

Критерии оценки тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Э.Д. Сурдина¹, А.В. Силин¹, Г.Г. Родионов²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Criteria for assessing severity of oral lichen planus

E. Surdina¹, A. Silin¹, G. Rodionov²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

²All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) — аутоиммунное заболевание с невыясненной этиологией, имеющее разные клинические формы. Данных о корреляции выраженности местных проявлений КПЛ СОР и тяжести общих нарушений, служащих предпосылками к изменениям в СОР, в литературе встречается крайне мало. **Целью исследования** стало определение критериев тяжести течения КПЛ СОР. **Материалы и методы.** Исследованы больные КПЛ СОР и лица группы контроля (без КПЛ СОР), сопоставимые по наличию в анамнезе заболеваний гепатобилиарной области и дислипидемии IIa типа. Использованы клинический метод исследования, метод газохроматографического анализа свободных жирных кислот (СЖК) сыворотки крови, метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией микробных маркеров ротовой жидкости, крови и фекалий, метод лазерной доплеровской флоуметрии слизистой оболочки рта, метод иммуногистохимического анализа с использованием моноклональных антител к макрофагам CD68, содержащим аполипопротеины В-100. **Результаты исследования.** У больных КПЛ СОР установлены достоверные отличия по концентрации трех СЖК (лауриновой и соотношении

ям эйкозопентаеновой к лауриновой и линолевой), выявлены четыре патологических фактора, на фоне которых происходит изменение концентрации микробных маркеров, установлено различия в уровне кровенаполнения СОР как в зоне поражения, так и вне высыпных элементов, определены оксидативные изменения непосредственно в СОР в виде увеличения количества CD68, содержащих аполипопротеины В-100. **Заключение.** Тяжесть течения КПЛ СОР — интегративный показатель, отражающий оксидативные изменения и нарушения микрогемодинамики непосредственно в СОР, особенности жирнокислотного состава крови, изменения микробиоты полости рта, кишечника и клиническую картину заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай слизистой оболочки рта, тяжесть течения, оксидативные изменения, аполипопротеины В (Апо В), микрогемодинамика, свободные жирные кислоты, микробные маркеры

Summary

Introduction. Oral lichen planus (OLP) is an autoimmune disease of unknown etiology, manifested in various clinical forms. A correlation between intensity of OLP local manifestations and severity of general distur-

bances predisposing to altered oral mucosa have been poorly investigated. The **aim** of our study was to identify criteria for assessing OLP severity score. **Methods.** OLP patients and control subjects (not OLP) matched by hepatobiliary disease and type IIa dyslipidemia were examined. Samples collected during the study were assessed by way clinical examination, gas chromatographic analysis of serum free fatty acids (FFA), oral fluid, serum and fecal microbial marker analysis by gas chromatography/mass spectrometry, laser Doppler flowmetry of the oral mucosa, immunohistochemistry staining with anti-CD68 monoclonal antibody specific to apolipoprotein B-100-bearing macrophages. **Results.** It was found that OLP patients significantly differed from control subjects in the three FFA levels (lauric acid, eicosapentaenoic/lauric and eicosapentaenoic/linoleic ratios), displayed

four pathologic factors matching the altered level of microbial markers. In addition, OLP patients were found to differ in oral mucosa blood filling both inside and outside lesions paralleled with oxidative changes immediately in oral mucosa highlighted as elevated amount of apolipoprotein B-100-bearing CD68-positive macrophages. **Conclusion.** OLP severity score is an integrate parameter which reflects oxidative changes and alterations in oral mucosa microhemocirculation primarily in serum free fatty acid composition, altered oral and gut microbiota as well as intensity score of clinical picture.

Keywords: oral lichen planus, disease severity course, oxidative changes, apolipoproteins B (ApoB), microhemocirculation, free fatty acids, microbial markers

Введение

Красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) — хроническое аутоиммунное заболевание со склонностью к рецидивированию. Патоморфологически КПЛ СОР сопровождается патологической кератинизацией эпителия (гранулезом, гиперкератозом и др.), повреждением базальной мембраны, выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, воспалительно-экссудативными изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки рта (СОР) и др. Появление белых и голубовато-перламутровых папул на СОР является основным клиническим признаком заболевания. Выделяют различные клинические формы КПЛ СОР: при слиянии папул в рисунок сетки — типичную (сетчатую); при образовании бляшек — гиперкератотическую; при появлении отека, гиперемии, эрозий, язв или пузырей — экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную и пузырную формы; при появлении пятен атрофии эпителия с голубовато-перламутровым оттенком на спинке языка или губ — атрофическую форму. Известно, что формы КПЛ СОР могут переходить одна в другую, утяжеляя или облегчая состояние больного. Также отдельные формы заболевания (эрозивно-язвенную и гиперкератотическую) принято рассматривать как предраковые.

