экспрессируют только один – V β 8. Состав ТКР Т-клеток периферической крови этих же больных не рестриktирован: из 23 существующих вариантов выявлены 23 V β -гена [Thomas D. et al., 1997]. Т-клетки, инфильтрирующие слизистые, относятся к CD4 и CD8 субпопуляциям. Последняя субпопуляция играет очень важную роль в развитии кожных поражений не только при КПЛ, но и при псориазе и атопическом дерматите. Инфильтрирующие CD8⁺ Т-клетки, как правило, обладают цитотоксическими свойствами. Они преобладают на поздних стадиях КПЛ, и от них зависит разрушение эпителия и кератиноцитов. С CD8⁺ Т-клетками связывают также персистенцию трудно поддающихся лечению кожных поражений при псориазе [De Panfilis G., 1998].

Большие скопления лимфоцитов и макрофагов в очагах поражения при КПЛ зависели от продукции этими клетками практически всех видов хемокинов. При использовании техники гибридации *in situ* и иммуногистохимических методов показана экспрессия мРНК для ряда хемокинов СХС- и СС-типов (ИЛ-8, MIG, 1P-10, M1P-a./B, RANTES и др.) [Toto P., Nadimi H., 1987]. Они синтезируются макрофагами и CD4⁺ Т-клетками, причем до 11 % этих клеток могут образовывать эти хемокины. В очаге воспаления хемокины могут также синтезироваться активированными кератиноцитами [Yamamoto T. et al., 1994, 1995].

Используя технику гибридации *in situ*, у большинства больных КПЛ в очагах поражения удалось обнаружить γ -интерферон-синтезирующие клетки. Они локализовались в основном по периферии очага поражения, редко в центре, и составляли до 1 % всех клеток в этом очаге [Mattsson C. et al., 1998].

При применении иммуногистохимических методов ФНО-положительные мононуклеары были обнаружены по всему эпителию слизистой оболочки полости рта больных КПЛ [Yones F. et al., 1996]. Наибольшее количество ФНО-положительных клеток локализуется в пораженных участках. Эти клетки содержат на своей мембране молекулы адгезии – LFA-1 (CD11a) [Ohta Y. et al., 1992], лигандом которых являются молекулы ICAM-1 (CD54), экспрессируемые на активированных кератиноцитах. В эпителии здоровых доноров такие клетки практически не выявляются.

При культивировании *in vitro* мононуклеары, инфильтрирующие пораженные ткани, синтезируют при активации значительно большие количества ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, чем мононуклеары периферической крови этих же больных [Yamamoto T. et al., 1994]. Как известно, ФНО- α и γ -интерферон являются провоспалительными цитокинами, с которыми связывают воспалительную реакцию типа ГЗТ, опосредованную Th1-клетками. Оказалось, что при КПЛ из воспалительного очага можно выделить мононуклеары, продуцирующие в большом количестве главный антагонист провоспалительных цитокинов – ИЛ-10 [Yamamoto T., Osaki T., 1995], то есть в воспалительном очаге могут одновременно присутствовать клетки, синтезирующие цитокины как Th1-, так и Th2-профиля.

При использовании иммуногенетических и гистохимических методов установлено, что помимо мононуклеаров – макрофагов и Т-лимфоцитов, источниками цитокинов в очаге поражения при КПЛ могут быть и другие клеточные элементы: клетки Лангерганса, кератиноциты и тучные клетки [Райхлин А.Н., 1985; Muraky Y. et al., 1997]. Как известно, клетки Лангерганса являются антиген-презентирующими клетками, от которых зависит инициация, вероятно, всех аутоиммунных процессов в коже. При активации они продуцируют ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и другие цитокины [Walsh L. et al., 1995].

В полости рта мощным источником цитокинов, и в частности ФНО- α , могут быть тучные клетки, которые содержат этот цитокин в своих гранулах и выделяют его в процессе дегрануляции. У больных КПЛ внутриклеточные запасы ФНО- α в тучных клетках понижены, но экспрессия мРНК существенно повышена, что свидетельствует об активном синтезе и секреции этого цитокина [Walsh L. et al., 1995]. Количество тучных клеток в очагах поражения повышено по сравнению с контролем [Zhao Z., Savage N., Walsh L., 1988], и они, как правило, экспрессируют на своей мембране β 2-интегрины – CD11a,b,c/CD18, необходимые для их миграции в очаг воспаления и, возможно, для взаимодействия с другими клетками [Weber S. et al., 1997]. Участие тучных клеток в развитии воспаления при КПЛ может также заключаться в выбросе при дегрануляции гистамина и других биологически активных аминов, причем процесс дегрануляции может происходить не только под влиянием субстанции Р или анти-IgE-антител, но и под влиянием ФНО- α . По сравнению с донорами тучные клетки больных КПЛ обладают повышенной способностью к дегрануляции [Zalewska F. et al., 1997].

С помощью техники иммуноспота было показано, что при КПЛ кератиноциты могут быть мощным источником цитокинов. Количество кератиноцитов, синтезирующих ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, Г-КСФ и ФНО- α , у больных КПЛ было в 10–20 раз больше, чем у здоровых доноров [Yamamoto T. et al., 1994, 1995]. Кератиноциты интенсивно синтезировали все эти цитокины и в опытах *in vitro* при их активации ИЛ-1, липополисахаридом энтеробактерий (ЛПС), или форболмиристатацетатом (ФМА). Кроме того, как отмечалось ранее, они продуцируют хемоаттрактанты для моноцитов [Yamamoto T. et al., 1994].

Факт выявления в очаге поражения мононуклеаров и кератиноцитов, продуцирующих ИЛ-6, является важным для понимания патогенеза КПЛ,

так как показано, что при воспалительных процессах в полости рта этот цитокин совместно с ИЛ-1 может быть ответственным за разрушение тканей [Sosroseno W., Herminajeng E., Goeno S., 1994]. Г-КСФ, синтезируемый кератиноцитами, также можно отнести к провоспалительным цитокинам, так как этот цитокин, помимо способности усиливать созревание и пролиферацию лейкоцитов, является и сильным хемоаттрактантом.

На кератиноцитах (в очагах поражения) больных, в отличие от здоровых доноров, выявлялась повышенная экспрессия рецептора для ФНО (ФНОР). Растворимая форма этого рецептора выявлялась в крови больных КПЛ, и ее количество четко коррелировало с экспрессией ФНОР на кератиноцитах [Simon M., Gruschwitz M., 1997]. Другой характерной чертой воспалительного процесса при КПЛ кожных покровов является повышенная экспрессия адгезионной молекулы ICAM-1 (CD54) на базальных кератиноцитах дермального инфильтрата. В остальных частях эпидермиса экспрессия этих молекул является минимальной. Повышенная экспрессия молекул адгезии ICAM-1 на кератиноцитах является, вероятно, прямым следствием синтеза ФНО- α и γ -интерферона лимфоцитами, локализующимися в дерме [Bennion S. et al., 1995]. Как известно, эти цитокины являются одними из мощных индукторов образования молекул адгезии вообще и ICAM-1 в частности. Способность ФНО- α и γ -интерферона индуцировать экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах подтверждена в опытах *in vitro*. При культивировании в течение 24 часов с γ -интерфероном кератиноциты экспрессировали молекулы ICAM-1 и HLA-DR. При такой же временной инкубации ФНО- α также индуцировал на кератиноцитах экспрессию молекул ICAM-1, но не HLA-DR [Griffiths C., Voorhees J., Nickoloff B., 1989]. При гистологическом исследовании выявлена четкая корреляция между количеством интраэпидермальных лимфоцитов и интенсивностью экспрессии молекул ICAM-1, причем эта закономерность характерна не только для КПЛ, но и для псориаза. При системной красной волчанке (СКВ) экспрессия ICAM-1 на кератиноцитах также повышена, но в отличие от КПЛ при этом заболевании наблюдается диффузное распределение ICAM-1 по всему эпидермису [Bennion S. et al., 1995]. Таким образом, экспрессия молекул адгезии ICAM-1 на кератиноцитах играет важную роль в патогенезе кожно-слизистых поражений КПЛ, СКВ и псориаза.

1.9. ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КПЛ СОР

Ультраструктурным изменениям, возникающим в клетках при КПЛ СОР, посвятили свои исследования Гришина Л.В., (1977); Райхлин А.Н. (1982, 1986); Gabriel S.A. et al. (1985) и др.

В слизистой оболочке рта в норме существует четкий баланс между пролиферативными процессами в базальном клеточном слое, последующей дифференцировкой клеток в шиповидном слое, кератинизацией и отторжением погибших клеток кератинового слоя. Этот баланс нарушается при КПЛ, что приводит к очаговому увеличению ширины эпителиального слоя – акантозу, уменьшению ширины эпителия – атрофии или полной потери эпителиального слоя – формированию эрозий или изъязвлений.

Nachimoto K. (1966) одним из первых показал утолщение базальной мембраны, ее разрывы при КПЛ, что создавало возможность проникновения клеток воспалительного инфильтрата в эпителиальный слой. Выявлена также в базальном слое вакуольная дегенерация, ядерные включения, в зернистом слое отмечены гранулы кератогиалина. Анализ литературы свидетельствует, что базальная мембрана являет собою электронно-плотную зону, утолщенную при КПЛ по сравнению с нормой и состоящую из большого числа фибрилл Witten J.B. (1970).

В соединительнотканной строме претерпевают изменения фибробласты: в них выявлено расширение цистерн эндоплазматического ретикулума. Отмечается дегрануляция тучных клеток, количество макрофагов увеличено (Walker D.M., 1976). Отмечены также деструктивные изменения клеток: увеличение числа пикноцитозных пузырьков в эндотелиальных клетках; появление миелиновых телец в цитоплазме эндотелия и перицитов; вакуолизация митохондрий аксоплазмы, появление шванновских клеток, вакуолей и миелиновых структур нервных волокон.

Коллоидные тела при КПЛ изучали El-Laban L.G. et al. (1975); Ebner H. et al. (1975). Изначально считалось, коллоидные тела – это дегенеративно измененные клетки. В дальнейшем обсуждался вопрос о возможности появления этих тел как результат нарушения процесса кератинизации и дискератоза. Sumegi I. (1979) считает, что появление коллоидных тел является отражением фибринового некроза, а в дальнейшем и некроза клеток. Он также указывает на характерное для коллоидных тел явление апоптоза.

Впервые апоптоз был описан в качестве процесса программированной клеточной гибели для клеток печени более 30 лет назад (Kerr J.F.R. et al., 1972) и с тех пор явился предметом стремительного и плодотворного исследования представителями основных фундаментальных дисциплин, в связи с чем в биологии состоялось выделение новой науки – апоптологии. Морфогенез апоптоза эукариотных клеток изучается методами световой и электронной микроскопии в сочетании с гистохимическими (TUNEL), а также иммуногистохимическими методами (ISEL) мечения разрывов ДНК. При фазово-контрастной микроскопии культивированных клеток показано, что весь цикл апоптозогенеза от конденсации ядра и цитоплазмы до образования апоптозных телец завершается в течение нескольких минут (Иванова Е.В., 2003). В макроорганизме фагоцитоз апоптозных телец осуществляется также быстро, и выявить их удается в течение всего нескольких часов, поэтому процесс апоптоза часто гистологически остается неподтвержденным (Bursch W. et al., 1990). Процесс апоптозогенеза в эпителии СОР при гистологических исследованиях традиционно описывают в качестве «liquefaction» дегенерации, а апоптозные тельца как структуры, содержащие большое количество эозинофильных включений и лишенные ядерного содержимого, называют, соответственно, Civatte или коллоидными тельцами (El-Labban N.G., Kramer R.H., 1975; Bloor B.K. et al., 1999). При электронно-микроскопическом изучении коллоидных телец в их ультраструктуре выделено 4 различных морфологических типа (Zhang X.L., 1986).

Основной биохимический критерий апоптоза – фрагментация ДНК на нуклеосомы. Ее морфологическим выражением является феномен конден-

сации хроматина вдоль lamina densa, который проходит в активной фазе апоптоза всего за 10–60 минут и является необратимым. Однако к данным о фрагментации ДНК при апоптозе необходимо подходить критически, учитывая тип клеток и специфику механизмов действия индукторов апоптоза (Иванова Е.В., 2003).

Так, апоптоз в тимоцитах и клетках СЗН/10TS осуществляется без типичной «лестницы ДНК», что может быть связано с протеолизом ламинов, либо фрагментация ДНК может быть остановлена на стадии формирования ее фрагментов 50 или 300 пар вместо типичных 180–200 пар нуклеотидов (Tomei L. et al., 1993). Таким образом, для корректного доказательства существования апоптоза в эукариотной клетке остается единственный морфологический признак – наличие апоптозных телец при сохранении целостности плазматических мембран.

Отмечены выраженные изменения в сосудах микроциркуляторного русла: расширение просвета и межэндотелиальных промежутков, отек цитоплазмы эндотелиоцитов, увеличение количества вакуолей, истончение базальной мембраны, – что приводит к повышению проницаемости сосудов. Отмечено появление периваскулярного инфильтрата, дегрануляция тучных клеток.

Nicolae M. et al. (1993), так же как и некоторые другие авторы, наиболее важными ультраструктурными изменениями СОР при КПЛ считают дегенерацию базальных кератиноцитов, паракератоз, разрушение базальной мембраны, утолщение тонофиламентов, макрофагов, редко выявляемых Т-лимфоцитов, плазматических клеток и значительного числа клеток Лангерганса.

В результате анализа вышеназванных источников литературы становится очевидным, что в поражении СОР при КПЛ ведущая роль в его морфогенезе принадлежит феномену лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации в эпителий и субэпителиальную строму lamina propria при нарушении целостности базальной мембраны.

ГЛАВА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ КПЛ, КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Разновидности КПЛ, локализованного на слизистой оболочке рта, и их клинические признаки описаны достаточно детально.

В середине XX века Сооке охарактеризовал несколько форм КПЛ: линейная, кольцевидная, форма слившихся папул, пигментная форма.

Большой вклад в изучение форм КПЛ и его классификацию внесли Б.М. Пашков, А.Л. Машкиллейсон, Б.Г. Стоянов (1970), Н.Ф. Данилевский и соавт. (1996). Так, Е.И. Абрамова (1969), обследовав 436 больных, установила частоту локализации КПЛ на слизистой оболочке рта, в частности, высыпания на нижней губе наблюдались чаще, чем на верхней.

Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон (1984) описали следующие формы КПЛ: типичная, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая, которая локализуется на слизистой оболочке верхней губы и соприкасающейся с ней верхней десны.

Основываясь на клинико-морфологическом принципе, J. Andreasen (1968) выделил ретикулярную, папулезную, бляшечную, атрофическую, эрозивно-язвенную, буллезную формы КПЛ, а R. Gwan добавил к этим формам анулярную и линейную.

А. Hollander (1979) выделяет следующие разновидности КПЛ: lichen planus mucosae; lichen pemphigoides mucosae (до 50 %); lichen atrophicans mucosae. Weedon относил отдельные клинические формы КПЛ к лихеноидным реакциям.

В указанных классификациях авторы старались систематизировать клинические симптомы проявлений КПЛ, отражающие многообразие первичных и вторичных патологических элементов.

Данные о частоте локализации КПЛ у разных авторов сходны [Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л., 1984].

Наиболее часто КПЛ локализуется на слизистой оболочке щек и передних складок (от 70,0 % до 91,7 %). На втором месте по частоте расположения элементов находится язык, особенно его боковые поверхности и спинка [Agendt D., 1989]. Редкими зонами поражения являются: десны – от 4,0 % до 12,0 % [Антонова Т.Н., 1981; Itin P., 1995]; губы – 2,5–8,0 %, дно полости рта – 1,1–6,0 % [Абрамова Е.И., 1969].

По анатомо-физиологическим особенностям в указанных зонах в норме отсутствуют малые слюнные железы (десна, дно полости рта, твердое небо). Именно поэтому поэтутируется возможность поражения этих областей КПЛ или различными формами лейкоплакии [Reboga A., 1994].

Существующие классификации, описанные выше, больше напоминают систематизацию клинических симптомов проявлений КПЛ, отражая многообразие и полиморфизм первичных и вторичных патологических элементов на слизистой оболочке рта.

Разнообразие клинических форм КПЛ связано с анатомо-физиологическим строением слизистой оболочки рта в различных ее участках (отсут-

ствие рогового и зернистого слоев, отсутствие в норме в определенных участках малых слюнных желез). Разные участки слизистой оболочки рта могут обладать различной чувствительностью к воздействию травматических факторов за счет разной степени активности функциональных эпителиально-соединительнотканых структур [Eisen D., 1999; Femiano F., Cossolino F., Gaeta G. et al., 1999]. Возможно, поэтому феномен Кебнера (как классический признак гиперчувствительности к механическому воздействию) проявляется по-разному, что объясняет все известные формы КПЛ.

В динамике развития патологического процесса возможна трансформация одних форм в другие.

Плоский лишай – это хроническое заболевание, характеризующееся периодами ремиссий и обострений. Следует отметить, что периоды обострения КПЛ обычно не сопровождаются обострениями соматической патологии, что позволяет говорить об отсутствии взаимосвязи поражения слизистой оболочки рта и болезней внутренних органов [Васьковская Г.П., Машкиллейсон А.Л., 1984].

Несмотря на тот факт, что Всемирная организация здравоохранения рассматривает КПЛ как предраковое заболевание (Pindborg et al., 1997), вопрос о злокачественном потенциале КПЛ до настоящего времени дискутируется (Lodi et al., 2005a-1.). Риск развития рака у подобных пациентов возможен в 0,4–6,5 % (Gandolfo et al., 2004; Lodi et al., 2005a-1.). Так, Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон (1984) относят эрозивно-язвенную и гиперкератотическую формы КПЛ к группе факультативного предрака. По данным N. Barnard (1993), G.Lundquist (1995), в 60 % наблюдений эрозивно-язвенная форма КПЛ озлокачивается [Kilpi A., 1996].

В настоящее время существует потребность разработки критериев и маркеров для выявления пациентов с повышенным риском развития малигнизации КПЛ. Наиболее подходящим для этой цели маркером является маркер пролиферации Ki-67, экспрессия которого может повышаться при малигнизации КПЛ по сравнению с неизмененным эпителием (Hirota et al., 2002; Taniguchi et al., 2002; Mattila et al., 2007–1.).

2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КПЛ

В отделении заболеваний слизистой оболочки рта ФГУ «ЦНИИС Росздрава» использовалась классификация КПЛ А.И. Рыбакова и Г.В. Банченко (1978): типичная, экссудативно-гиперемическая форма, эрозивно-язвенная, гиперкератотическая и буллезная формы. Каждая форма КПЛ имела четкие клинические характеристики.