Этиология заболевания неизвестна, также мало изучены факторы, приводящие к аутоиммунной реакции с указанными патоморфологическими и клиническими проявлениями. Однако различные литературные источники указывают на наличие у больных сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной области, эндокринной, нервной систем, наличия дислипидемии и т.д. Особую роль в развитии КПЛ СОР отводят перекисному окислению липидов (ПОЛ) [1–5].

Полученные нами предварительные данные показали, что у больных КПЛ СОР в 96,7% случаев можно выявить как дислипидемию IIa типа (гиперхолестеринемию с повышением холестерина липопротеинов низкой плотности), так и различные виды гепатобилиарной патологии, сопровождающиеся нарушениями обмена желчных кислот (энтерогепатической циркуляции) [6]. Это должно приводить к нарушениям переработки жиров, возможным изменениям жирнокислотного спектра крови и состава микробиоты тонкой кишки и на этом фоне — активизации процессов ПОЛ [7].

Между тем описания исследований, посвященных корреляции выраженности местных проявлений КПЛ СОР и тяжести общих нарушений, являющихся предпосылками к изменениям в СОР, в литературе встречаются крайне редко. При лечении и наблюдении за больными в динамике тяжесть течения КПЛ СОР чаще связывают с клиническими проявлениями (формой заболевания, площадью поражения и др.) или каким-то одним сопутствующим признаком [8–11].

Цель исследования

Определение критериев оценки тяжести течения КПЛ СОР на основании показателей общих патологических факторов, сопровождающих заболевание и патогенетически влияющих на его развитие.

Материалы и методы исследования

У больных КПЛ СОР при клиническом обследовании устанавливали тяжесть клинической картины заболевания (с учетом формы, распространенности и размеров поражения) согласно разработанной нами на кафедре стоматологии общей практики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России **модификации оценки клинических проявлений КПЛ СОР:**

- *легкая степень клинической картины КПЛ СОР* — сетчатая, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы заболевания с локализованными или распространенными высыпаниями — с суммарным размером поражения — до 2 см в диаметре, десквамативный гингивит (ДГ) отсутствует;
- *средняя степень тяжести клинической картины КПЛ СОР* — сетчатая, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы заболевания с распространенными высыпаниями — с суммарным размером поражений — до 4 см в диаметре; эрозивно-язвенная форма — размером до 2 см в диаметре; ДГ отсутствует или проявляется в пределах 4 зубов;
- *тяжелая степень клинической картины КПЛ СОР* — сетчатая, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы заболевания с распространенными высыпаниями на СОР суммарным размером более 4 см в диаметре; при эрозивно-язвенной форме — размером более 2 см в диаметре; буллезная форма — с локализованными и распространенными высыпаниями разных размеров; ДГ отсутствует или проявляется в области разного количества зубов.

В группе 15 больных КПЛ СОР и 10 лиц контроля (без КПЛ СОР) **методом газохроматографического анализа (ГХ)** проведено исследование по изучению в плазме крови особенностей липидного обмена — состава и количества средне- и длинноцепочечных свободных жирных кислот (СЖК) с определением объективного показателя возможных изменений при разной тяжести клинической картины заболевания.

Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) в группе 30 больных КПЛ СОР и 34 лиц контроля (без КПЛ СОР) в биопробах ротовой жидкости, крови и фекалиях изучены маркеры наиболее известных 57 условно-патогенных микроорганизмов и вероятность изменений их концентрации при нарастании тяжести клинической картины заболевания. Показатели крови по данным авторов метода в большей степени указывают на маркеры, получаемые из тонкой кишки [12].

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в группе 20 больных КПЛ СОР и у 10 лиц группы контроля (без КПЛ СОР) проведены исследования перфузии (кровенаполнения) в микроциркуляторном русле СОР.

Методом иммуногистохимического анализа с использованием моноклональных антител у 15 больных КПЛ СОР и 10 лиц группы контроля (без КПЛ СОР) исследованы биоптаты СОР на наличие ма-

крофагов CD68, содержащих аполипопротеины В-100 модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), свидетельствующих об оксидативных изменениях тканей [13–15].

Таким образом, была изучена вероятность оксидативных изменений, связанных с ПОЛ, непосредственно в СОР и степень их выраженности при разной тяжести клинической картины КПЛ СОР. Из исследований были исключены больные с острыми гепатитами, панкреатитами и обострениями данных заболеваний.