Типичная форма характеризовалась чаще бессимптомным течением и выявлялась врачом или самим больным случайно. При этой форме опаловые или серовато-белые папулы располагаются на неизменной слизистой оболочке щек, переходных складок, губ, языке. Папулы склонны к слиянию, образуя сетки (сеточки Уикхема), дуги, полосы. При поражении красной каймы губ в результате слияния элементов видны полосовидные очаги или бляшки серовато-белого цвета с плотно сидящими мелкими чешуйками (Рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

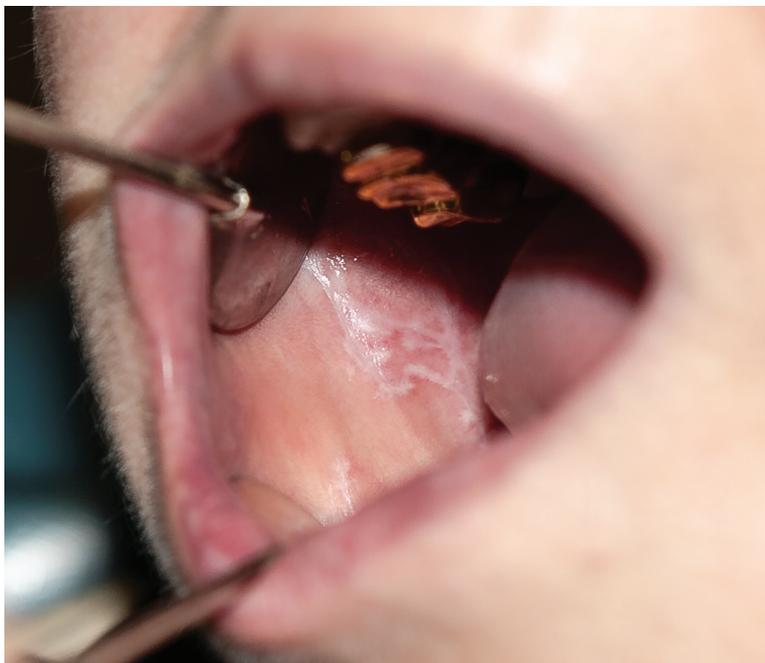


Рис. 1. КПЛ, типичная форма. Локализация на слизистой щеки

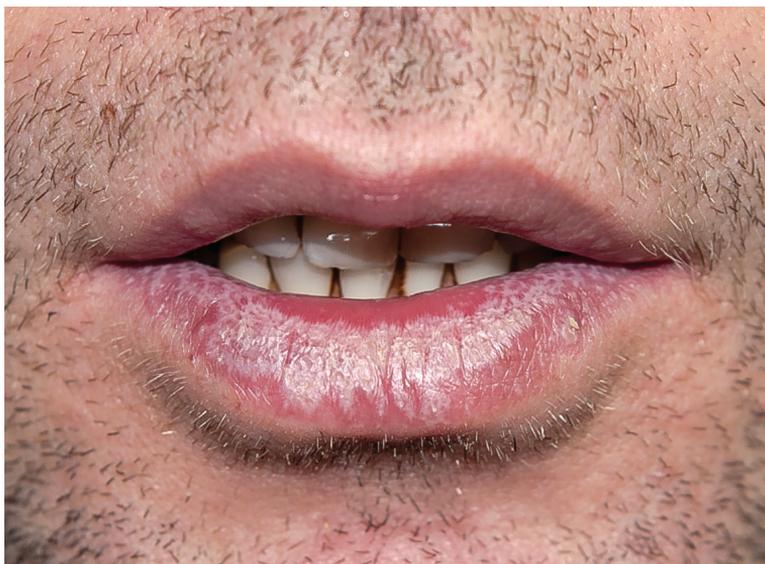


Рис. 2. Типичная форма КПЛ в сочетании с эксфолиативным хейлитом



Рис. 3. Сетка Уикхема – на слизистой оболочке щеки (КПЛ, типичная форма)



Рис. 4. Папулезный рисунок в виде колец, расположен на слизистой оболочке щеки (КПЛ, типичная форма)

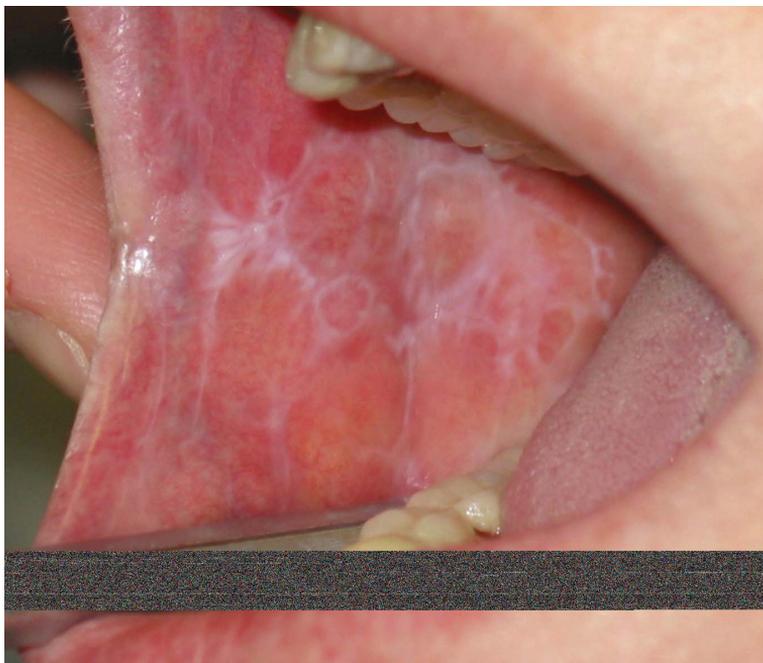


Рис. 5. На слизистой оболочке щеки на фоне гиперемии расположены кольцевидной формы папулы (КПЛ, типичная форма)



Рис. 6. Папулезный рисунок расположен на слизистой преддверия рта, слизистой оболочки и красной каймы нижней губы (КПЛ, типичная форма)

При **экссудативно-гиперемической форме** слизистая оболочка всегда была отечна, с признаками застойной гиперемии, на фоне которой имелись типичные папулы и бляшки с характерным рисунком, напоминающим листья папоротника. С нарастанием воспалительных явлений появлялась болезненность, усиливающаяся при приеме острой или горячей пищи, чувство стянутости или ощущение сухости полости рта, изредка – истинные «алгии», шероховатость слизистой.

Экссудативно-гиперемическая форма отличается интенсивностью воспалительной реакции и может развиваться из типичной формы под влиянием раздражающих факторов (общего или местного характера), и наоборот, по мере регрессирования картина приобретает черты типичной формы. Эта форма чаще локализовалась на щеках, деснах, реже на языке, дне полости рта, слизистой оболочке губ (Рис. 7, 8, 9).



Рис. 7. Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ, локализация на слизистой щеки



Рис. 8. Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ



Рис. 9. Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ

Эрозивно-язвенная форма характеризовалась островоспалительной реакцией с деструкцией ткани. Отек и гиперемия слизистой оболочки были резко выражены. На их фоне определялись эрозии, реже язвы округлой или полигональной формы, вокруг которых располагались папулы, имеющие различный рисунок. Эрозии были покрыты фибринозным налетом, после удаления которого легко кровоточили. Эпителизация эрозий и язв различалась по срокам: от нескольких дней до нескольких месяцев, затем вновь возникал рецидив. Эта форма чаще встречалась на слизистой оболочке щек, по линии смыкания зубов, на боковых поверхностях языка и дне полости рта; на десневом крае эрозивно-язвенная форма сочеталась с десквамативным гингивитом (Рис. 8 – синдром Гриншпана). Была выражена (субъективно) резкая болезненность, затруднен прием пищи. При локализации этой формы (что бывает редко) на красной кайме губ эрозии покрывались кровянистыми корочками, эпителизация была резко замедлена (Рис. 9). Общее состояние больных характеризовалось слабостью, субфебрильной температурой тела, отсутствием аппетита (Рис. 10, 11, 12, 13, 14, 15).



Рис. 10. На боковой поверхности языка на фоне гиперемии и папулезного рисунка имеются эрозии, покрытые фибринозным налетом (КПЛ, эрозивно-язвенная форма)



Рис. 11. На слизистой оболочке щеки на фоне гиперемии и папул имеются эрозии (КПЛ, эрозивно-язвенная форма)



Рис. 12. Эрозивно-язвенная форма КПЛ



Рис. 13. Эрозивно-язвенная форма КПЛ с локализацией на слизистой щеки



Рис. 14. Клиника десквамативного гингивита у пациента с КПЛ



Рис. 15. Эрозивно-язвенная форма КПЛ, эрозия на нижней поверхности языка

Буллезная форма КПЛ имеет сходные черты с неакантолической пузырьчаткой. Наряду с типичными папулезными высыпаниями при этой форме определялись пузыри размером от булавочной головки до фасоли. Покрышка пузырей плотная. Располагались пузыри на неизменной слизистой в окружении характерных папулезных образований либо на гиперемированной слизистой оболочке. Пузыри, вскрываясь, образовывали эрозивные участки, при больших пузырях – обширную эрозивную поверхность. Симптом Никольского при этой форме был отрицательным. Чаще эта форма локализовалась на дорсальной поверхности языка, мягком небе (Рис. 16, 17, 18, 19). Длительность течения буллезной формы была различной: иногда рецидивы пузырей возникали в течение многих месяцев. Дискуссия о принадлежности этой формы КПЛ к пузырьчатке либо о самостоятельной клинической картине до настоящего времени продолжается. Больные при данной форме часто жаловались на затруднения при приеме любой пищи в связи с резкой болезненностью. Общее состояние больных характеризовалось слабостью и похуданием.



Рис. 16. Дорзальная поверхность языка, полигональной формы эрозия с плотной покрывкой пузыря, по периферии папулезный рисунок (КПЛ, буллезная форма). Отмечается уменьшение площади очага поражения на фоне терапии



Рис. 17. Дорзальная поверхность языка, полигональной формы эрозия с плотной покрывкой пузыря, по периферии папулезный рисунок (КПЛ, буллезная форма)



Рис. 18. Дорзальная поверхность языка, полигональной формы эрозия с плотной окрышкой пузыря закрывает всю поверхность языка, по периферии папулезный рисунок (КПЛ, буллезная форма)



Рис. 19. На боковой поверхности языка на фоне резкой гиперемии имеется язва, окруженная папулезным рисунком (КПЛ, буллезная форма)

Гиперкератотическая форма встречалась не столь часто, как остальные. При этой форме на слизистой оболочке щек (по линии смыкания зубов), в области углов рта, на дорсальной поверхности языка образуются сухие возвышающиеся бляшки с четкими очертаниями. Поверхность их покрыта ороговевающими наслоениями по типу веррукузной лейкоплакии. В случаях постоянной травмы отмечались признаки эрозирования. Больные жаловались на болезненность при приеме горячей пищи, чувство стянутости, дискомфорта и шероховатости во рту (Рис. 20, 21).



Рис. 20. На дорсальной поверхности языка имеются слившиеся папулы на фоне гиперемии и резко выраженного налета (КПЛ, гиперкератотическая форма; дисбактериоз полости рта)



Рис. 21. Гиперкератотическая форма в сочетании с поверхностной эрозией

По нашим наблюдениям женщины болели чаще, чем мужчины. Скорее всего, это объясняется тем, что женщины более подвержены эмоциональным перенапряжениям, эндокринным расстройствам (которые являются факторами, провоцирующими КПЛ).

Больные КПЛ чаще страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что нередко у одного больного имелось несколько заболеваний. Особенно это характерно для больных, страдающих эрозивно-язвенной и буллезной формами КПЛ. Эти больные имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания верхних дыхательных путей и эндокринные заболевания.

Основными симптомами КПЛ были чувство дискомфорта в полости рта, стянутость слизистой оболочки, чувство жжения, боли различной степени тяжести. Боли чаще всего определялись у больных эрозивно-язвенной и буллезной формами.

Проведенный анализ стоматологического статуса больных КПЛ показал, что у пациентов имелись кариозные поражения зубов, периодонтиты и пульпиты, сопровождающиеся наличием острых краев зубов, приводящих к травме слизистой оболочки рта и усугубляющих течение КПЛ. Часть боль-

ных страдала заболеваниями пародонта. Состояние гигиены у большинства больных было неудовлетворительным, что также осложняло течение КПЛ. Ряд пациентов нуждались в перепротезировании и замене амальгамовых пломб на пломбы из современных пломбирочных материалов.

2.2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При наличии кожных проявлений дифференциальный диагноз обычно не вызывает затруднений.

ПЛ следует дифференцировать с красной волчанкой, лейкоплакией, папулезным сифилидом, кандидомикозом [Daniels T., 1981].

Папулезный сифилид (ПС) дифференцируют исходя из данных клинической картины: элементы при ПС обычно более крупные, чем при КПЛ, имеют округлую или овальную форму, поверхность их покрыта серовато-белым налетом, легко снимающимся при поскабливании, чего не наблюдается при красном плоском лишае. В отделяемом эрозий при серодиагностике и бактериологическом исследовании обнаруживается бледная трепонема. Реакция Вассермана положительная [Яковлева В.И., Давидович Т.П., Трофимова Е.К., 1986].

Бактериологическое исследование также лежит в основе дифференциальной диагностики КПЛ с кандидомикозом [Самбукова Г.А., 1979; Реброва Р.Н., 1989; Dorian F., 1990].

Эрозивно-язвенную форму необходимо отличать от эрозивной формы лейкоплакии и эрозивно-язвенной формы красной волчанки [Епишева А.А., 1993; Eisenberg E., Krutchkoff D., 1992].

При КПЛ вокруг эрозий сохраняется характерный сетчатый рисунок из папул, при эрозивно-язвенной форме красной волчанки эрозия расположена в очаге инфильтрата и окружена венчиком гиперкератоза с выступами в виде языков пламени по периферии. При эрозивной форме лейкоплакии эрозия окружена типичными бляшками, слегка возвышающимися над уровнем слизистой оболочки, отсутствует рисунчатый характер высыпаний, свойственный КПЛ. Дополнительными методами диагностики служат люминесцентный и гистологический [Boisnic S., Frances C., Branchet M., 1990; Dickens C., 1990; Gombos F., 1992].

Наибольшую трудность в дифференциально-диагностическом отношении представляет эрозивно-язвенная форма КПЛ и красной волчанки при локализации их на красной кайме губ. В этих случаях помогает исследование пораженного участка в лучах Вуда [Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф., 1981].

Характерной особенностью для дифференциальной диагностики с вульгарной пузырьчаткой является то, что вокруг эрозий при пузырьчатке нет папул, свойственных КПЛ. Но по периферии эпителизирующихся эрозий пузырьчатки можно обнаружить беловато-перламутрового цвета свежий эпителий, напоминающий слившиеся папулы. В таких случаях используется цитологическое исследование для обнаружения акантолитических клеток [Годорожа П.Д., Забежинский М.А., 1982; Allen C., Camisa C., Grinwood C., 1987; Bengel W., 1999].

Буллезную форму КПЛ необходимо дифференцировать с вульгарной и неакантолитической пузырчаткой, простым пузырьковым лишаем, многоформной экссудативной эритемой.

При вульгарной пузырчатке в мазках-отпечатках, взятых с эрозий, обнаруживаются акантолитические клетки, которых нет при буллезной форме КПЛ, также диагностическое значение имеет прямая и непрямая реакция иммунофлюоресценции (РИФ) [Van der Meij E., Schepman K., Smeell L. et al., 1999].

В случаях неакантолитической пузырчатки вокруг пузырей и эрозий никогда не возникают папулезные высыпания, характерные для КПЛ [Boyd A., Neldner K., 1991].

При простом пузырьковом лишае пузырьки сгруппированы, расположены на гиперемированной и отечной слизистой оболочке. Эрозии после вскрытия пузырьков имеют полигональную форму, папулезные высыпания отсутствуют [Bengel W., 1999].

При многоформной экссудативной эритеме имеется значительный отек и гиперемия слизистой оболочки рта, на фоне которых образуются пузыри и эрозии. Эрозии имеют неправильную форму и покрыты фибринозным налетом, при дотрагивании резко болезненны. Часто поражается красная кайма губ. Папулезные высыпания отсутствуют [Bloor B., Malik F., Morgan P., 1999].

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Всего в данное исследование включены результаты обследования 180 больных разными формами КПЛ слизистой оболочки и 30 «соответствующих» им по возрасту и полу здоровых людей. Исследование показало, что у данной категории больных имеются свои отличительные особенности. При этом в зависимости от формы поражения превалируют те или иные изменения в иммунном статусе.

3.1. ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТОЗА

Анализ фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови больных КПЛ в отношении *Staphylococcus aureus*, опсонизированных аутологичной сывороткой или пулированной сывороткой нормальных доноров, продемонстрировал снижение фагоцитарного индекса моноцитов при всех вариантах КПЛ (различия высоко достоверны, $p < 0,01$, для всех групп больных) на фоне практически сохранной функции нейтрофилов. Тем самым установлено, что дефект поглотительной активности моноцитов связан не с особенностями опсонизирующих свойств сыворотки больных, а с какими-то нарушениями в рецепторном аппарате этих клеток, в частности Fc-, CR1-, CR2- и CR3- рецепторах, опосредующих взаимодействие моноцитов с бактериями, опсонизированными иммуноглобулинами или комплементом.

На фоне практически интактной фагоцитарной функции нейтрофилов обращают на себя внимание данные об их активированном состоянии, полученные в ходе изучения индуцированной опсонизированным зимозаном люминолзависимой хемилюминесценции. Наиболее выражены изменения хемилюминесценции у больных эрозивно-язвенной и буллезной формами КПЛ, что является отражением большей остроты воспалительного процесса у этих больных. Следует отметить, что образование активных форм кислорода может иметь не только положительный эффект, в плане усиления киллинга фагоцитированных бактерий, но и отрицательный: образуемые фагоцитами радикалы способны оказывать разрушающий эффект на прилегающие ткани. Усиление образования активных форм кислорода фагоцитами обыкновенно является отражением остроты воспалительного процесса. Возможно, что эта закономерность имеет место и при КПЛ, характеризующемся, как отмечалось выше, воспалительным процессом эпителия кожи и слизистых. Наибольшей остроты воспалительная реакция с явлениями деструкции наблюдается при эрозивно-язвенной форме. При этой форме КПЛ наблюдается и наибольшая интенсивность образования активных форм кислорода.

3.2. ПОПУЛЯЦИИ И СУБПОПУЛЯЦИИ ИММУНОКОМПЛЕКСНЫХ КЛЕТОК И ИХ ФУНКЦИИ

В ходе изучения количественного состава основных клеточных популяций лимфоцитов периферической крови больных КПЛ практически не было выявлено изменений содержания Т-клеток ($CD3^+$), исключением было некоторое их снижение ($p < 0,05$) у больных ТФ. Содержание $CD4^+$ клеток, уровень В- и NK-клеток, а также уровень активированных лимфоцитов – $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ – находились в пределах нормальных значений.

В отличие от этого, при всех формах КПЛ, за исключением типичной формы, наблюдается некоторая тенденция к повышению содержания в периферической крови $CD8^+$ клеток, являющихся цитотоксическими лимфоцитами и выполняющих важную роль по элиминации из организма чужеродных клеток: опухолевых, вирусинфицированных, клеток, измененных ксенобиотиками, и т. д. В настоящее время появляются данные о роли $CD8^+$ Т-лимфоцитов в повреждении кожи при развитии в ней иммунопатологических процессов. $CD8^+$ цитотоксические клетки всегда присутствуют в псориазических бляшках, и при их персистенции не происходит разрешения патологического процесса. Повышенный уровень $CD8^+$ Т-клеток наблюдается и в поражениях кожи при КПЛ и на слизистой оболочке рта [De Panfilis G., 1998]. Возможно, что выявленное повышение содержания $CD8^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови больных КПЛ является отражением общей стимуляции этой клеточной популяции при данном заболевании и является важным звеном в его этиологии и патогенезе. Необходимо подчеркнуть, что статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания цитотоксических лимфоцитов наблюдается при эрозивно-язвенной форме, характеризующейся наибольшей остротой воспалительной реакции.

Другой особенностью клеточного иммунитета при КПЛ является снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, проявляющееся в пониженном пролиферативном ответе этих клеток на Т-митоген-фитогемагглютинин (ФГА). Снижение ФГА-стимулированной пролиферации наблюдается во всех группах больных КПЛ ($p < 0,01$ для типичной, буллезной и эрозивно-язвенной формы и $p < 0,05$ для экссудативно-гиперемической и гиперкератотической формы). Снижение пролиферативной активности лимфоцитов на Т-митогены выявляется при многих аутоиммунных процессах, особенно тех, в этиопатогенезе которых ведущая роль принадлежит ТН1-клеткам. Так, снижение пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови на ФГА наблюдается при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите [Гусев Е.И. и др., 1997; Ярилина А.А. и др., 1999] – заболеваниях, характеризующихся преобладанием активности ТН1-лимфоцитов. В настоящем исследовании показано, что наибольшее понижение этой активности происходит при эрозивно-язвенной форме. У больных КПЛ (за исключением лиц, страдающих гиперкератотической формой) была снижена пролиферативная активность лимфоцитов в присутствии В-клеточного митогена-лактона, что может быть связано с супрессорным влиянием Т-хелперов 1-го порядка.

У больных КПЛ также определяли количество лимфоцитов, содержащих внутриклеточные γ -интерферон и ИЛ-4, являющихся соответственно маркерами ТН1- и ТН2-клеток, секрецию этих цитокинов активированными мононуклеарами и экспрессию раннего активационного антигена лимфоцитов – CD69, отражающего функциональное состояние клетки [McCartan B., Lamey P., 1997].

При определении цитокин-содержащих лимфоцитов, активированных форболмирилатацетатом и ионофором кальция у больных КПЛ, было установлено, что процент клеток, содержащих в цитоплазме ИЛ-4, значимо не отличался от такового у здоровых лиц.

Другая картина наблюдалась при изучении γ -интерферон-содержащих клеток. Оказалось, что процент лимфоцитов и CD3⁺ Т-лимфоцитов, содержащих этот цитокин, статистически значимо повышен у больных КПЛ.

При определении цитокинов в супернатанте стимулированных ФГА клеток было установлено, что мононуклеары периферической крови как здоровых доноров, так и больных КПЛ, продуцируют одинаковые количества ИЛ-4. При этом синтез γ -интерферона у больных существенно повышен ($p < 0,001$). Тем самым подтверждается предположение о сдвиге иммунореактивности больных КПЛ в направлении Т-хелперов первого типа, а именно: на фоне нормального количества ИЛ-4-продуцирующих клеток и секреции данного цитокина наблюдается повышенное количество активно секретирующих продуцентов γ -интерферона.

При определении активационного маркера CD69 на стимулированных ФГА лимфоцитах больных КПЛ было установлено, что у больных имела место тенденция к снижению числа CD3⁺CD69⁺ и CD3⁺CD8⁺CD69⁺ Т-лимфоцитов и увеличению CD3⁺CD4⁺CD69⁺ Т-лимфоцитов.

3.3. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Изучение содержания иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке периферической крови больных КПЛ позволило получить данные, свидетельствующие о поликлональной активации В-системы иммунитета при данном заболевании. Так, отмечалось существенное усиление продукции IgG при всех формах КПЛ за исключением типичной и экссудативно-гиперемической формы, IgM – в трех группах (за исключением типичной и буллезной формы), а также IgA – у больных групп экссудативно-гиперемической, гиперкератотической и эрозивно-язвенной формы. Повышение уровня IgA является характерной чертой воспалительных процессов слизистых оболочек дыхательного, пищеварительного и уrogenитального трактов. Следует также напомнить, что повышение концентрации IgM почти всегда свидетельствует о возникновении острого воспалительного процесса, обострении хронического воспаления или наличии хронического воспаления в стадии нестойкой ремиссии. На общем фоне обращает на себя внимание отсутствие усиления продукции основных классов иммуноглобулинов (и даже снижение содержания IgA) в сыворотке больных

типичной формой КПЛ. С нашей точки зрения это может быть объяснено редкой встречаемостью грибковых поражений слизистой оболочки полости рта (16,6 %) при данной форме заболевания. Косвенным подтверждением данной гипотезы может служить корреляция содержания IgA в сыворотке с распространенностью кандидоза у больных КПЛ. Так, наиболее выражен был подъем IgA в сыворотке больных гиперкератотической формой (91,6 % кандидоза), затем следуют эрозивно-язвенная (81,8 %) и экссудативно-гиперемическая формы (80 %), и, наконец, в группе больных буллезной формой (60 % кандидоза) содержание сывороточного IgA не выходит за границы нормы.

Наблюдаемая поликлональная активация В-системы иммунитета может быть проявлением острого или хронического воспаления инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы [Петров Р.В. и др., 1995]. В случае КПЛ эта активация является, по всей вероятности, результатом аутоиммунного процесса, направленного против тех или иных антигенных детерминант эпителиальных клеток кожи. Интересными оказались результаты определения минорного класса иммуноглобулинов – IgE. Практически при всех вариантах течения КПЛ (за исключением экссудативно-гиперемической формы) наблюдается отчетливая тенденция к понижению уровня IgE в сыворотке больных по сравнению со здоровыми лицами. Это может свидетельствовать о том, что у больных с данными формами КПЛ преимущественно активированы ТН1-клетки, опосредующие реакции гиперчувствительности замедленного типа и подавляющие активность ТН2-клеток, от которых зависит синтез IgE [Romagnani S., 1996].

В пользу предположения о вероятном преобладании при КПЛ ТН1-клеток свидетельствуют также и данные о циркулирующих иммунных комплексах: их уровень при всех формах КПЛ находится в пределах нормы. Как правило, при аутоиммунных заболеваниях с преобладанием активности ТН2-клеток, например при системной красной волчанке, уровень ЦИК бывает резко повышен.

Косвенным указанием на справедливость данного предположения могут служить полученные нами данные о пониженной пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови больных КПЛ (за исключением больных гиперкератотической формой) *in vitro* в присутствии стимулятора В-клеток – митогена лаконоса (МЛ). Подавление неспецифической В-клеточной пролиферации высоко достоверно во всех группах ($p < 0,01$), максимально выражено при буллезной и эрозивно-язвенной формах КПЛ и предположительно может быть связано с супрессорным влиянием Т-хелперов первого типа.

Суммируя представленные данные, можно констатировать, что при КПЛ наблюдаются изменения во всех трех основных компонентах иммунной системы больного: фагоцитозе, Т- и В-клеточном иммунитете. Эти изменения носят разнонаправленный характер и, вероятно, отражают интенсивность основного патологического процесса – поражения слизистых оболочек полости рта. Важным является выяснение факта, какие нарушения в иммунном статусе являются причиной, а какие – следствием возникновения заболевания.

Вероятно, усиление образования активных форм кислорода и повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов имеют непосредственное отношение к развитию основного патологического процесса, так как оба эти фактора оказывают прямое деструктивное воздействие на органы и ткани и могут быть причиной или же существенно усиливать активность патологического процесса. Такие же изменения в иммунном статусе, как повышение уровня иммуноглобулинов или снижение пролиферативной активности лимфоцитов, скорее являются следствием, а не причиной основного патологического процесса. Тем не менее их изучение представляет для клиники существенный интерес, так как на основе их анализа можно осуществлять прогнозирование течения заболевания и оценивать эффективность проводимого лечения.

Учитывая все вышеизложенное, а также данные литературы [Walsh L. et al., 1990], КПЛ можно отнести к таким аутоиммунным процессам, в этиопатогенезе которых главная роль принадлежит ТН1-клеткам (воспалительным CD4⁺ Т-хелперам), вызывающим воспалительный процесс типа гиперчувствительности замедленного типа. В особенности отчетливо сдвиг в сторону ТН-1-опосредованного иммунного ответа проявляется при тяжелых формах течения КПЛ, таких как эрозивно-язвенная, гиперкератотическая и буллезная формы.

На основании вышеизложенного, а также данных литературы красный плоский лишай можно отнести к таким аутоиммунным процессам, в этиопатогенезе которых главная роль принадлежит Т-хелперам 1-го порядка – воспалительным CD4⁺ Т-лимфоцитам, вызывающим воспалительный процесс, характерный для гиперчувствительности замедленного типа.

ГЛАВА 4. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ КПЛ

Гистологическое и иммуногистохимическое изучение биопсийного материала осуществлялось при различных формах КПЛ у пациентов с полным их согласия. Данные исследования проводились в соответствии со стандартным протоколом: при гистологическом исследовании кусочки ткани фиксировались в 10%-ном буферном формалине (ph 7,4), после проводки на гистопроцессоре заливали в парафин, с температурой плавления +54 °С. Затем изготавливались серийные срезы толщиной 5 мкм, которые впоследствии были окрашены в автоматическом режиме гематоксилином и эозином и заливались в канадский балзам.

Из блоков, приготовленных для гистологического исследования, на микротоме нарезали серийные срезы толщиной 5 мкм и монтировали на стекла, покрытые поли-L-лизинном. Депарафинизацию и восстановление антигенной активности срезов осуществляли в РТ модуле при температуре +98 °С в течение 20 минут. Дальнейшие процедуры осуществлялись в автоматическом режиме на Autostainer 360 с использованием системы визуализации QUANTO.

Главной особенностью в строении эпителиального покрова СОР при КПЛ следует признать появление в его базальном и шиповатом слоях апоптотных телец и гигантских митохондрий, что является ведущим проявлением цитопалологии при этом заболевании.

В качестве контроля был выбран операционный материал с неизменной слизистой оболочкой рта после проведения оперативных вмешательств по поводу удаления фибром.

Неизменный многослойный плоский эпителий СОР состоит из нескольких слоев клеток (Рис. 22). Базальный слой сформирован одним рядом клеток цилиндрической или кубической формы, расположенных на базальной мембране, клетки базального слоя содержат хорошо выраженные ядра, в данном слое не отмечается апоптотически измененных клеток. К базальному слою прилежит парабазальный слой, клеточные элементы которого имеют большей частью округлую или эллипсоидную форму. Далее располагается шиповидный слой, образованный 5–6 рядами более крупных полигональных клеток с отростками в виде шипов. По мере приближения к поверхности клетки этого слоя уплощаются и превращаются в слой плоских клеток, за которым следует бесклеточный кератиновый слой. Неизменный поверхностный эпителий и подлежащая собственная пластинка слизистой оболочки не содержит клеточных элементов воспалительной реакции.

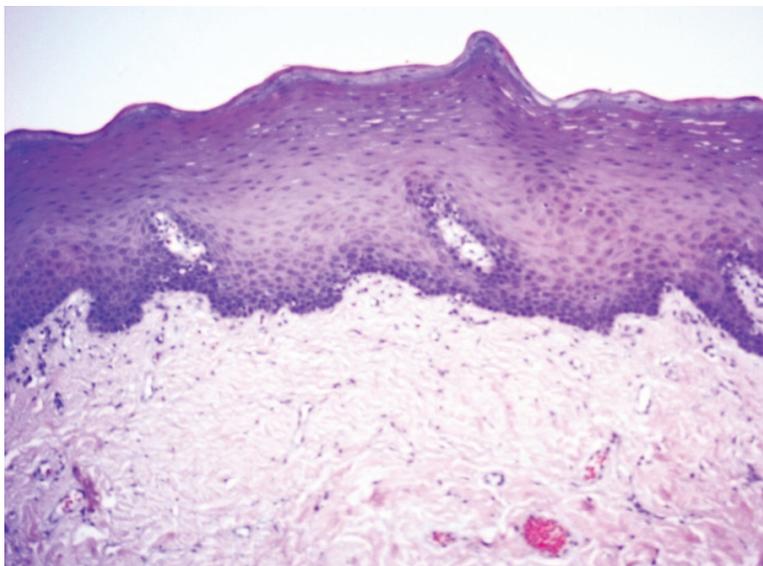


Рис. 22. Неизменная слизистая оболочка щеки. Окр. гематоксилин-эозин (x100)

При типичной форме КПЛ (Рис. 23) наблюдается выраженная лимфоцитарная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки непосредственно под эпителием, внутриэпителиальные лимфоциты, наличие большого количества эпителиальных эозинофильных коллоидных телец, которые представляют разрушенные кератиноциты базального эпителиального слоя (Civatte bodies), заостренной формы эпителиальные выросты в дерму, различная толщина шиповидного слоя и паракератоз.

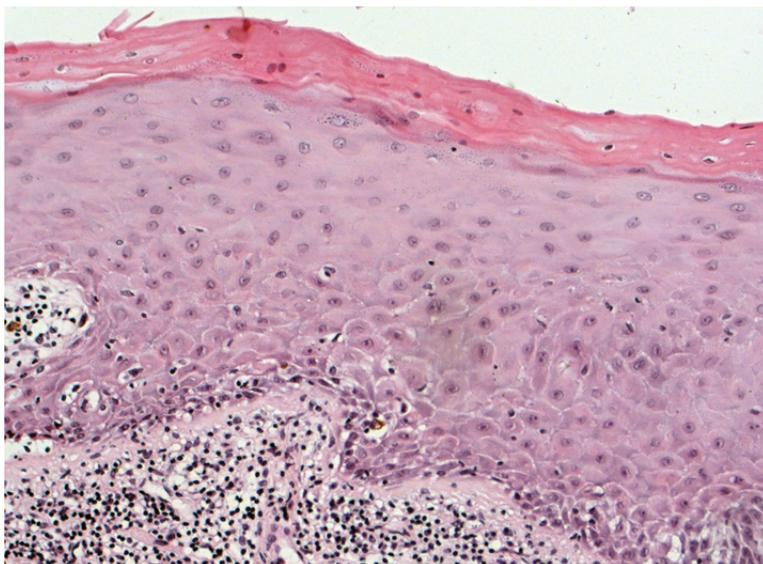


Рис. 23. Плоский лишай, типичная форма. Окр. гематоксилин-эозин (x200)

Для изучения патологических механизмов, лежащих в основе разрушения слизистой оболочки рта при типичной форме плоского лишая, было проведено иммуногистохимическое исследование с целью выявления антигенпрезентирующих клеток Лангерганса (с антителами CD 1a), тучных клеток (CD25), Т-клеточных элементов (CD4 и CD8), пролиферативной активности клеток базального слоя (Ki-67), сохранности межклеточных контактов (Е-кадгерин), экспрессии фактора некроза опухолей (TNF- α).

При проведении ИГХ исследований при начальных клинических проявлениях плоского лишая в слизистой оболочке выявляется повышенная концентрация антигенпрезентативных клеток Лангерганса по сравнению с контролем (Рис. 24).

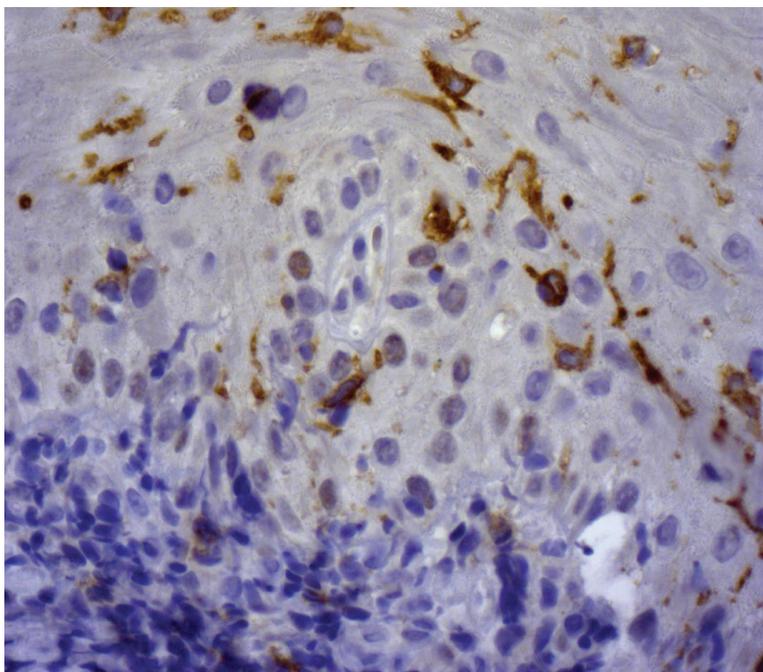


Рис. 24. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к белку CD1a. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

По сравнению с неизменной слизистой оболочкой рта (контроль) отмечается отрицательная реакция к антителам на CD1a (Рис. 25). Таким образом, в слизистой оболочке рта при типичной форме плоского лишая отмечается повышенная по сравнению с контролем концентрация антигенпрезентирующих клеток Лангерганса, которые, по-видимому, являются триггерным механизмом иммунного клеточного ответа на появление экзогенных антигенов в слизистой оболочке рта при плоском лишае.

Вторым важным составляющим элементом иммунологической защиты в слизистой оболочке рта при плоском лишае являются тучные клетки. В наших исследованиях выявление тучных клеток осуществлялось при помощи антител к белку CD25.

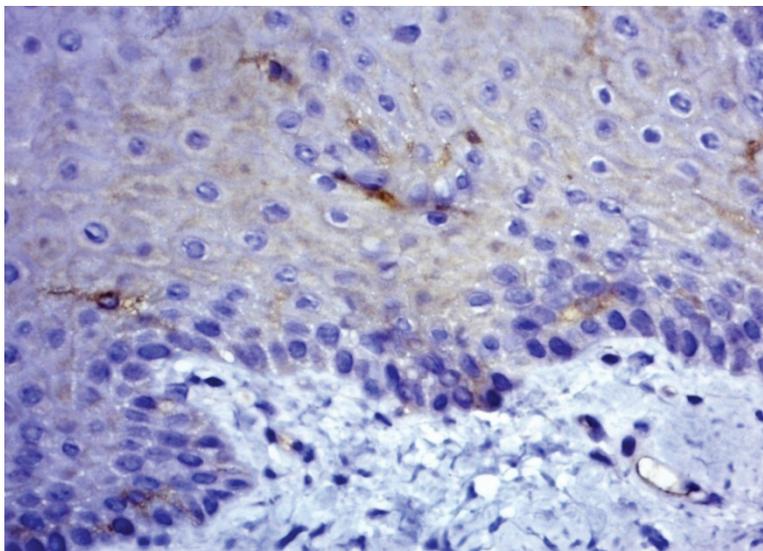


Рис. 25. Неизменная слизистая оболочка щеки. ИГХ реакция с антителами к белку CD1a. Окр. Диаминобензидин (ДАБ)-гематоксилин Майера (x400)

При начальных клинических проявлениях плоского лишая в слизистой оболочке рта (типичная форма) по сравнению с контролем выявляется повышенная концентрация тучных клеток. Тучные клетки в большом количестве также присутствуют и в клеточном инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки (Рис. 26).

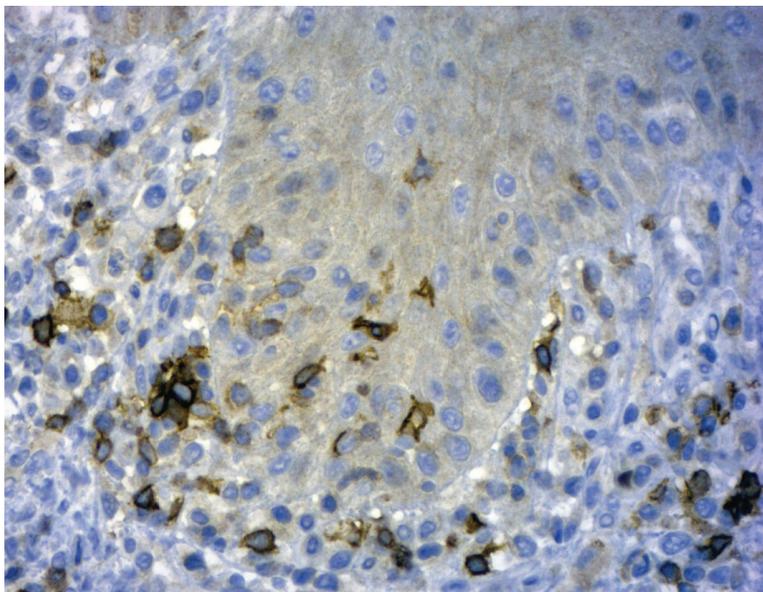


Рис. 26. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к белку CD25. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

Учитывая присутствие большого количества лимфоцитов в эпителии при типичной форме плоского лишая, было проведено ИГХ исследование с антителами, выявляющими Т-лимфоциты хелперы (CD4) и супрессоры (CD8).

Проведенные исследования показали, что при типичной форме плоского лишая, как в эпителиальном слое, так и в клеточном инфильтрате в собственной пластинке слизистой оболочки, отмечается небольшое количество CD4 иммунопозитивных клеток, в то время как основную массу клеточных элементов составляли CD8 – Т-лимфоциты, представляющие Т-супрессоры (Рис 27).

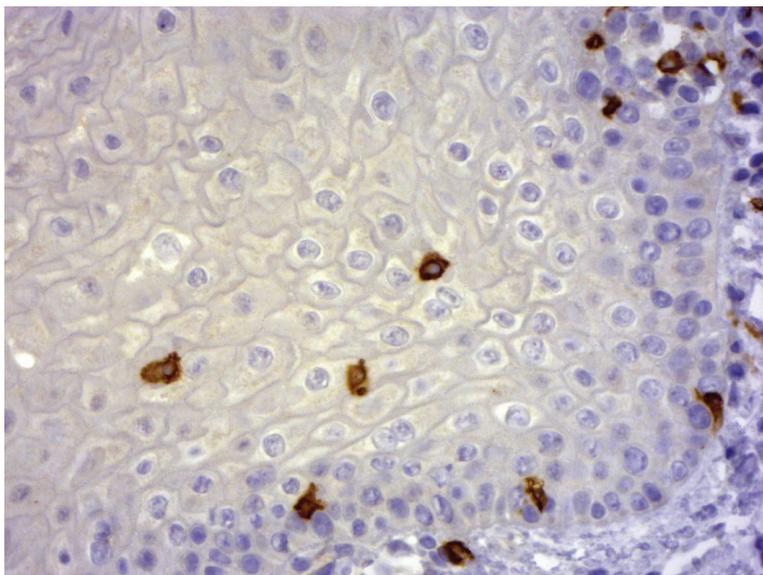


Рис. 27. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к белку CD8. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

Пролиферативная активность клеток Ki-67. Повышение пролиферативной активности клеток является основным звеном патогенеза опухолевого роста. Белок Ki-67 считается универсальным маркером пролиферирующих клеток, т. к. выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G0 [Ара D. et al., 2003; Ataman O.U. et al., 2004; Бабиченко И.И. с соавт., 2008]. В связи с этим были изучены особенности экспрессии белка Ki-67 в неизмененном эпителии и при КПЛ.

При ИГХ исследовании экспрессия белка Ki-67 наблюдалась в ядрах эпителиальных клеток. В неизмененном эпителии СОР все эпителиоциты с окрашенными ядрами располагались в базальном слое (Рис. 28). Количественный анализ показал, что в базальном слое неизмененного эпителия слизистой оболочки рта индекс пролиферативной активности составляет 90 %.

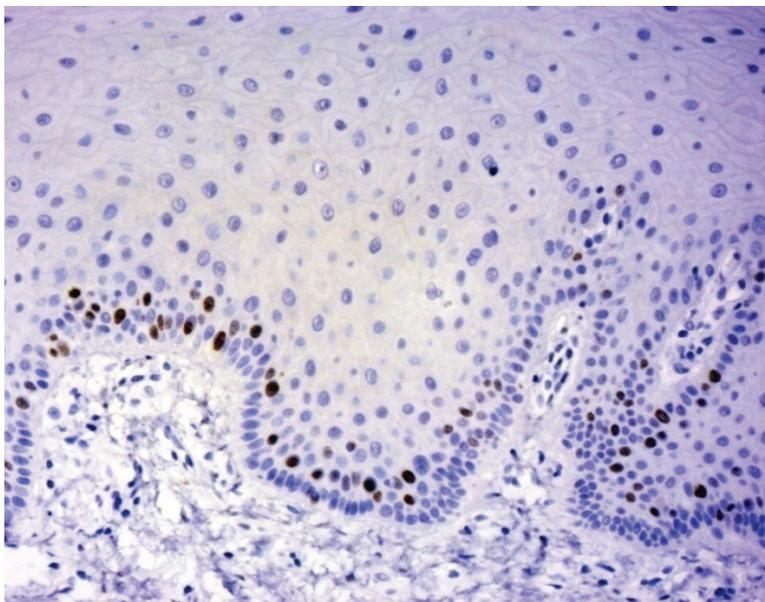


Рис. 28. Неизменная слизистая оболочка щеки. ИГХ реакция с антителами к белку Ki-67. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x200)

При КПЛ количество пролиферирующих клеток базального клеточного слоя значительно уменьшалось и составляло в среднем 23 % (Рис. 29).