Для **статистического сравнения** результатов исследования были использованы непараметрические методы (критерии Вилкоксона), нулевая гипотеза отсутствия различий отвергалась при доверительном интервале $p \leq 0,05$. Для оценки состояния микробиоты применен факторный анализ (извлечение факторов по критерию Кайзера), с помощью которого определяли количество вариантов различных патологических состояний (факторов), при которых уровень микробных маркеров достоверно повышался или понижался в двух группах обследования и вариантов факторов, определяющих изменения микробиоты только у больных КПЛ СОР.

Результаты и их обсуждение

На основании *исследования методом ГХ в плазме крови* 15 больных КПЛ СОР выявлен спектр хроматографических пиков 19 видов СЖК — от каприловой (C8:0) до докозагексаеновой (C22:6n3), и среди них определены достоверные изменения в сравнении с 10 лицами группы контроля (без КПЛ СОР): повышение уровня насыщенной лауриновой кислоты (C12:0), $p=0,04$ (рис. 1) и изменения соотношений концентрации эйкозапентаеновой (C20:5n3) и лауриновой (C12:0) кислот, $p=0,005$ (рис. 2), а также эйкозапентаеновой (C20:5n3) и линолевой (C18:2n6) кислот, $p=0,002$ (рис. 3).

Учитывая известное антагонистическое взаимодействие данных СЖК в крови: противовоспалительные свойства эйкозапентаеновой (омега-3) и возможные провоспалительные эффекты насыщенной лауриновой и полиненасыщенной линолевой кислот, для объективизации полученных данных была разработана формула:

$$\text{ИСЖК} = \left(\frac{[\text{C}20:5\text{n}3]}{[\text{C}12:0]} \right) \cdot \left(\frac{[\text{C}20:5\text{n}3]}{[\text{C}18:2\text{n}6]} \right),$$

где: ИСЖК — индекс свободных жирных кислот; [C20:5n3] — показатель концентрации (мг/л) полиненасыщенной эйкозапентаеновой кислоты; [C12:0] — показатель концентрации (мг/л) насыщенной лауриновой кислоты; [C18:2n6] — показатель концентрации (мг/л) полиненасыщенной линолевой кислоты (пат. 2558048) [16].

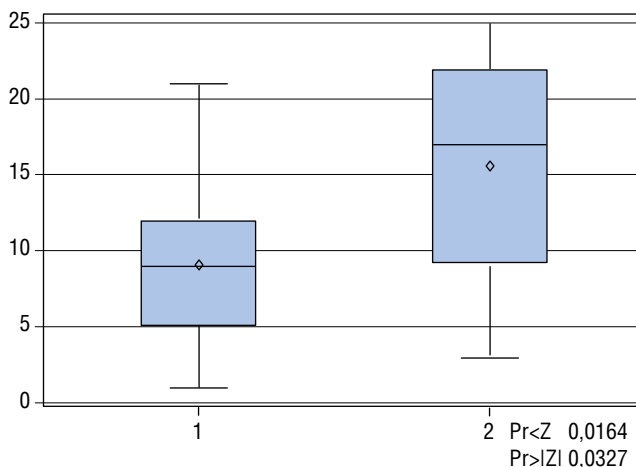


Рис. 1. Различия в содержании свободной насыщенной лауриновой кислоты (C12:0) в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в сравнении с группой контроля (p=0,04): 1 — контроль; 2 — больные

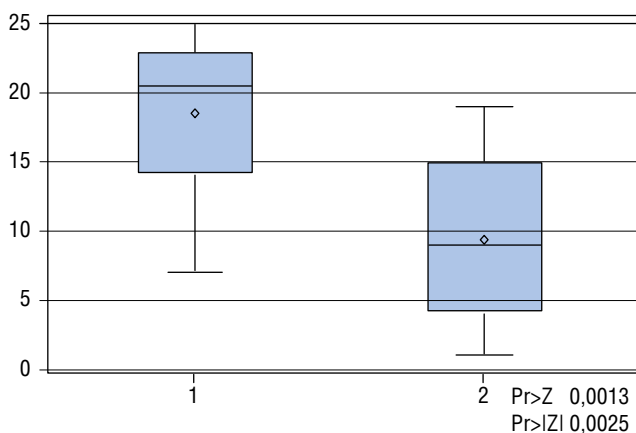


Рис. 2. Различия в соотношении концентраций эйкозапентаеновой (C20:5n3) и лауриновой (C12:0) кислот в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в сравнении с группой контроля (p=0,005): 1 — контроль; 2 — больные