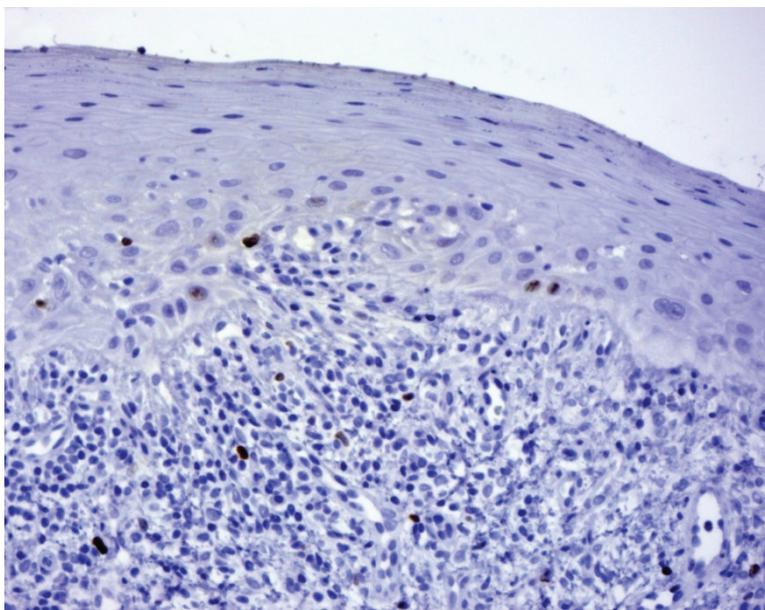


Рис. 29. Красный плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к белку Ki-67. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x200)

Для изучения клеточного звена иммунитета в настоящем ИГХ исследовании проведено изучение распределения TNF- α и P38 при типичной форме КПЛ. Иммунологический клеточный ответ начинается с генерации фактора некроза опухолей (TNF- α) макрофагами, тучными клетками и Т-лимфоцитами [Natah et al., 2000]. TNF- α является основным медиатором воспаления и участвует в иницировании воспалительного процесса, влияя на механизмы эндотелиальной адгезии и оказывая хемотаксические эффекты для лимфоцитов и макрофагов.

В неизмененном плоском эпителии без воспалительного клеточного инфильтрата TNF- α не выявляется (Рис. 30). Исследования TNF- α многослойного плоского эпителия СОР при типичной форме КПЛ выявило слабоположительную ИГХ реакцию в цитоплазме интраэпителиальных лимфоцитов и воспалительном инфильтрате слизистой рта (Рис. 31.), это связано с тем фактом, что TNF- α появляется на ранних этапах воспалительной реакции.

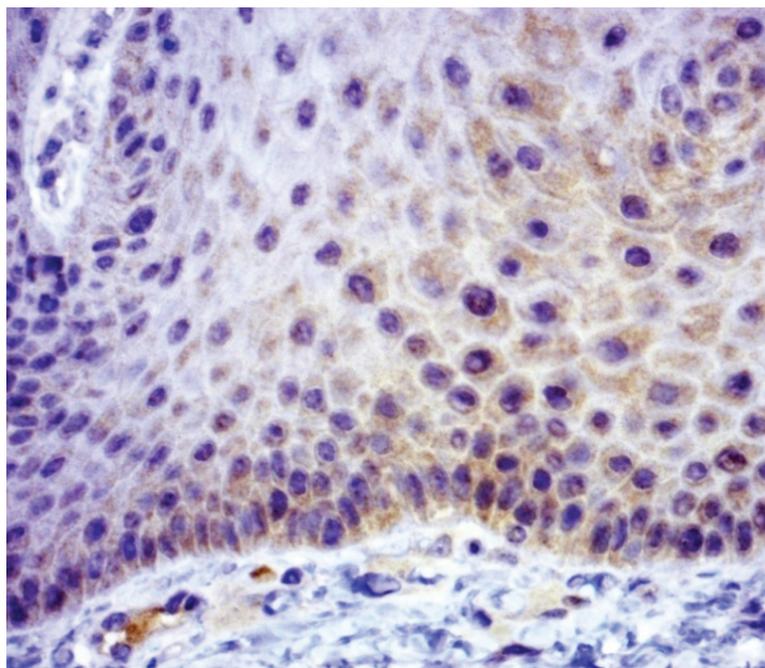


Рис. 30. Неизменная слизистая оболочка щеки. ИГХ реакция с антителами к фактору – TNF- α . Окр. ДАБ-гемадексилан Майера (x400)

Таким образом, при типичной форме плоского лишая появление клеток Лангерганса, тучных клеток, CD4- и CD8-лимфоцитов сопровождается высокой концентрацией в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки цитокина TNF- α .

Типичная форма плоского лишая слизистой оболочки рта отличается от эрозивно-язвенной сохранностью поверхностного эпителиального слоя. Для выявления начальных изменений в поверхностном эпителии мы использовали антитела против белка межклеточных контактов E-кадгерина.

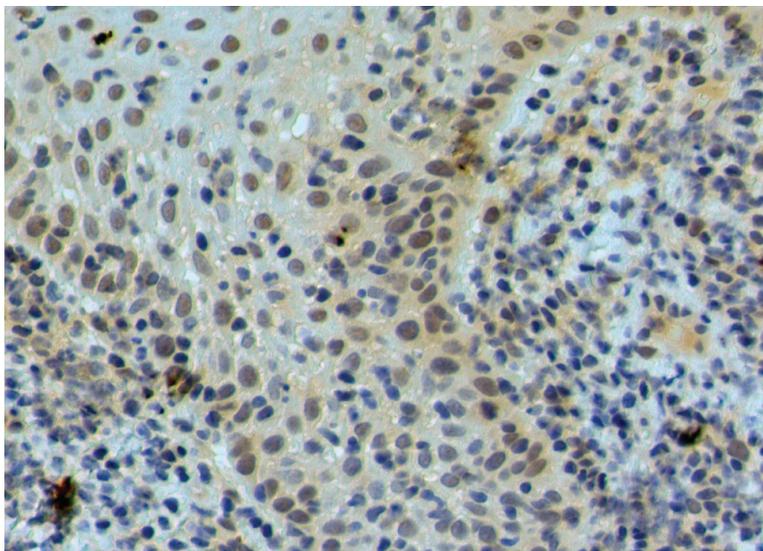


Рис. 31. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к белку TNF- α . Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

При типичной форме КПЛ в базальном слое слизистой оболочки выявляется потеря межклеточных связей. По мере увеличения внутриэпителиального клеточного инфильтрата, начиная с базального слоя, в структуре эпителия появляются неокрашенные пространства, скорее всего соответствующие апоптозу базальных эпителиоцитов и описанных ранее как формирование телец Сивата (Рис. 32).

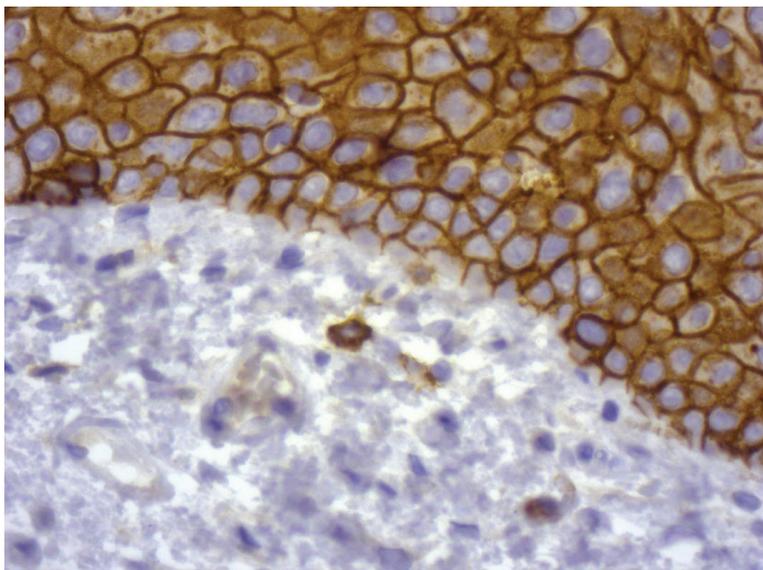


Рис. 32. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к E-кадгерину. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

Потеря межклеточных связей в базальном и шиповидном клеточных слоях слизистой оболочки наблюдается при экссудативно-гиперемической и особенно при эрозивно-язвенной формах КПЛ (Рис. 33).

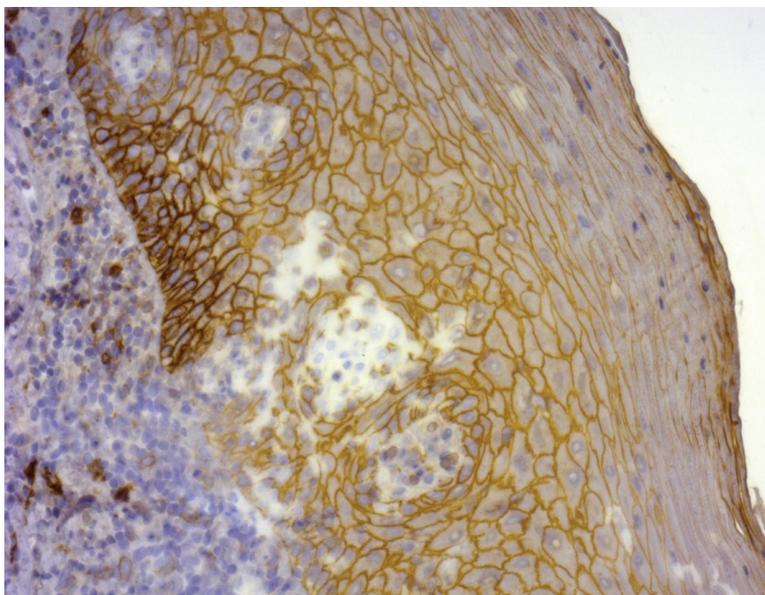


Рис. 33. Плоский лишай, типичная форма. ИГХ реакция с антителами к Е-кадгерину. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x200)

Дальнейшие изменения слизистой оболочки рта при плоском лишае приводят к формированию эрозий и язв при буллезной форме КПЛ (Рис. 34).

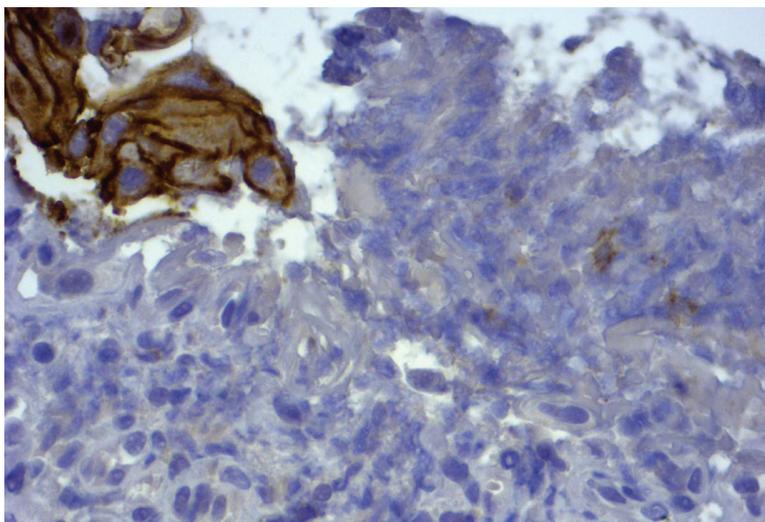


Рис. 34. Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. ИГХ реакция с антителами к Е-кадгерину. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

Изменения слизистой оболочки рта при эрозивно-язвенной и буллезной формах характеризуются разрушением эпителиального слоя и наличием глубокого дефекта слизистой оболочки. На рисунке 35 представлен дефект слизистой оболочки рта, по периферии которого наблюдается некроз и десквамация эпителия. Дно составляет собственная пластинка слизистой оболочки с бесструктурными некротическими массами и фибринозным воспалением на поверхности и развитием грануляционной ткани. В сохранной собственной пластинке слизистой оболочки – плотный воспалительный инфильтрат из лейкоцитов и лимфоцитов; видны многочисленные капилляры, фибробласты и коллагеновая строма.

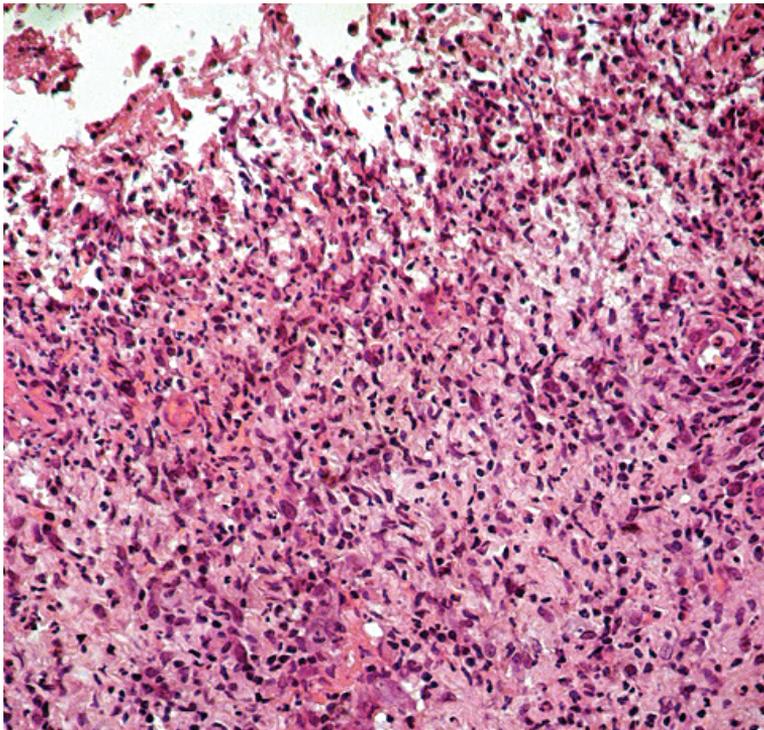


Рис. 35. Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. Окр. Гематоксилин-эозин (x200)

Для выявления механизмов некротических изменений было проведено ИГХ исследование локализации иммуноглобулинов IgG и фрагмента компонента C3d в дне язвенного дефекта.

В области язвенного дефекта вокруг сосудов отмечено интенсивное иммунохимическое окрашивание на IgG и элементы компонента C3d, что свидетельствует об их участии в иммунокомплексном разрушении стенки сосудов и окружающих тканей (Рис. 36, 37).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что в составе экссудата дна язвенного дефекта выявляются иммуноглобулины IgG, способные связываться с компонентом и вызывать иммунокомплексное разрушение стенок сосудов и окружающих тканей.

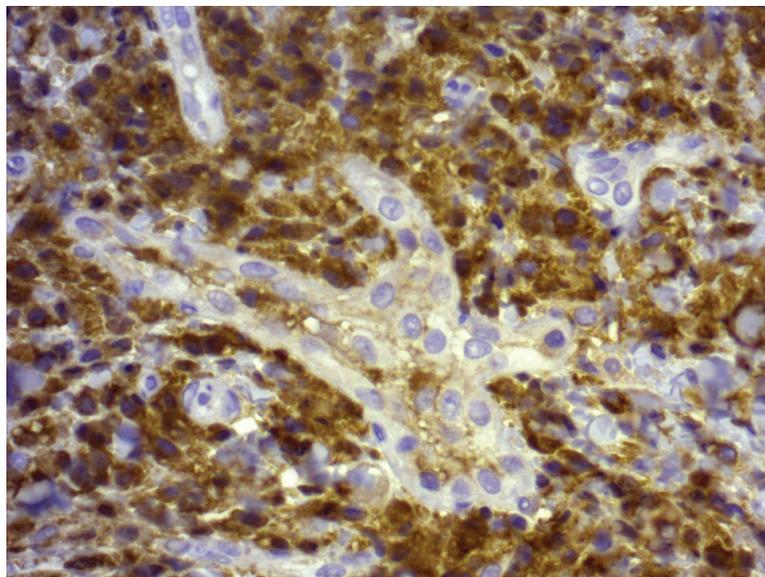


Рис. 36. Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. ИГХ реакция с антителами к IgG. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

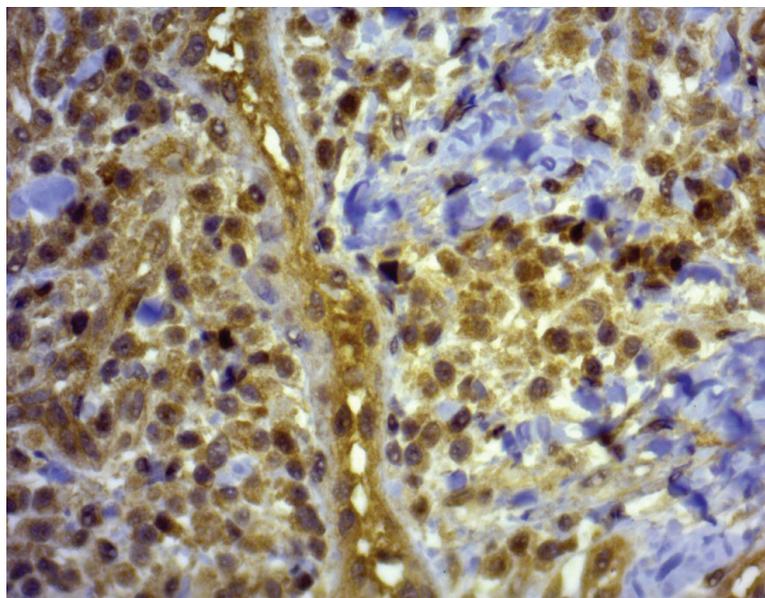


Рис. 37. Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. ИГХ реакция с антителами к элементу комплемента C3d. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x400)

Для изучения компонентов клеточного звена иммунитета в дне язвенного дефекта при эрозивно-язвенной форме плоского лишая в настоящем ИГХ исследовании проведено изучение распределения фактора TNF- α и Т-лимфоцитов CD4 и CD8.

В настоящих исследованиях выявлена положительная ИГХ реакция с антителами к $TNF-\alpha$ в области дна язвенного дефекта, что свидетельствует об участии этого цитокина в формировании язвенного дефекта.

Для выявления типа клеток в лимфоцитарном инфильтрате в области дна язвенного дефекта была проведена ИГХ с антителами к CD4 и CD8 антигенам лимфоцитов (Рис. 38, 39).

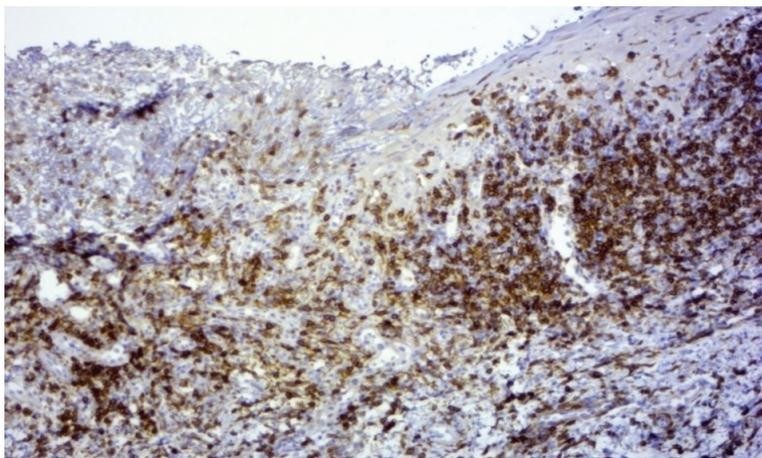


Рис. 38. Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. ИГХ реакция с антителами к CD4. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x100)

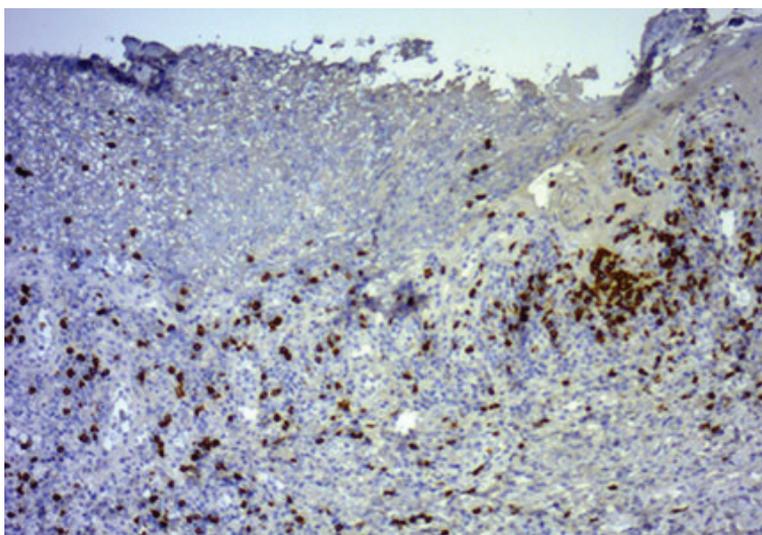


Рис. 39. Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. ИГХ реакция с антителами к CD8. Окр. ДАБ-гематоксилин Майера (x100)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при эрозивно-язвенной форме плоского лишая в зоне дефекта слизистой оболочки выявляется высокая активность иммунокомплексных и Т-клеточных меха-

низмов иммунного воспаления, активность которых, скорее всего, связана с высокой концентрацией в зоне дефекта фактора TNF- α .

Суммируя вышесказанное, в наших исследованиях при типичной форме плоского лишая выявлено снижение пролиферативной активности клеток базального слоя по сравнению с неизмененным эпителием. Это связано с активацией механизмов апоптоза в кератиноцитах базального клеточного слоя под влиянием цитотоксических факторов тучных клеток и T-супрессоров. Скорее всего, именно активацией процесса апоптоза можно объяснить низкий процент малигнизации эпителия при КПЛ.

Таким образом, наши исследования подтверждают гипотезу Sugerman et al. (2002–5.) о том, что в патогенезе КПЛ принимают участие антиген-специфические и антиген-неспецифические механизмы. Неизвестный до настоящего времени антиген, вызывающий развитие плоского лишая, экспрессируется совместно с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности кератиноцитов. Этот процесс модулируется дендритными клетками Лангерганса. Происходит активирование антиген-специфичных CD8⁺ цитотоксических T-лимфоцитов, за счет CD4⁺ T-лимфоцитов и запускается апоптоз кератиноцитов посредством секреции TNF- α . Активирование T-клеток приводит к выделению RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)– хемоаттрактанта для моноцитов и T-клеток фенотипа CD4/CD45RO и других цитокинов, которые активируют ап-регуляцию –CCR1 (рецептора для β -хемокинов млекопитающих класса интегральных мембранных белков) на поверхности тучных клеток и стимулируют миграцию тучных клеток в зону поражения и их дегрануляцию. Выделяется TNF- α , который в свою очередь стимулирует адгезию лимфоцитов к мембранам эндотелия и способствует их выходу из сосудистого русла в ткани, формируя инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки. Тучные клетки в свою очередь стимулируют секрецию RANTES и MMP-9 T-лимфоцитами в области формирования повреждений слизистой при плоском лишае. Активированные T-лимфоциты секретируют хемокины, которые направляют лимфоциты из околососудистой зоны в область повреждения эпителия. Дегранулированные тучные клетки секретируют химазы, которые непосредственно разрушают базальную мембрану плоского эпителия либо посредством активирования секреции MMP-9 T-лимфоцитами. Разрушение базальной мембраны приводит к инфильтрации лимфоцитов в плоский эпителий, вызывая апоптоз базальных кератиноцитов.

Таким образом, в патогенезе плоского лишая принимают участие специфические и неспецифические иммунные механизмы, основанные на формировании порочного круга: активирование T-лимфоцитов – активирование тучных клеток, которое в свою очередь приводит к миграции новых T-лимфоцитов, разрушению базальных эпителиоцитов и активированию тучных клеток. Разорвать подобный механизм очень сложно, так как блокирование его противовоспалительными средствами и стероидными гормонами может привести к распространению бактериальной и вирусной инфекции. В свою очередь использование эффекта разрушения иммунокомпетентных клеток свободнорадикальным механизмом при помощи фотодинамической терапии может помочь разорвать этот порочный круг при развитии плоского лишая, за счет прекращения выработки хемокинов и в частности TNF- α .

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КПЛ

Сложность патогенеза красного плоского лишая диктует необходимость проведения комплексной терапии, основанной на результатах клинико-лабораторных исследований.

В настоящее время существует много методов лечения КПЛ, но ни один из них не является эффективным.

При выборе того или другого метода лечения необходимо учитывать основные патогенетические механизмы развития КПЛ, особенности его клинических проявлений, наличие сопутствующих и перенесенных заболеваний.

Для этого необходимо провести тщательный сбор анамнеза, выявить роль провоцирующих факторов, обратить внимание на предшествующее лечение и переносимость лекарственных средств.

В первую очередь больным, страдающим КПЛ, проводится санация полости рта, устраняются очаги одонтогенной инфекции, при необходимости проводится протезирование и пришлифовывание острых краев зубов и протезов, замена амальгамовых пломб и др.

Необходимо исключение из рациона питания пищевых продуктов, вызывающих раздражение слизистых оболочек и обострение болезни: алкогольные напитки, консервированные продукты, шоколад, мед, цитрусовые, которые могут быть причиной не только возникновения заболевания, но и обострения.

Большое значение имеет устранение бытовых и профессиональных вредностей, особенно химической природы.

Выбор лечебных средств и методов основывается на необходимости оказать влияние на разные звенья патогенеза заболевания.

У больных с выраженными функциональными нарушениями нервной системы терапевтический эффект могут оказывать нейротропные средства: аминазин, седуксен, реланиум, а также иглотерапия и др. [Аллик Е.В., 2001].

Терапевтический эффект от применения нейротропных средств весьма умеренный, но при сочетании с другими лечебными мероприятиями они могут улучшить состояние больного, уменьшая невротические реакции, усиливая торможение ЦНС и замедляя процессы возбуждения.

В комплексное лечение КПЛ включаются противоаллергические средства (тавегил, супрастин, фенкорол, диазолин, кларитин и др.), терапевтический эффект которых связан с противовоспалительным действием, основанном на задержке высвобождения медиаторов воспаления (брадикинин, интерлейкины, гистамин). Некоторые из них оказывают также седативное действие, тормозят проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях.

Применение серосодержащих соединений (натрийтиосульфата, унитиола) является эффективным и оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и гипосенсибилизирующее действие при лечении экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм КПЛ. Натрийтиосульфат вводится внутривенно по 5–10 мл 30%-ного раствора в количестве 5 инъекций.

С.И. Довжанский и соавт. (1992) с успехом применяли интраназальный интал-электрофорез (1–2 капсулы, содержащие 20–40 мг кромолин-натрия). При гальванизации электрод вводили в общеносовой ход. Чаще этот метод применяли при эрозивно-язвенной форме.

При лечении эрозивно-язвенной и буллезной форм КПЛ широко используются антималярийные препараты. Они обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, влияют на метаболизм иммунокомпетентных клеток [Базыка Д.А., 1983; Королев Ю.Ф. и др., 1985; Алиев М.М., 1986]. Хингамин (делагил) назначают по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 дней, а затем по 0,25 г 1 раз в день не более 10 дней. А.Л. Машкиллейсон (1984) рекомендует инъекции делагила под эрозии при эрозивной форме КПЛ по 1–1,5 мл 5%-ного раствора; инъекции повторяют каждые 3–4 дня, на курс 10–12 инъекций. Также делагил назначается по 0,25 г (после обеда и ужина) в течение 10 дней, а затем по 0,25 г 1 раз в день не более 10 дней. Побочные явления (по Л.А. Штейнлухта, 1978) встречаются у 10 % больных при лечении делагилом и значительно реже – при применении пресоцила.

Кортикостероидные препараты при лечении КПЛ применяются в виде мазей, растворов для инъекций и полосканий, а также в виде таблеток (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолон, пресацил и др.) [Шумский А.В., Трунина Л.П., 2004; Lu S.Y., Chen W.J., End H.L., 1995].

Эти препараты обладают противовоспалительным, иммунодепрессивным, десенсибилизирующим и антиаллергическим действием и применяются при лечении тяжелых форм КПЛ (эрозивно-язвенной, буллезной) [Рыбаков А.И., Челидзе А.Н., 1984; Скляр В.Е. и др., 1989; Gombos F. et al., 1992; Albers S., 1993]. Наиболее часто из кортикостероидных препаратов для лечения больных КПЛ применяют преднизолон, преднизон, дексаметазон и триамцинолон внутрь или внутримышечно (Laskaris G, под ред. проф. Рабиновича И.М., 2006). При применении кортикостероидов возможны побочные явления: развитие синдрома Иценко – Кушинга, повышение артериального давления, гипергликемия, повышенное выделение кальция, замедление процессов регенерации, поражение желудочно-кишечного тракта, понижение сопротивляемости к инфекциям, все это ведет к ограничению применения данной группы лекарств и поиску новых методов лечения КПЛ.

Витамиотерапия больным с плоским лишаем показана в связи с существенными нарушениями метаболизма. S. Gunther (1973) отметил лечебный эффект витамина А и ретинойной кислоты. В дальнейшем ряд авторов применяли витамин А в комплексе с витамином Е как местно (в виде аппликаций на очаги поражения при экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах), так и внутрь [Машкиллейсон А.Л., 1984; Чиликин В.Н., 1988; Eisen D., 1993; Vuajeeb W. et al., 1997]. Витамин А способствует нормализации синтеза ДНК и РНК. Сочетание витаминов А и Е с циклосерином при эрозивно-язвенной форме предупреждает процессы озлокачествления [Lopez-Lopez J., 1995; Epstein J., 1996]. Среди побочных явлений при применении ретиноидов следует отметить увеличение уровня липидов, нарушение функций печени, головные боли, кожные высыпания. Кроме ретиноидов в последние годы применяются синтезированные аналоги витамина А – каротиноиды. Комплекс каротиноидов, включающий β-каротин

и кантоксантин, входят в состав препарата феноро (Швейцария), препарат часто применяется при лечении фотодерматозов [С.И. Довжанский, 1992]. А.Л. Машкиллейсон, Е.А. Абрамова с соавт. (1986) с успехом применили препарат в терапии больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ.

Витамин Е – β-токоферола ацетат является природным противooksидительным средством. Участвует в биосинтезе белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других процессах клеточного метаболизма. Применение препарата в комплексной терапии больных КПЛ патогенетически целесообразно, так как у них нарушены процессы клеточной пролиферации в результате дистрофических изменений кератиноцитов. Назначают витамин Е по 400 МЕ 1 раз в сутки в течение 21 дня.

Больным, страдающим КПЛ, также назначаются в комплексное лечение витамины группы В. Тиамин (витамин В1) назначается по 1 мл внутримышечно в течение 10–12 дней, витамин В6 по 1 мл внутримышечно 10–12 дней, чередуя с витамином В1. Под влиянием этих препаратов нормализуется психоэмоциональное состояние, так как они оказывают влияние на обмен веществ и нервно-рефлекторную реакцию.

Рибофлавин (витамин В2) участвует в регуляции окислительно-восстановительных реакций в организме. Применяется при лечении эрозивно-язвенной формы КПЛ, а также при присоединении вторичной кандидозной инфекции по 1 порошку 2 раза в день в течение 1 месяца.

При длительном хроническом течении КПЛ в комплексное лечение включают цианкобаламин (витамин В12), который обладает высокой биологической активностью, участвует в синтезе нуклеиновых кислот, кроветворении и оказывает благоприятное действие на функции печени и нервной системы.

Основываясь на данных о нарушении реактивности организма при КПЛ, в комплексной терапии применялись препараты, повышающие активность неспецифических факторов резистентности, такие как продигозан, гистоглобулин [Лукиных И.М., 1993; Rapim M., 1994; Hildebrand A. et al., 1995].

Клиническое течение КПЛ довольно часто протекает на фоне нарушения микробиологического баланса полости рта. В связи с этим ряд авторов [Vincent, 1990; Muzuka 1995; Рабинович И.М. с соавт., 1997] использовали в комплексной терапии больных КПЛ нистатин, леворин, бура в глицерине, а также кетоконазол по 200 мг в день на протяжении 14 дней, местно применяли нистатин и клотримазол в виде аппликаций.

В настоящее время с успехом используются различные бактериальные препараты для нормализации микрофлоры у больных КПЛ. Так, в частности, Шабанская М.А. (1994) применяла препарат ацилакт по 2 дозы 5 раз в день в течение 14 дней. В результате использования ацилакта наблюдалось снижение частоты и количественного уровня выделения золотистого стафилококка, кишечной палочки и *Candida albica*.

В литературе имеются данные о благоприятном эффекте, полученном при лечении КПЛ антибиотиками, особенно эрозивно-язвенной формы, а также гризеофульвином, который активно ингибирует рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, аккумулируясь в пораженных тканях [Максимовская А.Н., и др., 2000; Eisen D., 1993; Harpenaw L. et al., 1995]. Пациентам,

страдающим КПЛ, при обнаружении грибов рода *Candida* назначали (длительно) препараты дифлюкан, низорал [Рабинович И.М. и др., 1997], нормализующие микробиоценоз полости рта.

Учитывая, что КПЛ можно рассматривать как заболевание с нарушением иммунного статуса, применяются средства, направленные на регуляцию клеточного и гуморального иммунитета.

Левамизол (декарис), известный как противоглистный препарат, нашел применение в качестве иммуномодулирующего средства. Иммунофармакологическое действие левамизола проявляется в активации Т-клеток, влиянии на созревание Т-лимфоцитов и гранулоцитов. По механизму действия левамизол сходен с тимусными гормонами. Он применялся при эрозивно-язвенной и буллезной форме КПЛ [Allen C. et al., 1978]. Левамизол назначается по 150 мг внутрь 1 раз в день в течение 3 дней в неделю. Длительность лечения 2–3 недели. Тактивин вводят подкожно по 1 мл ежедневно в течение 7–10 дней.

Широкое применение получила лазеротерапия. А.А. Прохончуковым и соавт. (2000) разработаны параметры лазерной терапии для снятия воспаления слизистой оболочки рта (при экссудативно-гиперемической, эрозивно-язвенной формах ПЛ). Под влиянием лазеротерапии отмечается уменьшение болей, воспалительных явлений, сокращаются сроки эпителизации эрозий [Максимовская Л.Н. и др., 2000; Chou M., 1989].

Е.В. Володина и соавт. (1997) использовали при лечении КПЛ, в дополнение к обычно применяемым средствам, иммуномодуляторы – тималин или левамизол – в виде полосканий горла, а также аппликации рыбьего жира, обогащенного полиненасыщенными жирными кислотами. У больных эрозивно-язвенной формой КПЛ местное применение аппликаций рыбьего жира и полосканий настойкой лапчатки прямостоячей способствовало более быстрому купированию процесса. По утверждению авторов, такое лечение позволяет достичь у большинства больных сокращения срока обострения процесса.

В практике лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ широкое применение нашли препараты, обладающие способностью ускорять процессы заживления, такие как метилурациловая мазь, картолин, тигозан [Машкил-лейсон А.Л. и др., 1984].

Учитывая, что при эрозивно-язвенной форме КПЛ происходит нарушение микроциркуляции, поражение сосудистой стенки с развитием воспалительной инфильтрации, отека и отложением фибрина, местно применялась мазь – солкосерил [Барабаш А.Г. и др., 1995]. Препарат представляет собой химически и биологически стандартизованный, депротеинизированный, апирогенный гемидиализат крови здоровых молочных телят. Он содержит широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ, таких как гликолипиды, нуклеотиды, аминокислоты, эссенциальные микронутриенты и электролиты. Авторами отмечены также положительные результаты при применении солкосерил-дентальной адгезивной пасты, которая представляет собой комбинацию активных ингредиентов солкосерила и алифатического поверхностного анальгетика – полидоканола. Оба препарата способны ускорять процессы заживления ран путем стимуляции синтеза АТФ, улучшения транспорта глюкозы и т. д.

5.1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ КПЛ

Как правило, при острых и хронических аутоиммунных процессах применяются стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Они быстро снижают интенсивность воспалительной реакции и, соответственно, в ряде случаев дают хороший клинический эффект. Но эти средства не воздействуют на причины заболевания, и через какой-то промежуток времени, как правило, наблюдается его рецидив. Это положение хорошо показано на модели рассеянного склероза – заболевания, которое так же, как и КПЛ, можно отнести к Th1-опосредованным аутоиммунным процессам [Гусев Е.И. и др., 1997].

Так как в развитии Th1-опосредованных заболеваний главная роль принадлежит провоспалительным цитокинам типа ФНО- α и γ -интерферона, то одним из этиопатогенетических методов лечения таких заболеваний должно быть, вероятно, применение препаратов, которые бы селективно подавляли их продукцию и исправляли баланс субпопуляций Т-хелперов в сторону Th2-клеток. При таком подходе можно предусмотреть несколько направлений в иммунотерапии аутоиммунных заболеваний, опосредованных Th1-клетками.

- подавление синтеза провоспалительных цитокинов с помощью противовоспалительных цитокинов типа ИЛ-10, ТФР-Р и других;
- ингибирование активности провоспалительных цитокинов с помощью моноклональных антител против ФНО- α и γ -интерферона;
- применение лекарственных препаратов, подавляющих и стимулирующих функциональную активность Th1- и Th2-клеток соответственно.

В настоящее время каждый из указанных подходов изучается на моделях аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных и в клинике.

Так, при лечении ИЛ-10 больных псориазом наблюдался хороший клинический эффект, подтвержденный иммуногистологическим исследованием [Asadullah K. et al., 1999]. Эффективным ингибитором γ -интерферона и ФНО- α оказался β -интерферон, что обусловило его эффективное применение у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом и у больных с рассеянным склерозом [Becher V. et al., 1999]. В эксперименте подавление синтеза ФНО- α и γ -интерферона наблюдалось при применении растворимого рецептора ФНО- α . При введении этого препарата происходило понижение активности Th1- и повышение активности Th2-клеток [Becher V. et al., 1999], что делает его перспективным для лечения Th1-опосредованных аутоиммунных процессов [Долгих В.Т., 2000].

При введении мышам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) антител против фактора, индуцирующего синтез γ -интерферона, наблюдалось существенное подавление продукции γ -интерферона и ФНО- α Т-лимфоцитами и повышение продукции ИЛ-4, что также можно рассматривать как изменение баланса Т-хелперов в сторону Th2-клеток [Wildbaum G. et al., 1998].

В настоящее время в руках исследователей имеется ряд иммуномодулирующих препаратов, обладающих способностью ингибировать синтез провоспалительных и стимулировать продукцию противовоспалительных

цитокинов. Так, при лечении больных псориазом производным фумаровой кислоты – диметилфумаратом – происходило подавление синтеза γ -интерферона и стимуляция синтеза ИЛ-10 [Ockenfels H. et al., 1998]. Лечебный эффект при псориазе некоторых производных витамина Д также связан с подавлением продукции γ -интерферона [Inoue M. et al., 1998].

Перспективными в лечении Th1-опосредованных заболеваний являются недавно разработанные за рубежом такие препараты, как копаксон – синтетический полипептидный кополимер, и линомид – квинолин-3-карбоксамид [Zuh J., et al., 1998]. При рассеянном склерозе и ЭАЭ эти препараты дали хороший клинический эффект, сопровождавшийся подавлением продукции провоспалительных и стимуляцией синтеза противовоспалительных цитокинов. Из отечественных иммуномодуляторов наиболее перспективными в лечении Th1-опосредованных заболеваний являются полиоксидоний, имунофан, ликопид. Последний с успехом применялся при лечении псориаза [Арион В.Я., 1990; Короткий Н.Г., Шарова Н.М., 1994], что, вероятно, связано с его способностью, в соответствующих дозировках, подавлять продукцию провоспалительных цитокинов [Иванов В.Т. и др., 1996].

Учитывая, что КПЛ является Th1-опосредованным заболеванием, вероятно, целесообразно и обоснованно применение при иммунотерапии этого заболевания тех же подходов и тех же иммуномодуляторов, которые показали хороший клинический и иммунологический эффект при других Th1-опосредованных аутоиммунных процессах. В частности, разработка и применение препаратов, селективно подавляющих и селективно стимулирующих продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, является одним из перспективных направлений в иммунотерапии и иммунопрофилактике КПЛ.

Однако все эти препараты необходимо применять в комплексном лечении КПЛ.

Таким образом, красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта является довольно часто встречающимся заболеванием. В значительном числе случаев это заболевание протекает тяжело и плохо поддается лечению. Его клинические и морфологические нарушения в основном известны. При других локализациях КПЛ охарактеризована роль многих иммунологических механизмов (однако это не относится к КПЛ слизистой полости рта), но полученные данные разноречивы и недостаточно систематизированы. Что касается лечения, то разные авторы применяют различные методы, при этом иммунологические методы в первую очередь, современные препараты для лечения КПЛ применялись недостаточно. Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

5.2. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КПЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Как видно из описанных выше результатов исследований, при комплексной оценке «защитных» систем больных КПЛ выявлены множественные изменения, являющиеся, по-видимому, следствием острого воспалительного процесса аутоиммунной природы: сдвиг соотношения регуляторных субпопуляций

Т-лимфоцитов в сторону преобладания активности хелперов 1-го порядка, поликлональная активация В-системы иммунитета, усиление образования фагоцитами активных форм кислорода и др. Эти изменения можно отнести к разряду патогенетических и они, вероятно, являются одной из главных причин развития аутоиммунного воспаления слизистой оболочки при КПЛ.

Все вышесказанное дало возможность применить для лечения КПЛ новый отечественный иммуномодулятор – ликолипид. Действующим началом ликолипида является N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-лаланил-D-изоглутамин, представляющий собой фрагмент клеточной стенки бактерий. Препарат обладает иммуномодулирующими свойствами, увеличивая активность фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), Т- и В-лимфоцитов. При этом возрастает бактерицидная и цитотоксическая активность фагоцитов, стимулируется синтез специфических антител и цитокинов (интерлейкинов, интерферонов и др.). Применение ликолипида в комплексной терапии позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии.

Полиоксидоний – синтетический сополимер N-окси 1,4-этиленпиперазина и (N – карбоксиэтил) – 1,4-этиленпиперазил бромид, представляет собой лиофилизированную пористую массу с желтоватым оттенком, хорошо растворимую в воде.

Препарат обладает иммуномодулирующим и дезинтоксикационным действием, активно воздействуя на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры.

Для внутримышечных инъекций содержимое флакона (0,006 г) растворяют в 2,0 мл воды для инъекций. Для внутривенных инъекций содержимое флакона (0,006 г) растворяют в 2–3 мл изотонического раствора хлорида натрия, затем разводят в 200–400 мл раствора гемодеза или реополиглюкина. Вводят внутривенно медленно (капельно).