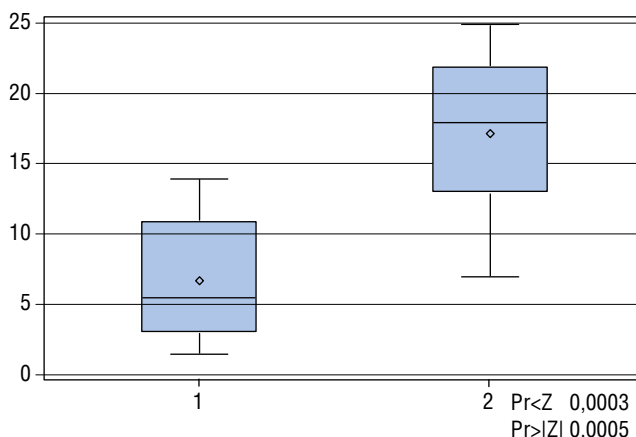


Рис. 3. Различия в соотношении концентраций эйкозапентаеновой (C20:5n3) и линолевой (C18:2n6) кислот в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в сравнении с группой контроля (p=0,002): 1 — контроль; 2 — больные

Полученные значения ИСЖК были сопоставлены с тяжестью клинической картины заболевания:

- а) значения показателей ИСЖК $\geq 1,4$ были определены у больных с **легкой степенью клинической картины** КПЛ;
- б) значения ИСЖК от 1,0 до 1,3 установлены у больных **со средней степенью тяжести клинической картины** КПЛ СОР;
- в) значения ИСЖК $\leq 0,9$ характерны для больных с **тяжелой клинической картиной** КПЛ СОР.

Результаты исследований методом ХГ-МС маркеров микроорганизмов в ротовой жидкости, крови и фекалий не выявили ни одного вида микроорганизма или одной ассоциации микроорганизмов (из 57 обследуемых), которых можно было бы отнести к причине развития КПЛ СОР. Однако с помощью факторного анализа установлены 9 факторов, при которых

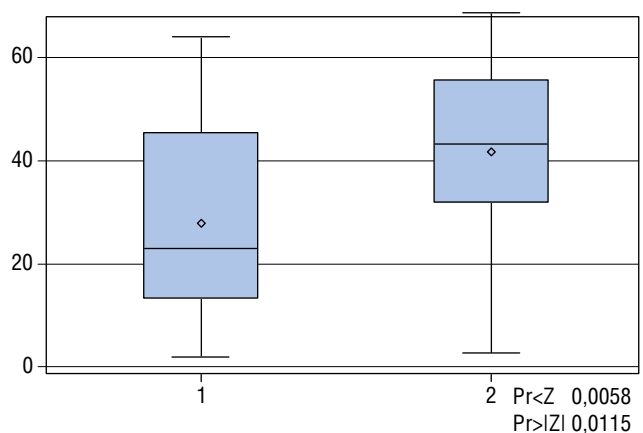


Рис. 4. Достоверные изменения концентрации микробных маркеров в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта при факторе № 1 (p=0,013): 1 — больные; 0 — контроль

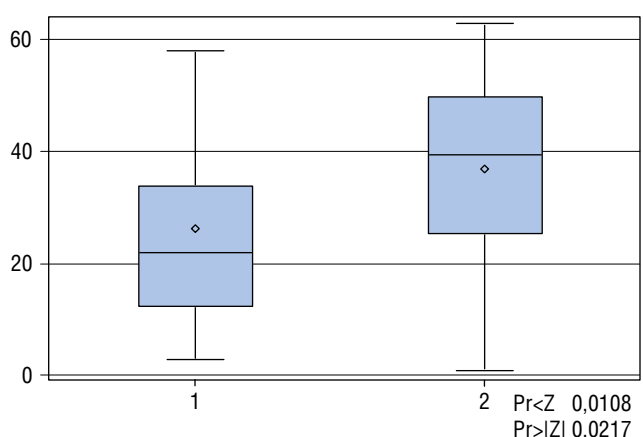


Рис. 5. Достоверные изменения концентрации микробных маркеров в ротовой жидкости больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта при факторе № 4 (p=0,02): 1 — больные; 0 — контроль