Больным препарат Ликолипид назначался в таблетках по 10 мг 2 раза в день внутрь за 30–40 минут до еды в течение 10–14 дней.

Полиоксидоний – внутрикапельно по 0,006 г в 200–400 мл раствора гемодеза или реополиглюкина первые 3–4 и последующие 5 инъекций через день внутримышечно.

Эффективность лечения больных КПЛ с помощью иммуномодулятора – ликолипида и полиоксидония – оценивали по длительности ремиссии, количеству рецидивов, изменениям клинических картин в течение года.

Наблюдение за клиническим состоянием больных вели в течение 2 лет.

Эффективность лечения больных КПЛ с помощью иммуномодулятора – ликолипида и полиоксидония – оценивали по длительности ремиссии, количеству рецидивов, изменениям клинической картины в течение года.

Было установлено, что срок ремиссий удлинялся, соответственно, количество рецидивов в течение года уменьшалось до 2–3 раз в год при буллезной форме и до 1–2 раз при эрозивно-язвенной форме.

Субъективно больные с эрозивно-язвенной формой отмечали уменьшение болей во рту, появлялась возможность употребления в пищу кислого и соленого (что раньше было невозможно из-за резких болей). Объективно отмечалось уменьшение площади поражения, а именно: существенно

сокращались размеры эрозий, исчезала гиперемия и отечность слизистой оболочки, папулезный рисунок приобретал серовато-бледный цвет. В пятнадцати случаях эрозии полностью эпителизировались, слизистая оболочка рта становилась бледно-розового цвета с группирующимися папулами, образуя нежную сеточку Уикхема, что говорило о переходе в более легкую форму – экссудативно-гиперемическую.

Учитывая, что буллезная форма является наиболее тяжелой, отсутствие пузырей на протяжении 5–6 месяцев считалось позитивным изменением в течении заболевания. Поверхность эрозий очищалась от налета, начиналась их эпителизация. Гиперемия и экссудация исчезали, и на слизистой оболочке рта оставались мелкие эрозии, чередующиеся с папулезным рисунком. В пяти случаях новые пузыри не возникали в течение трех месяцев, а старые полностью исчезали, что свидетельствовало о положительном результате лечения.

Результаты лечения больных плоским лишаем с использованием ликопида*

Клиническая характеристика	Клинические формы КПЛ		
	гиперкератотическая	эрозивно-язвенная	буллезная
Сроки ремиссии (месяцы)	7 1,9 ÷ 12,1	7,5 4,8 ÷ 10,2	5,5 2,0 ÷ 9,0
Эпителизация эрозий (дни)	–	9 5,7 ÷ 12,3	15 5,5 ÷ 24,5
Уменьшение площади папулезных высыпаний (проценты)	40,0 10,0 ÷ 75,1	18,2 6,5 ÷ 34,1	8,3 0 ÷ 32,8
Уменьшение или полное исчезновение болей во рту и дискомфорта (проценты)	60 24,9 ÷ 90,1	63,6 45,5 ÷ 79,9	41,7 14,1 ÷ 72,6

* Представлены средние величины и их 95%-ные доверительные интервалы.

Клиническая картина при гиперкератотической форме КПЛ имела положительную динамику более чем у половины пациентов (у 6 человек из 10), характеризовалась уменьшением протяженности поражения (в основном на языке и в ретромолярной области). Папулы становились плоскими и практически не возвышались над поверхностью слизистой оболочки. Субъективно больные отмечали отсутствие жжения и болей во рту, наличие более «свободной» слизистой (отсутствовало чувство стянутости слизистой).

Таким образом, с помощью проведенного лечения больных КПЛ слизистой оболочки рта с использованием ликопида удалось достигнуть хороших клинических результатов – более существенных, чем в контрольной группе.

Получив четкую положительную динамику течения КПЛ при назначении иммуномодулятора – ликопида и полиоксидония, – мы сочли целесообразным и обоснованным рекомендовать применение следующих схем в комплексной терапии КПЛ (схемы были подобраны в процессе лечения больных основной группы).

Типичная форма: санация полости рта, комплекс витаминов А и Е в течение 20–30 дней, применение легких транквилизаторов, местно – аппликации витаминов А или β-каротина, назначение ликопида по 1 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Экссудативно-гиперемическая форма: санация полости рта, местно – полоскание или ротовые ванночки 5%-ным раствором аминокaproновой кислоты или 1%-ным раствором димедрола. Рекомендуется использовать полупроводниковый лазерный аппарат нового поколения «Оптодан» с автоматизированным управлением, являющийся светолечебным прибором широкого диапазона, генерирующим лазерный свет в инфракрасном диапазоне с длиной волны 0,85–0,95 мкм, мощностью до 4 Вт, в импульсном режиме с частотой 0,1–3 кГц, работающий в противовоспалительном и регенерирующем режимах. Общее лечение включает в себя применение витаминов группы В, А и Е, при необходимости – седативных препаратов. При данной форме КПЛ ликопид рекомендуется применять по 1 мг 3 раза в день в течение 14 дней.

Эрозивно-язвенная форма: обязательная санация полости рта. Основным при данной патологии является общее лечение, включающее в себя дезинтоксикационную терапию, витаминотерапию, применение трихопола по 1 таблетке 2 раза в день, иммуномодулятора ликопида по 10 мг 2 раза в день в течение 14–20 дней; полиоксидоний – по 0,006 г внутримышечно каждый день – 5 инъекций, последующие 5 инъекций через день. Местно рекомендуется применять кератопластические средства (5%-ная метилурациловая мазь, солкосерилдентальная адгезивная мазь), также использовать лазерный аппарат «Оптодан» в течение 14–16 дней.

Буллезная форма: санация полости рта, дезинтоксикационная терапия, седативная терапия, курс витаминотерапии. Ликопид рекомендуется назначать по 10 мг 3 раза в день в течение 20 дней. Полиоксидоний – внутрикапельно в течение 3 дней, последующие 5–7 инъекций внутримышечно. Местно: противовоспалительная терапия, кератопластическая терапия, магнитолазерная терапия аппаратом «Оптодан» во 2-м режиме до 14–16 дней.

Гиперкератотическая форма: тщательная санация полости рта, общее лечение – витаминотерапия (комплекс витаминов А и Е) до 30–40 дней, рекомендации по ограничению или полному отказу от курения, магнитолазерная терапия, а при отсутствии эффекта лазерная абляция. Ликопид рекомендуется назначать по 10 мг 1 раз в день в течение 14–20 дней. Местное лечение: аппликации кератопластическими мазями (солкосерилловая, 5%-ная метилурациловая, комбинированная мазь, с состав которой входит кароталин, витамин Е или А, фторокорт, 5%-ная метилурациловая мазь и любая противовирусная мазь).

На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению микробиоценоза полости рта, в том числе и при различных заболеваниях, в том числе сахарном диабете. Нами выявлены различные нарушения микробиологического статуса, проявляющиеся от дисбиотического сдвига до 2–3-й степени тяжести дисбактериоза. В связи с этим в комплексном лечении КПЛ были рекомендованы различные схемы применения эу- и пробиотиков. Наиболее эффективными препаратами, нормализующими микробиологический статус, являлись препараты, восстанавливающие флору, – бифидо- и лактобактерин. К ним, в частности, относятся такие препараты, как: бифидумбактерин, бифилиз, линекс, нормофлорин. Отдельным направлением с точки зрения восстановления микробиоценоза полости рта являлось использование различных специфических и комбинированных бактериофагов. Нами получены положительные результаты при применении данных препаратов.

Учитывая взаимосвязь проявления КПЛ слизистой оболочки рта с общесоматическими патологиями, все пациенты нуждаются в консультации врачей-интернистов.

Анализируя данные литературы и наши собственные исследования, мы разработали определенный алгоритм комплексного лечения КПЛ, основанный на принципах фармакологического действия.

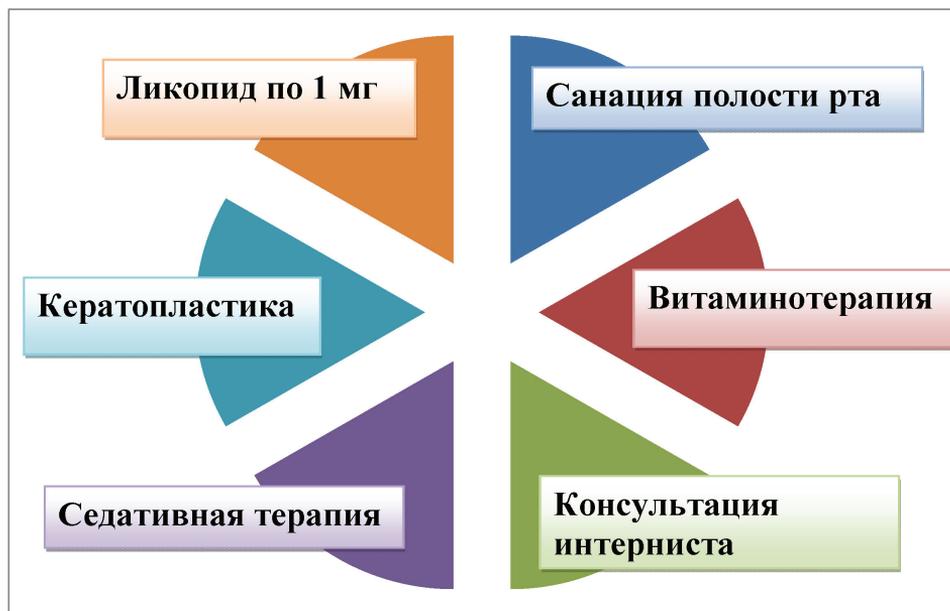


Рис. 1. Схема лечения типичной формы плоского лишая



Рис. 2. Схема лечения экссудативно-гиперемической формы плоского лишая



Рис. 3. Схема лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая



Рис. 4. Схема лечения буллезной формы плоского лишая

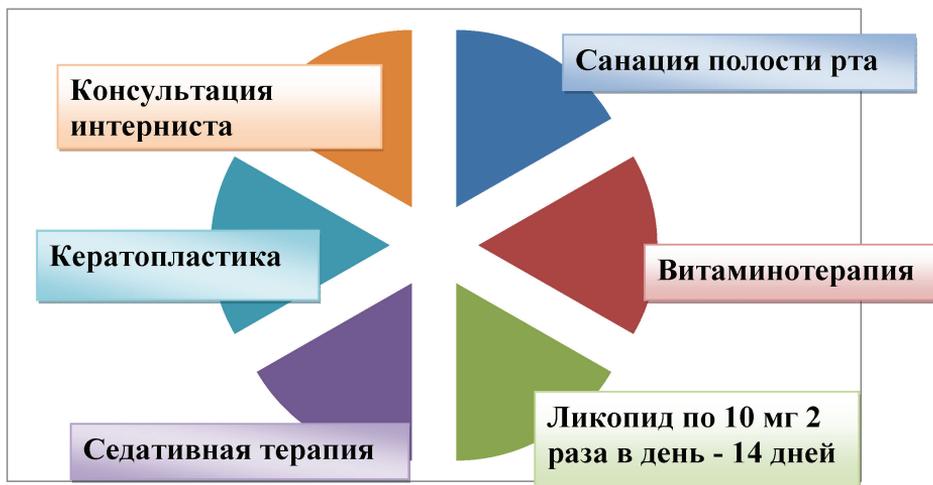


Рис. 5. Схема лечения гиперкератотической формы плоского лишая

5.3. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КПЛ

На сегодняшний день одним из современных методов лечения наряду с вышеуказанными методами является фотодинамическая терапия (ФДТ).

В конце 19 века кислородозависимую фотодинамическую реакцию открыли в Мюнхенском университете. В основе ФДТ лежит химическая реакция, развивающаяся в биологических тканях после накопления в них фотосенсибилизатора (ФС) и воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения данного фотосенсибилизатора.

В результате реакции образуются свободные радикалы – активные окислители биологических структур, а также синглетный кислород (свободный кислород), будучи сильным окислителем биологических молекул, он более токсичен для патологических клеток, чем просто свободные радикалы.

Ключевая роль при ФДТ принадлежит способности фотосенсибилизатора локализоваться преимущественно в клетке-мишени, что приводит к ее повреждению при активации фотосенсибилизатора светом и сводит к минимуму сопутствующее поражение окружающих тканей.

Доказано, что метод в равной степени губителен для бактерий, простейших, грибов и вирусов. Развитие микробной устойчивости к ФДТ практически исключено, эффективность не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, поскольку повреждающее действие фотохимического процесса обусловлено свободнорадикальными реакциями. Бактерицидное действие носит локальный характер и лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей при сохранении нормальной микрофлоры в зонах, не подлежащих воздействию.

Фотодинамическая терапия широко применяется во многих областях медицины: онкологии, отоларингологии, гинекологии, дерматологии, гематологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гнойной хирургии, офтальмологии и др. Имеются данные о высокой эффективности применения фотодинамической терапии в лечении инфекционных и воспалительных заболеваний.

В нашей работе мы использовали фотодинамическую терапию для лечения тяжелых форм КПЛ. В качестве фотосенсибилизатора был выбран отечественный фотосенсибилизатор – «Фотодитазин» второго поколения (разработанный в России в 1998 году). Его основой является производное хлорина Е6 (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012). Возбуждение фотодитазина происходит при длине волны 661 нм, что позволяет добиваться большей глубины воздействия по сравнению с препаратами более ранних поколений (Рис. 6).



Рис. 6. Фотодитазин-гель

В качестве источника лазерного излучения был применен полупроводниковый лазерный аппарат «Латус 0.4» с длиной волны 661–668 нм, выходной оптической мощностью 0.4 Вт (регистрационное удостоверение № ФС 022а2006/3307–06 от 16.05.2006) (Рис. 7).



Рис. 7. Аппарат «Латус 0.4»

С целью оптимизации режимов фотодинамического воздействия использовалась флуоресцентная спектрофотометрия. Данный метод позволил отслеживать кинетику накопления и разрушения фотосенсибилизатора в патологическом участке слизистой оболочки рта. С помощью данного метода определяли оптимальное время лазерного воздействия на очаг поражения.

5.3.1. Флуоресцентная визуализация слизистой оболочки рта (СОР)

Для флуоресцентной визуализации использовали аппарат светодиодный «АФС-400» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669, ООО «Полироник», Москва) с принадлежностями. Аппарат «АФС-400» включает светодиоды с длиной волны излучения в фиолетовой области спектра 400 ± 10 нм. Излучение с длиной волны 400 нм эффективно возбуждает как аутофлуоресценцию СОР, так и экзогенную флуоресценцию фотосенсибилизатора порфинового и хлоринового ряда.

5.3.2. Локальная флуоресцентная спектроскопия

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) применяли компьютеризированную спектрально-флуоресцентную диагностическую установку «Спектр-Кластер» (Рег. номер 29/05020401/3958–02) (ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва) (Рис. 8).

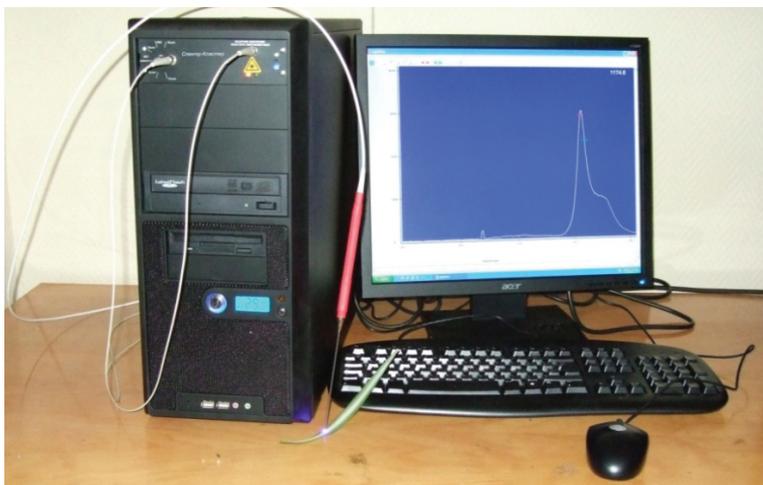


Рис. 8. Компьютеризированная спектрально-флуоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва)

Данная установка разработана совместно МНИОИ им. П.А. Герцена и ИОФ им. Прохорова РАН, успешно применялась для целей аутофлуоресцентной и фотодинамической диагностики онкологических и неонкологических заболеваний. В ее состав входит: волоконно-оптическое устройство доставки возбу-

ждающего лазерного излучения; спектрометр; персональный компьютер, специализированное программное обеспечение и источник лазерного излучения для возбуждения флуоресценции. В качестве устройства доставки излучения использовали ринговый U-образный гибкий волоконно-оптический катетер в модификации концевой части, разработанный для стоматологического применения. Конфигурация катетера позволяет добиваться пространственного разрешения при измерении спектров до 1 мм. Для возбуждения флуоресценции использовали диодный лазер с длиной волны генерации 407 нм (3 мВт с конца катетера). Флуоресцентное излучение регистрировали в спектральном диапазоне 430–750 нм. Перед каждым сеансом измерений проводили калибровку спектральной шкалы и измерения спектров флуоресценции стандартного образца.

5.3.3. Лечение тяжелых форм КПЛ методом фотодинамической терапии

Фотосенсибилизатор гель-пенетратор «Фотодитазин» 0,5 % наносили на предварительно изолированный участок поражения на 30 минут, в течение этого времени проходило накопление фотосенсибилизатора в патологических клетках, после чего он смывался водой. На участок поражения воздействовали лазером с длиной волны 661–668 нм. Световая доза подводилась дистанционно с помощью кварцевых моноволоконных световодов. Облучение проводили перпендикулярно к поверхности очагов поражения. Каждый участок поражения делился на поля, площадь одного поля составляла 1 см².

Длительность облучения T (в секундах) определялась путем деления заданной величины плотности энергии (E), которую необходимо подвести к очагу поражения, на рассчитанную плотность мощности (P_s): $t = A$. Для облегчения расчетов существует таблица плотности мощности (P_s) в зависимости от выходной мощности на конце световода (P_v) и размеров светового пятна.

Таким образом, рекомендуемые параметры светового воздействия следующие: плотность энергии 36 Дж/см², длина волны 662 нм, плотность мощности 0,563 до 0,789 Дж/см².

На основании проведенных исследований было доказано, что применение фотодинамической терапии в комплексном лечении тяжелых форм КПЛ дает положительные результаты по сравнению с традиционными методами лечения.

Таким образом, алгоритм лечения эрозивно-язвенной и буллезной форм КПЛ следующий:

1. Иммунокорригирующая терапия.
2. Антимикробная терапия.
3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Витаминотерапия.
5. ФДТ.
6. Местная терапия.

Все приведенные схемы лечения рекомендованы для широкого применения в практическом здравоохранении при лечении красного плоского лишая.

D – диаметр и S – площадь по горизонтали, Pв – мощность по вертикали																
	0,5	0,7	1,0	1,5	1,8	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0		
B(cm)/D(cm)	0,18	0,37	0,78	1,76	2,54	3,14	4,90	7,07	9,61	12,56	15,84	19,63	23,76	28,26		
S(cm²)/S(cm²)	0,55	0,27	0,12	0,05	0,039	0,032		*	*	*	*	*	*	*		
Pв(Bт)/Pв(W)	0,83	0,4	0,19	0,08	0,05	0,04	0,31	*	*	*	*	*	*	*		
0,1 Bт/W	1,1	0,54	0,25	0,11	0,7	0,06	0,04	0,028	*	*	*	*	*	*		
0,15 Bт/W	1,38	0,64	0,32	0,14	0,09	0,07	0,05	0,03	0,026	*	*	*	*	*		
0,2 Bт/W	1,66	0,81	0,38	0,17	0,11	0,09	0,06	0,042	0,031	*	*	*	*	*		
0,25 Bт/W	1,94	0,94	0,44	0,19	0,13	0,11	0,07	0,049	0,036	0,027	*	*	*	*		
0,3 Bт/W	2,22	1,08	0,51	0,22	0,15	0,12	0,08	0,05	0,041	0,031	0,025	*	*	*		
0,35 Bт/W	2,5	1,21	0,57	0,25	0,17	0,14	0,09	0,06	0,046	0,035	0,028	*	*	*		
0,4 Bт/W	2,77	1,35	0,64	0,28	0,19	0,16	0,1	0,07	0,052	0,039	0,031	0,025	*	*		
0,45 Bт/W	3,05	1,48	0,70	0,31	0,21	0,17	0,11	0,077	0,057	0,043	0,034	0,028	*	*		
0,5 Bт/W	3,33	1,62	0,77	0,34	0,23	0,19	0,12	0,08	0,062	0,047	0,037	0,030	0,025	*		
0,55 Bт/W	3,61	1,75	0,83	0,37	0,25	0,20	0,13	0,091	0,067	0,051	0,041	0,033	0,027	*		
0,6 Bт/W	3,88	1,89	0,89	0,39	0,27	0,22	0,14	0,099	0,072	0,055	0,044	0,035	0,029	*		
0,65 Bт/W	4,16	2,02	0,96	0,42	0,29	0,23	0,15	0,1	0,078	0,059	0,047	0,038	0,031	0,026		
0,7 Bт/W	4,44	2,16	1,02	0,45	0,31	0,25	0,16	0,11	0,083	0,063	0,05	0,040	0,033	0,028		
0,75 Bт/W	4,72	2,29	1,08	0,48	0,33	0,27	0,17	0,12	0,088	0,067	0,053	0,043	0,035	0,030		
0,8 Bт/W	5,0	2,43	1,15	0,51	0,35	0,28	0,18	0,127	0,093	0,071	0,056	0,045	0,037	0,031		
0,85 Bт/W	5,27	2,56	1,21	0,53	0,37	0,30	0,19	0,134	0,098	0,075	0,059	0,048	0,040	0,033		
0,9 Bт/W	5,55	2,70	1,28	0,56	0,39	0,31	0,20	0,141	0,104	0,079	0,063	0,050	0,042	0,035		
0,95 Bт/W	6,1	3,0	1,41	0,63	0,43	0,35	0,22	0,15	0,114	0,088	0,069	0,056	0,046	0,039		
1,0 Bт/W	6,6	3,2	1,54	0,68	0,47	0,38	0,24	0,17	0,125	0,096	0,076	0,061	0,05	0,042		
1,1 Bт/W	7,2	3,5	1,66	0,73	0,51	0,41	0,27	0,18	0,135	0,104	0,082	0,066	0,055	0,046		
1,2 Bт/W	7,7	3,7	1,79	0,80	0,55	0,45	0,29	0,20	0,146	0,111	0,088	0,071	0,059	0,05		
1,3 Bт/W	8,3	4,0	1,92	0,85	0,59	0,48	0,30	0,21	0,156	0,119	0,095	0,076	0,063	0,053		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время заболевания слизистой оболочки рта среди многообразия стоматологических заболеваний приобретают более актуальное значение. Полученные авторами сведения о таком тяжелом, хроническом заболевании, как красный плоский лишай, приоткрывают новый взгляд на этиологию и патогенез данного заболевания.

Для этого мы использовали современные методы исследования, целью которых в конечном итоге явилось более детальное изучение начала, развития и особенностей клинического течения красного плоского лишая у пациентов.

Полученные данные легли в основу комплексного лечения различных форм красного плоского лишая. Однако накопленный большой фактический материал раскрывает лишь отдельные звенья этиологии и патогенеза данной проблемы и нуждается в последующей углубленной трактовке причинно-следственных связей при возникновении у пациентов красного плоского лишая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамова Е.И., Дворянцева М.В.* Лечение красного плоского лишая гидрокортизоном // *Стоматология.* – 1969. – № 1. – С. 102–103.
2. *Абдуев Н.К.* Патогенетическое обоснование комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Автореферат дис. канд. мед. наук. – М., 1989. – 15 с.
3. *Алиев М.М.* Клинико-морфологические и иммунологические аспекты красного плоского лишая // Дис. канд. мед. наук. – М., 1986. – 160 с.
4. *Алиев М.М., Земская Е.А.* Клиническая и лабораторная характеристики различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта // *Азербайдж. мед. журн.* – 1985. – № 7. – С. 22–26.
5. *Алик Е.Л.* Совершенствование лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки рта с учетом психологического статуса больных // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М., 2001. – 24 с.
6. *Антонова Т.Н., Кутин С.Я.* Лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта метронидазолом // *Стоматология.* – 1981. – № 6. – С. 61–62.
7. *Арион В.Я.* Т-активин и его иммунобиологические свойства // Автореферат дис. д-ра мед. наук. – М., 1990. – 52 с.
8. *Базыка Д.А.* Динамика клинико-морфологической картины различных форм красного плоского лишая в процессе комплексной терапии больных: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1983. – 24 с.
9. *Барабаш А.Г., Кац А.Г., Гетлинг З.М.* Опыт лечения больных красным плоским лишаем с применением гелий-неонового лазера // *Стоматология.* – 1995. – № 74. – № 1. – С. 20–21.
10. *Баранник Н.Г.* Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе // *Вестн. стоматологии.* – 1995. – № 1. – С. 14–17.
11. *Безрукова И.В.* Клинико-лабораторное обоснование нормализации биоценоза в полости рта у больных с красным плоским лишаем // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – ОАО «Стоматология». – М., 1997. – 20 с.
12. *Бехтерев В.М.* Наблюдение трофических изменений кожи в зависимости от расстройства нервной системы // *Еженедельная клиническая газета.* – 1881. – Т. 21. – С. 477–483.
13. *Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф.* Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта. – М., 1981. – 286 с.
14. *Боровский Е.В., Машикеллейсон А.Л.* Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М., 1984. – 350 с.
15. *Васьковская Г.Л., Абрамова Е.А.* Развитие рака на очагах красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ // *Стоматология.* – 1981. – Т. 60. – № 3. – С. 46–48.
16. *Вишняк Г.Н., Заверная А.М., Головня И.А. и др.* Нарушения локального и системного иммунитета при кандидозе слизистой оболочки полости рта, протекающего на фоне хронического гастрита // *Морфо-функциональные и клинические аспекты проблем стоматологии: Материалы научн.-практ. конф.* – Донецк, 1993. – часть II. – С. 10.
17. *Володина Е.В., Максимовский Ю.М., Лебедев К.А.* Комплексное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки рта // *Стоматология.* – 1997. – Т. 76. – № 2. – С. 28–32.
18. *Годорожа П.Д., Забежинский М.А.* Профилактика опухолей полости рта // *Стоматология.* – 1982. – № 1. – С. 86–88.

-
19. *Гришина Л.В.* Ультраструктура слизистой оболочки рта при красном плоском лишае до и в процессе лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 1977. – 22 с.
20. *Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз. – Москва, 1997. – 464 с.
21. *Данилевский Н.Ф., Несин А.Ф., Рахний Ж.И.* Систематика заболеваний слизистой оболочки полости рта // *Новости стоматологии.* – 1996. – № 2–3. – С. 5–8.
22. *Довжанский С.И., Мышкин А.К., Третьякова Л.Н., Юдин С.И.* Иммунологические показатели у больных диффузным невритом и красным плоским лишаем // *Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний.* – Киев, 1984. – вып. 27. – С. 141–144.
23. *Довжанский С.И., Слесаренко Н.А.* Герпетические факторы в патогенезе красного плоского лишая // *Вестн. дерматол.* – 1992. – № 9. – С. 8–9.
24. *Долгих В.Т.* Основы иммунопатологии. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: Издательство НГМА, 2000. – 204 с.
25. *Енишева А.А.* Клинико-лабораторные характеристики вариантов течения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Организация и профилактика в стоматологии: Материалы конф. стоматол.* – Екатеринбург, 1993. – С. 134–138.
26. *Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В.* Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных с вторичной иммунологической недостаточностью // *Иммунология.* – 1996. – № 2. – С. 4–6.
27. *Иванова Е.В.* Плоский лишай слизистой оболочки рта – новые подходы к диагностике и патогенетической терапии // Автореф. дисс. док. мед. наук. – М., 2003. – 43 с.
28. *Королев Ю.Ф., Лейбмин И.Г., Койфман С.Д.* К вопросу о диагностике атрофической формы красного плоского лишая // *Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний.* – МЗ БССР, 1985. – вып. 28. – С. 46–47.
29. *Короткий Н.Г., Шарова Н.М.* Первый опыт применения синтетического иммуномодулятора ликопида при лечении псориаза // *Актуальные вопросы дерматологии и венерологии.* – Санкт-Петербург, 1994. – С. 64–65.
30. *Ласкарис Дж.* Лечение заболеваний слизистой оболочки рта // *Руководство для врачей.* Под редакцией проф. Рабиновича И.М. – МИА, 2006. – 300 с.
31. *Лукиных Л.М.* Заболевания слизистой оболочки рта. – Н. Новгород, 1993. – С. 59–77.
32. *Максимовская Л.Н., Бараишков Г.Н., Тресцов Н.Г.* Методы современной рефлексотерапии в комплексном лечении больных с эрозивно-язвенными процессами слизистой оболочки полости рта // *Стоматология.* – 1991. – № 4. – С. 36–37.
33. *Максимовская А.Н., Царев В.Н., Гусейнова С.С.* Бактериологическое обоснование лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием лазерного излучения. // *Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России.* – М., 2000. – С. 275–277.
34. *Машикеллейсон А.Л.* Красный плоский лишай // *Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ.* – М., 1984. – С. 190–204.
35. *Машикеллейсон А.Л., Кутин С.А., Абрамова Е.И., Антонова Т.Н., Поздняков О.Л.* Кожные и венерические болезни. 1986. – 256 с.
36. *Машикеллейсон А.Л., Абрамова Е.И., Абдуев Н.К.* Поражение ногтевых пластинок при красном плоском лишае // *Вестн. дерматол.* – 1989. – № 7. – С. 56–58.
37. *Пашков Б.М., Стоянов Б.Г., Машикеллейсон А.Л.* Поражения слизистой оболочки рта и губ при некоторых дерматозах и сифилисе. – М., 1970. – 160 с.

38. *Петрова Л.В., Новолецкая Т.И.* Результаты исследования микроэкологии кишечника у больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки рта // Вестн. дерматол. и венерол. – 1995. – № 5. – С. 10–13.

39. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Черноусов А.Д.* Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы // Иммунология. – 1995. – № 2. – С. 4–5.

40. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др.* Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергология, астма и клиническая иммунология. – 1999. – № 3. – С. 3–6.

41. *Пинегин Б.В.* Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Аллергология, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 27–28.

42. *Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М.* Механизм действия и клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония. Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. 4-й конгресс Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Сб. тр. – Т. 1. – С. 334–348.

43. *Полотебнов А.Г.* Введение в курс дерматологии // Воен-мед. журн. – 1896. – С. 1–35.

44. *Поспелов А.И.* К казуистике lichen ruber planus кожи и слизистых оболочек // Мед. обозрение. – 1886. – № 3. – С. 25–36.

45. *Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Мозговая Л.А.* Лазерная и магнитно-лазерная физиотерапия у больных с дисбактериозами полости рта // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2000. – С. 283–285.

46. *Рабинович И.М., Хазанова В.В., Безрукова И.В.* Значение микрофлоры полости рта в этиологии и патогенезе красного плоского лишая // Стоматология. – 1997. – Т. 76. – № 2. – С. 72–75

47. *Рабинович О.Ф.* Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта (клиника, диагностика, лечение) // Дисс. док. мед. наук. – М., 2001. – 171 с.

48. *Райхлин А.Н.* Ультраструктурные изменения при красном плоском лишае // Вестн. дерматол. и венерол. – 1982. – № 5. – С. 19–22.

49. *Райхлин А.Н.* Субклеточные механизмы развития красного плоского лишая слизистой оболочки рта и его лечение // Дис. канд. мед. наук. – М., 1986. – 21 с.

50. *Реброва Р.Н.* Грибы рода кандиды при заболеваниях негрибковой этиологии. – М.: Медицина, 1989. – 123 с.

51. *Рыбаков А.И., Банченко Г.В.* Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М.: Медицина, 1978. – 231 с.

52. *Рыбаков А.И., Челидзе Л.Н.* Системные стоматологические заболевания. – Тбилиси, 1984. – 235 с.

53. *Самбукова Г.А.* Макро- и микрофлора полости рта при некоторых дерматозах с локализацией поражений на слизистой оболочке полости рта / Г.А. Самбукова // Стоматология. – 1979. – № 4. – С. 66–67.

54. *Скляр В.Е., Кондратьева Н.И., Шафран Л.М.* Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. – Киев, 1989. – С. 99–100.

55. *Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А., Бутов Ю.С.* Аллергические дерматозы // М.: Медицина, 1975. – 220 с.

56. *Трофимова И.Б., Куршакова Т.С., Абрамова Е.И., Мазина Н.М.* Клинико-иммунологические особенности больных с типичной, эрозивно-язвенной формами красного плоского лишая // Вестн. дерматол. и венерол. – 1990. – № 9. – С. 39–41.

57. *Чернавина Г.С.* Клинико-лабораторные аспекты диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта и синдрома Гриншпана: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1987. – 135 с.
58. *Чиликин В.Н.* Лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая // *Стоматология.* – 1988. – № 2. – С. 25–26.
59. *Шабанская М.А.* Некоторые показатели дисбактериозов полости рта при разных формах стоматологических заболеваний и эффективность коррекционной бактериальной терапии // *Дисс. канд. мед. наук.* – М., 1994. – 169 с.
60. *Штейн А.А.* Красный плоский лишай // *Руководство по дермато-венерологии.* – М., 1964. – Т. 3. – С. 162–180.
61. *Шумский А.В., Трунина Л.П.* Красный плоский лишай полости рта: Монография. – Самара: ООО «Офорга», Самар. мед. ин-т «РЕАВИЗ», 2004. – 162 с.
62. *Яковлева В.И., Давидович Т.П., Трофимова Е.К., Просверян Г.П.* Диагностика стоматологических заболеваний. – Мн., Выш. шк., 1986. – 207 с.
63. *Ярилина А.А., Никонова М.Ф., Литвина М.М. и др.* Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию // *Иммунология.* – 1999. – № 2. – С. 20–23.
64. *Бараннік Н.Г.* Патогенез, клініка і лікування червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота // Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Київ, 1995. – С. 42.
65. *Бараннік Н.Г.* Патогенез червоного плоского лишая // *Матер. I (VIII) з'їзду Асоц. стоматол. України.* – Київ, 1999. – С. 276–277.
66. *Манухіна О.М.* Клінічний перебіг червоного плоского лишая ротової порожнини у хворих зі зниженою функціональною активністю щитоподібної залози // *Матер. I (VIII) з'їзду Асоц. стоматол. України.* – Київ, 1999. – С. 286–288.
67. *Albers S.* Zichen planus subtropicus: direct immunofluorescence findings and therapeutic response to hydroxychloroquine // *Jnt. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 33. – N 9. – P. 645–647.
68. *Allen C., Camisa C., Grinwood C.* Lichen planus pemphigoides: Report of a case with oral lesions // *Oral Surg.* – 1987. – Vol. 63. – N 2. – P. 184–187.
69. *Andre J., Laporte M., Delavault P.* Lichen planus: etiopathogenesis // *Acta Stomat. Belg.* – 1990. – Vol. 87. – N 4. – P. 229–231.
70. *Andreasen J.* Oral lichen planus // *Orak Surg.* – 1968. – Vol. 25. – P. 158–166.
71. *Areias J., Velho G., Cerqueira R. et al.* Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of lichen under interferon-alpha-2a therapy // *Eur. J. Gastroenter. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 825–828.
72. *Arendt D.* White plague of the dorsal tohgue // *J. Amer. Dent. Ass.* – 1989. – Vol. 119. – N 6. – P. 737–739.
73. *Asadullah K., Docke W., Ebeling M. et al.* Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135. – P. 187–192.
74. *Bagan J., Ramon C., Gonzales L. et al.* Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C // *Oral Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 532–536.
75. *Bagan J., Donat J., Penaroocha M. et al.* Sanchis. Oral lichen planus and diabetes mellitus // *Bull. Group-Rech. Sci. Stomatol. Odontol.* – 1993. – Vol. 36. – N 1–2. – P. 3–6.
76. *Bagan-Sebastian J.V., Milian-Masanet M.A. et al.* A clinical study of 205 patients with oral lichen planus // *J. Oral Maxillefac. Surgm* – 1992. – Vol. 50. – N 2. – P. 116–118.
77. *Barnard N.A.* Oral cancer development in patients with oral lichen planus // *Oral Surg.* – 1993. – Vol. 22. – N 9. – P. 421–424.
78. *Beckman K., Chanes Z., Kaufman S.* Zichen planus associated with topical betablocker therapy // *Amer. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 120. – N 4. – P. 530–531.

79. *Becher B., Giacomini P.S., Pelltier D.* et al. Interferon-gamma secretion by peripheral blood T-cell subsets in multiple sclerosis: correlation with disease phase and interferon-beta therapy // *Ann. Neurol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 247–250.

80. *Bennion S.D., Middleton M.H., David-Bajar K.M.* et al. In three types of interface dermatitis, different patterns of expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) indicate different triggers of disease // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 105. – P. 71–79.

81. *Bengel W.* Differential diagnosis of important oral mucosal diseases // *Quint. Team – Z.* – 1999. – Bd. 29. – N 3. – P. 135–137.

82. *Bergdahl J.* Psychological aspects of patients with oral lichenoid reactions // *Acta Odontol. Scand.* – 1995. – Vol. 53. – N 4. – P. 236–241.

83. *Bermejo Fenoll A., Lopez Jornet M.P.* Oral lichen planus and Sjogren's syndrome. 2 cases of association // *A.V. Odontostomatol.* – 1991. – Vol. 7. – N 1. – P. 29–33, 36, 38.

84. *Bloor B., Malik F., Odell E., Morgan P.* Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus // *Oral. Surg.* – 1999. – Vol. 88. – N 2. – P. 187–195.

85. *Bhaskar S.N.* Synopsis of oral pathology // London, 1986. – 809 p.

86. *Bircher A.J.* Oral lichenoid lesions and mercury sensitivity // *Contact Dermatitis.* – 1993. – Vol. 29. – N 5. – P. 275–276.

87. *Boisnic S., Frances C., Branchet M.C.* Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: Diagnostic and pathophysiologic aspects // *Oral Surg.* – 1990. – Vol. 70. – N 4. – P. 462–467.

88. *Bongnot J.E., Gorlin R.J., Morgantown W.V.* Leukoplakia, lichen planus and other oral keratosis in 23,616 white Americans over the age of 35 years // *Oral Surg.* – 1986. – Vol. 61. – N 4. – P. 373–381.

89. *Bork K., Wach B.* Über die Assoziation von Lichen ruber pemphigoides mit Colitis ulcerosa // *Z. Hautkr.* – 1980. – Vol. 56. – P. 378–384.

90. *Boyd A.S., Neldner K.H.* Lichen planus // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1991. – Vol. 25. – N 5. – P. 593–619.

91. *Buajeeb W., Kraivaphan P., pobrukksa C.* Efficacy of topical retinoic and compared with topical fluocinonide in the treatment of oral lichen planus // *Oral Surg. Oral. Med.* – 1997. – Vol. 83. – N 1. – P. 21–25.

92. *Bursch W., Kleine L., Tenniswood M.* The biochemistry of cell death by apoptosis. *Biochem. // Cell Biol.* – 1990. – Vol. 686. – P. 1071–1074.

93. *Brabant P., Bossmys M.* Oral lichen planus // *Rev. Stomatol. Belg.* – 1990. – Vol. 87. – N 4. – P. 233–239.

94. *Brody I.* Electron microscopic demonstration of bacteria in the skin of patients with lichen ruber planus // *Nature.* – 1965. – Vol. 207. – P. 96–98.

95. *Bromanti T.E., Dekker N.P., Lorada N.* et al. Heat shock (stress) proteins and gamma delta T-lymphocytes in oral lichen planus // *Oral Surg.* – 1995. – Vol. 80. – N 6. – P. 698.

96. *Brown R.S.* A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus // *J. Oral Pathol. Med.* – 1993. – Vol. 22. – N 2. – P. 69–72.

97. *Chiapelli F., Kung M.A., Nguyen P.* et al. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus: preliminary association with mood states // *Oral Dis.* – 1997. – N 3. – P. 71–76.

98. *Chou M.J., Daniels T.E.* Langerhans cells expressing HLA-DO, HLA-DR and T6 antigens in normal oral mucosa and lichen planus // *J. Oral. Path. Med.* – 1989. – Vol. 18. – N 10. – P. 573–576.

99. *Colella G.* The psychopathological aspects of oral lichen planus // *Minerva Stomatol.* – 1993. – Vol. 42. – N 6. – P. 265–270.

-
100. *Cusano F., Errico G.* Lichen planus and ulcerative colitis // Arch. Dermatol. – 1984. – Vol. 120. – N 8. – P. 994–995.
101. *Dahlen G.A.* Retrospectiva study of microbiologic samples from oral mucosa lesions // Oral Surg. – 1982. – Vol. 53. – N 3. – P. 250–255.
102. *Daniels T.E.* Direct immunofluorescens in oral mucosal disease. A diagnostic analysis of 130 cases // Oral Surg. – 1981. – Vol. 51. – N 1. – P. 38–47.
103. *Dante G.* Lichen planus of the oral mucosa. Etiopathogenetic aspects // Minerva Stomatol. – 1989. – Vol. 38. – N 7. – P. 801–806.
104. *De Panfilis G.* CD8+ T cytolytic T lymphocytes and the scin // Exp. Dermatol. – 1998. – N 7. – P. 121–132.
105. *Dickens C.* The aesophagus in lichen planus. An endoscopic study // Brit. Med. J. – 1990. – Vol. 300. – N 6717. – P. 84–85.
106. *Dockrell H.M., Gresenspan J.S.* Histochemical identificfion of T cells in oral lichen planus // Oral Surg. – 1979. – Vol. 43. – №1. – P. 42–46.
107. *Dorian A.* Candidal infection in oral lichen planus // Oral Surg. – 1990. – Vol. 70. – N 2. – P. 172–175.
108. *Ebner H., Gebhart W.* Light and electron microscopic differentiaton of amyloid and colloid orhyaline bodies // Brit. J. Derm., 1975, – Vol. 92(6). – P. 637–645.
109. *Eisen D.* The avaluation of cutanedis, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in paticuts with oral lichen planus // Oral Susg. – 1999. – Vol. 88. – N 4. – P. 431–436.
110. *Eisenberg E., Krutchkoff D.J.* Lichen planus and oral cancer: is there a connection between the two? // J. Amer. Dent. Ass. – 1992. – Vol. 123. – N 5. – P. 104–108.
111. *El-Labban N.G., Kramer R.H.* Light and electron microscopic study of liquefaction degeneration in oral lichen planus // Arch. Oral Biol. – 1975. – Vol. 20. – № 10. – P. 653–657.
112. *Epstein J.B.* et. al. Topical cyclosporini in a bioadgesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod. – 1996 Nov. – 82(5): P. 532–536.
113. *Eversole L.R.* Immunopftogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis // Semin. Cutan. Med. Surg. – 1997. – Vol. 16. – P. 284–294.
114. *Femiano F., Cozzolino F., Gaeta G.M.* et al. Recent advances on the pathogenesis of oral lichen planus (OLP): The adhesion molecules // Minerva stomatol. – 1999. – Vol. 48. – N 4. – P. 151–156.
115. *Fotos P.S., Ssteven D., Vincent D.S.* Oral candidosis. Clinical historical and therapentic features of 100 cases // Oral Surg. – 1992. – Vol. 72. – N 1. – P. 42–76.
116. *Gabriel S.A., Jenson A.B., Hartmann J.S.* et al. Lichen planus: possible mechanism of pathogenesis // J. Oral. Med. – 1985. – Vol. 10. – № 2. – P. 56–59.
117. *Gertler W., Leipold J., Echmidl M.* Zur Frage der Kontagiositat des Lichen ruber // Dermatol. Wschr. – 1962. – Vol. 146. – N 47. – P. 543–548.
118. *Gibsine C.F., Esterly N.B.* Lichen planus in monozygotic twins // Arch. dermatol. – 1984. – Vol. 120. – N 5. – P. 580.
119. *Gombos F.* The importance of direct immunofluorescence in the diagnosis of oral lichen planus. A clinical study and proposal of new deagnostic criteria // Minerva Stomatol. – 1992. – Vol. 41. – N 1–2. – P. 23–32.
120. *Gonzales-Moles M.A., Gonzales-Moles S., Ruiz-Avila I.* et al. Epithelial response to the immunitary aggression in oral lichen planus // Acta Stomat. Belg. – 1996. – Vol. 93. – P. 119–123.
121. *Griffiths C.E., Voorhees J.J., Nickoloff B.J.* Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in nnormal and inflamed skin: modulation

by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1989. – Vol. 20. – P. 617–629.

122. *Grinspan B., Diaz J., Villapol L.O., Schnederman J.* Lichen ruber planus de la buccale son association a un diabete // Bull. Soc. Franc. Derm.-Syph. – 1996. – Vol. 73. – N 6, P. 898–899.

123. *Grinspan D., Villapol L., Diaz S.* et al. Liguen rojoplano erosivo de loc mucasa bucal. Su association con diabets // Actafinales 5 cengraso ibero Latino Americano de Dermatologia. – Bucnes Aires. – 1965. – P. 1243.

124. *Hartfall S., Garland H., Goldie W.* Gold treatment of arthritis. A review of 900 cases // Lancet. – 1973. – Vol. 11. – P. 338.

125. *Halevy S., Feuerman E.* Abnormal glucose folerance associated with lichen planus // Acta Dermatol. Venerol. – 1979. – Vol. 59. – P. 167–171.

126. *Harpenaw L., Plemons J.M., Rees T.D.* Effectiveness of low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus // Oral Surg. – 1995. – Vol. 80. – N 2. – P. 161–167.

127. *Hashimoto K.* Electron microscopy in lichen planus // J. Ital. Derm. – 1966. – 10. – P. 765–788.

128. *Hildebrand A., Kolde G., Zuger T., Schwarz T.* Successpul treatment of generalized lichen planus with ruombinant interferon alfa – 26 // J. Amer. Acad. Derm. – 1995. – Vol. 33. – N 5. – P. 880–883.

129. *Hollander A.* Neues aus der amerikanischen // Hautarzt. – 1979. – Vol. 30. – N 9. – P. 459–466.

130. *Inoue M., Matsui T., Nishibu A.* et al. Regulatory effects of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on inflammatory responses in psoriasis // Eur. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 8. – P. 16–20.

131. *Ingber A., Weccsmann=Katzenelson V., David M.* Zichen planus und Zichen planus pigmentosus nach Goldtherapie Fallberichte und Ziteraturiibersicht // Z. Hautkr. – 1986. – Vol. 61. – N 5. – P. 315–319.

132. *Ishikawa E., Watanabe S., Takahashi H.* Keratin and involucrin expression in discoid erythematosus and lichen planus // Arch. Dermatol. Res. – 1997. – Vol. 289. – P. 519–526.

133. *Itin P.H.* Jsolated lichen planus of the lip // Brit. J. Dermatol. – 1995. – Vol. 132. – N 6. – P. 1000–1002.

134. *Jameson M.W.* Mucosal reactions to amalgam restorations // J. Oral Rehabi. – 1990. – Vol. 17. – N 4. – P. 293–301.

135. *Jolly M.* Lichen planus and its association with Diabetes mellitus // Med. J. Aust. – 1979. – Vol. 59. – P. 990–993.

136. *Johnson F.R., Fly L.* Ultrastructural observations on lichen planus // Arch. Dermatol. – 1967. – Vol. 95. – P. 596–599.

137. *Jungell P.* Oral lichen planus // Int. J. maxillofac. Surg. – 1991. – Vol. 20. – N 3. – P 129–135.

138. *Jungell P.* Immunoelectron microscopic study of distribution oft-cell subsets in oral lichen planus // Scand. J. Dent. Res. – 1989. – Vol. 97. – N 4. – P. 361–367.

139. *Juhlin Z., Baran R.* Zobgitudinal melanohychia after healing of licher planus // Acta Derm. Venerol. – 1989. – Vol. 69. – N 4. – P. 338–339.

140. *Kaplan J.* The pathogenetic path ways of oral lichen planus. A review // Dent. med. – 1990. – Vol. 9. – N 1–2. – P. 12–14.

141. *Kerr J.F.R., Wyllye A.H., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in yissue kinetics. // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26. – P. 239–257.

-
142. *Kilpi A.* Studies of the inflammatory process and malignant potential of oral mucosae lichen planus // *Aust. Dent. J.* – 1996. – Vol. 41. – N 2. – P. 87–90.
143. *Kirby A.C., Olsen L., Farthing P.M., Porter S.P.* Expression of lymphocyte function – associated antigen 3 in oral lichen planus // *Oral Diseases.* – 1995. – Vol. 1. – N 4. – P. 193–197.
144. *Lamey P.J., McCarten B.E., McDonald O.G.* Basal cell cytoplasmic antibodies in oral lichenoid reactions // *Oral Surg.* – 1995. – Vol. 79. – N 1. – P. 44–49.
145. *Lamey P.J., Boyle M.P., Simpson N.B.* A pilot study of griseofulvin therapy in erosive oral lichen planus // *J.Oral Med.* – 1987. – Vol. 42. – N 4. – P. 233–235.
146. *Lasarowa A.Z., Tsankov N.K., Stoimenov A.B.* Lichenoide Eruptionen nach Goldtherapie. Bericht uber Zwei Fall // *Hautarzt.* – 1992. – Vol. 93. – N 8. – P. 514–516.
147. *Laskaris G.* Color Atlas of Oral Diseases // Third edition, Thieme Stuttgart – New York, 2003. – P. 264–268.
148. *Lieberth D.* Lichen planus of oral mucosa // *J. Amer. Med. Ass.* – 1907. – Vol. 48. – P. 559.
149. *Lind P.O., Hurlen B., Lyberg T.* Amalgam-related oral lichenoid reaction // *Scand.J.Dent.Res.* – 1986. – Vol. 94. – P. 448–451.
150. *Lowe N.J., Cudworth A.G., Woodrow J.C.* HLA – Antigen in lichen planus // *Brit. I. Dermatol.* – 1976. – Vol. 95. – P. 169–171.
151. *Lopez-Lopez J., Rosello-Liabres X.* Cyclosporine A an alternative to oral lichen planus erosive treatment // *Bull. Int. Res. Sci. Stomatol. Odontol.* – 1995. – Vol. 38. – N 1. – P. 33–38.
152. *Lu S.Y., Chen W.J., Eng H.L.* Dramatic response to levamisole and low dose prednisolon in 23 patients with oral lichen planus a 6 year prospective follow-up study // *Oral Surg.* – 1995. – Vol. 80. – N 6. – P. 705–709.
153. *Lundstrom I.M.* Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus // *Int.J.Oral Surg.* – 1984. – Vol. 13. – N 1. – P. 16–24.
154. *Lundquist G.* Photochemo therapy of lichen planus // *Oral Surg. Oral Med. Oral path.* – 1995. – Vol. 79. – N 5. – P. 554–558.
155. *Martinez-Lara I., Gonzalez-Moles M.A.* Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a marker of dysplasia in oral mucosa // *Acta-stomatol. Belg.* – 1996. – Vol. 93. – N 1. – P. 29–32.
156. *Mattsson C.S., Jontell M., Bergholtz G et al.* Distribution of interferon-gamma mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions // *J. Oral Pathol. Med.* – 1998. – Vol. 27. – P. 483–488.
157. *McCartan B.E., Lamey P.J.* Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans (LC) in oral lichenoid drug eruptions (LDE) and idiopathic oral lichen planus (LP) // *J. Oral Pathol. Med.* – 1997. – Vol. 26. – P. 176–180.
158. *McCartan B.E.* Psychological factors associated with oral lichen planus // *J. oral Pathol. Med.* – 1995. – Vol. 24. – N 6. – P. 273–275.
159. *Miller T.* Myasthenia grovis ulcerative colitis and lichen planus // *Proc. Royal Soc. Med.* – 1971. – Vol. 64. – P. 807–808.
160. *Morhenn V.B.* Cell-mediated autoimmune diseases of the skin: some hypotesis // *Med. Hypotesis.* – 1997. – Vol. 49. – P. 241–245.
161. *Muraky Y., Yoshioka C., Fucado J. et al.* Immunohistochemical detection of Fas antigen in oral epithelia // *Oral Pathol. Med.* – 1997. – Vol. 26. – N 2. – P. 57–62.
162. *Muzuka B.C., Glick M.A.* Review of fungal oral infection and appropriate therapy // *J. Amer. Dent. Ass.* – 1995. – Vol. 126. – N 1. – P. 63–72.
163. *Nasemann Th.* Wechselseitige Kontagiositat von varizellen und Herpes Zoster // *Dtsch. med. Wseur.* – 1977. – Vol. 102. – N 39. – P. 1402.

164. *Nicolae M., Ionescu N., Toma C.* Structural and ultrastructural evidence regarding immunologically mediated –pathogenesis in mucosal lichen planus // *Roman. J. Morphol. Embriol.* – 1993. – Vol. 39. – № 3–4. – P. 107–111.

165. *Nunez M.* Appearance of oral erosive lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C // *J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 22. – N 6. – P. 461–462.

166. *Ockenfels H.M., Schultewolter T., Oskenfels G.* et al. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine net work // *Brit. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139. – P. 390–395.

167. *Ohashi P.S., Oehen S., Buerki K.* et al. Ablation of “tolerance” and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice // *Cell.* – 1991. – Vol. 65. – P. 305–317.

168. *Ohta Y., Yonemoto K., Asai T., Yaguchi A.* Lichen planus annularis: an immunohistochemical study // *J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 414–419.

169. *Oldstone M.B.A., Nerenberg M., Southrn P.* et al. Virus infection triggers insulindependent mellitus in transgenic model: role of anti-self (virus) immune response // *Cell.* – 1991. – Vol. 65. – P. 319–331.

170. *Oleaga J., Gardeazabal J., Sanz de Galdeano C., Diaz P.* Generalized lichen planus associated with primary biliar cirrhosis which resolved after liver transplantation // *Acta Derm. Venereol.* – 1995. – Vol. 75. – N 1. – P. 87.

171. *Olsson S., Berhlund A., Bergman M.* Release of elements due to electro-chemical corrosion of dental amalgam // *J. Dent. Res.* – 1994. – Vol. 73. – N 1. – P. 33–43.

172. *Papim M., Bruni P., Bettaechi, Ziberati. F.* Sudden onset of oral ulcerative lichen in a patient with chronic hepatitis C on treatment with alfa-interferon // *Jnt. J. Derm.* – 1944. – Vol. 33. – N 3. – P. 221–222.

173. *Powell F.C., Roder R.S., Dickson E.R.* Primary biliary Cirrkosis and Lichen planus // *J. Ann. Acad. Dermatol.* – 1983. – Vol. 9. – P. 540–545.

174. *Porter S.R., Kirby A., Olsen L., Barrett W.* Immunologic aspects to dermal and oral lichen planus // *Oral Surg.* – 1997. – Vol. 83. – N 3. – P. 358–366.

175. *Potts E., Rowell N.* Zichen planus: a distinct entity from lupus erythematosus // *Acta Derm. Venereol* – 1981. – Vol. 61. – N 5. – P. 413–416.

176. *Powell F.C.* Lichen planus and the liver // *Hepatology.* 1991. – Vol. 13. – № 3. – P. 609–611.

177. *Puchalski Z., Szlendak Z.* Angst als Zustand und Angst als. Personlichk eitseigenschaft bei patienten mit Alopecia areata. Rosacea und Jichen ruber planus // *Z. Hautkr.* – 1983. – Vol. 58.– N 14. – P. 1038–1048.

178. *Ramanathan J., Leclercq M.-H., Mendis B.R.R.N., Barmes D.E.* Gathering data on oral mucosal diseases: a new approach // *World Health Forum.* – 1995. – Vol. 16. – N 3. – P. 299–304.

179. *Rebora A.* Hepatitis viruses and lichen planus. // *Arch. Derm.* – 1994. – Vol. 130. – N 10. – P. 1328–1329.

180. *Romagnani S.* TH1 and TH2 in human diseases // *Clin. Immunol. Immunopath.* – 1996. – Vol. 80. – P. 225–235.

181. *Schwartz R.H.* A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy // *Science.* – 1990. – Vol. 248. – P. 1349–1356.

182. *Shai A., Hajevy S.* Lichen planus and lichen planus like eruptions: pathogenesis and associated diseases // *Int. J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 31. – N 6. – P. 379–384.

183. *Simon M.Jr., Gruschwitz M.S.* In situ expression and serum levels of tumor necrosis factor alpha receptors in patients with lichen planus // *Acta Dermatol. Venerol.* – 1997. – Vol. 77. – P. 191–193.

-
184. *Smart E.R., Macleod R.I., Lawrence C.M.* Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patient with proven alle to mercury salts: a pilot study // *Brit. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 178. – N 3. – P. 108–112.
185. *Sollberg S.* Erythrocytare Glucose-6-phosphat-Dedhydrogenase Befunde beim lichen ruber planus // *Meinz*, 1980.
186. *Sosroseno W., Herminajeng E., Goeno S.* The interleukin neetwork in the immunopathogenesis of oral diseases // *Asian Pac. Allergy Immunol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 161–168.
187. *Stingl G., Holubar K.* Coexistence of lichen planus and bullous pemphigoid // *Brit. J. Dermatol.* – 1975. – Vol. 98. – P. 313–320.
188. *Stuttgen G.* Lichen planus heute // *Z.Hautkr.* – 1978. – Vol. 53. – N 21. – P. 766–776.
189. *Sundgvist K., Wagner Z.* Expressioni of lymphocyte activation marners in benign cutaneous T cell infiltrates. Discoid lupus erythematosus. Versus lichen ruber planus // *Acta Derm. Venerol.* – 1989. – Vol. 69. – N 4. – P. 292–295.
190. *Sumegi I.* Fibrinoid necrosis and downward motion of colloid bodies in lichen planus (apoptosis) // *Acta. Derm. Venerol.* – 1989.– Vol. 69. – № 4. – P. 292–295.
191. *Tan R.S.* Thymoma acquired hypogammaglobulinaemia lichen planus, alopecia areata vitiligo // *Prac. Royal Soc. Med.* – 1974. – Vol. 67. – P. 196
192. *Thibierge G.* Lesions de la magneuse buccale dans le Lichen plan // *Am. Dermatol.* – 1885. – Vol. 2. – P. 65.
193. *Thomas D.M., Stephens P., Stephens M.* et al. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus // *J. Oral Pathol. Med.* – 1997. – Vol. 26. – P. 105–109.
194. *Thomas R.H., Munro D.D.* Lichen planus in a photosensitive distribution due to quinine // *Clin. exper. dermatol.* – 1986. – Vol. 11. – N 1. – P. 97–101.
195. *Thyresson N., Molurger G.* Cytologic studies in lichen ruber planus // *Acta dermato-venerol.* – 1957. – Vol. 37. – P. 191–204.
196. *Tomei L., Shapiro G., Sope F.* Apoptosis in C3H/10T1/2 maise embryonic cttles: evidence for internucleosomal DNA modifiction in the absencens of double cleavage // *Pros. Net. Acad. Sca. V.S.* – 1993. – Vol. 90. –P. 853–857.
197. *Toto P.D., Nadimi H.T.* An immunohistochemical study of oral lichen planus // *Oral Surg.* – 1987. – Vol. 63. – N 1. – P. 60–67.
198. *Triantafyllow A.* Cytological and cytochemical investigations on granular cells in oral lichen planus // *J. Oral Pathol. Med.* – 1996.– Vol. 25. – N 6. – P. 350–355.
199. *Unna P.G.* Uder die Mundaffektion bei Lichen ruber monattschrift // *Brakt. Dermatol.* – 1882. – Vol. 1. – P. 257.
200. *Van der Mey E., Schepman K., Smeede L.* et al. A. review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichenplanus // *Oral. urg.* – 1999. – Vol. 88. – N 3. – P. 307–310.
201. *Van Dis M.L., Parks T.E.* Prevalence of oral lichen planus in patients with diaetes mellitus // *Oral Surg.* – 1995. – Vol. 79. – N 5. – P. 696–700.
202. *Vincent S.D., Fotos P.G., Baker K.A.* Oral lichen planus. The clinical and therapeutic features of 100 cases // *Oral Surg.* – 1990. – Vol. 70. – N 2. – P. 165–171.
203. *Virgili A., Robert F., Rebora A.* Hepatocellular carcinoma and lichen planus; report of two cases // *Dermatol.* – 1992. – Vol. 184. – N 2. – P. 137–138.
204. *Walker D.M.* Identification of subpopulations of lymphocytes and macrophages in the infiltrateof lichen planus lesions of skin and oral mucosa // *Brit. J. Derm.* – 1976. – Vol. 94. – № 5. – P. 529–534.
205. *Walsh L.J., Savage N.W., Ishil T., Seymour G.J.* Immonopathogenesis of oral lichen planus // *J. Oral Pahtol. Med.* – 1990. – Vol. 19. – P. 389–396.

206. *Walsh L.J., Davis M.F., Xu L.J., Savage N.W.* Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity // *J. Oral Pathol. Med.* – 1995. – Vol. 24. – P. 266–272.
207. *Weber S., Babina M., Henz B.M.* Human leukaemic (HMC-1) and normal skin mast cells express beta-2 integrins: characterization of beta-2 integrins and ICAM-1 on HMC-1 cells // *Scand. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 45. – P. 471–481.
208. *Wildbaum G., Yossef S., Grabie N., Karin N.* Neutralizing antibodies to INF-gamma-inducing factor prevent experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161. – P. 6368–6374.
209. *Wilson E.* On lichen planus // *J. Cut. Med. dis. Skin.* – 1869. – Vol. 3. – P. 117.
210. *Witten J.B.* Intraoral lichen rubber planus electron microscopy. *J. Periodont.*, 1970. – 41. – P. 261–267.
211. *Yamamoto T., Osaki T., Yoneda K., Ueta E.* Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus // *J. Oral Pathol. Med.* – 1994. – Vol. 23. – P. 309–315.
212. *Yamamoto T., Osaki T.* Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus // *J. invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 104. – N 5. – P. 784–788.
213. *Yones F., Quartey E.L., Kiguwa S., Partridge M.* Expression of TNF and the 55-kDa TNF receptor in epidermis, oral mucosa, lichen planus and squamous cell carcinoma // *Oral Dis.* – 1996. – Vol. 2. – P. 25–31.
214. *Zalewska F., Brzezinska-Blaszczyk E., Omulecki a., Pietrzak A.* Functional studies of skin mast cells in lichen planus // *Arch. Dermatol. Res.* – 1997. – Vol. 289. – P. 261–264.
215. *Zhang X.L.* Ultrastructural observations on epithelial cells in oral lichen planus. // *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi.* 1986. – Vol. 21. – № 1. – P. 1–4, 61.
216. *Zhao Z.Z., Savage N.W., Walsh L.J.* Association between mast cells and laminin in oral lichen planus // *J. Oral Pathol. Med.* – 1988. – Vol. 27. P. 163–167.
217. *Zuh J., Diab A., Mustafa M. et al.* Linomide suppresses chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in DA rats // *J. Neurol. Sci.* – 1998. – Vol. 160. – P. 113–120.

Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И.

Красный плоский лишай слизистой оболочки рта –
клиника, диагностика и лечение

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) и
распространяется бесплатно

Подписано в печать 15.05.2018.

Формат 70x100/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 4,71. Усл.-печ. л. 5,74. Заказ № 2329.1. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.