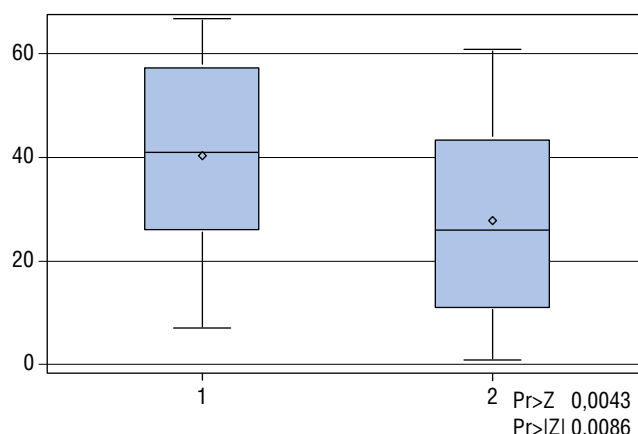


Рис. 6. Достоверные изменения концентрации микробных маркеров в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта при факторе № 5 ($p=0,010$): 1 — больные; 0 — контроль

концентрация маркеров (кл./г $\times 10^5$) некоторых микроорганизмов в двух группах обследования совместно повышалась и понижалась. Из них 4 фактора (1, 4, 5, 8) ассоциировались достоверно ($p<0,05$) с определенными микроорганизмами только при наличии у больных КПЛ СОР (рис. 4–7).

Таким образом, установлено, что при данном заболевании достоверно ($p<0,05$) суммарно на фоне трех факторов может повышаться рост 12 условно-патогенных микроорганизмов: **в полости рта:** *Streptococcus oralis* ($r=0,52$), *Nocardia* 14:1d11 ($r=0,59$) и *Pseudomonas aeruginosa* ($r=0,61$); **в тонкой кишке** — *Actinomyces* 10Me14 ($r=0,82$), *Enterobacteriaceae* — *E. coli* и других ($r=0,81$), *Cytomegalovirus* ($r=0,81$), *Streptococcus oralis* ($r=0,81$), *Prevotella* ($r=0,78$), *Bacillus cereus* ($r=0,76$), *Eubacterium lentum* гр. А ($r=0,74$), *Pseudomonas aeruginosa* ($r=0,65$), *Nocardia* 14:1d110 ($r=64$); **в толстой кишке** — *Streptococcus* А ($r=0,71$), *Staphylococcus intermedius* ($r=0,60$) и *Clostridium perfringens* ($r=0,54$).

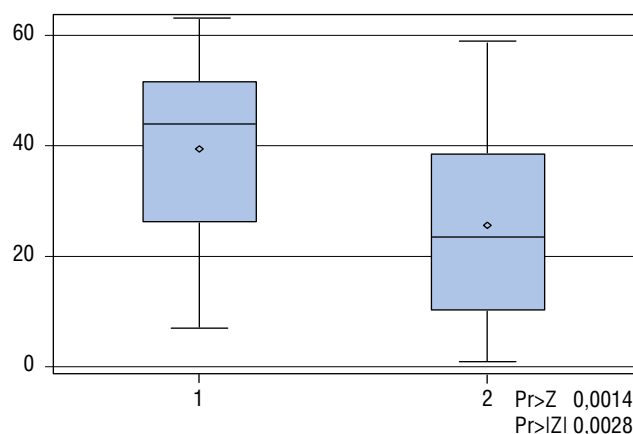


Рис. 7. Достоверные изменения концентрации микробных маркеров в ротовой жидкости больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта при факторе № 8 ($p=0,004$): 1 — больные; 0 — контроль

На фоне двух разных факторов происходило снижение концентрации **микроорганизмов-пробиотиков: в полости рта** *Propionibacterium jensenii* ($r=0,63$) и **в тонкой кишке** — *Bifidobacterium* ($r=0,71$) и *Propionibacterium jensenii* ($r=0,54$).

Далее у больных КПЛ СОР был проведен сравнительный анализ средних показателей (суммарно на фоне всех факторов) концентрации микробных маркеров (кл./г $\times 10^5$) с наиболее значимыми изменениями концентрации (**повышения** или **снижения**) при сопоставлении их со средними значениями лиц контроля (табл. 1). При этом были обозначены возможные количественные границы показателей при различной тяжести клинической картины КПЛ СОР. Определено, что при **легкой степени** концентрация микробных маркеров (кл./г $\times 10^5$) в сравнении со средними значениями лиц группы контроля способна претерпевать повышение или снижение в 1,1–2,9 раза; при **средней степени** — в 3,0–7,9 раза; при **тяжелой степени** — в 8,0–21,0 и более раз.

Таблица 1

Вероятные интервалы концентрации (кл./г $\times 10^5$) маркеров микроорганизмов у больных соответственно степени тяжести красного плоского лишая слизистой оболочки рта в сравнении с показателями лиц группы контроля (на фоне установленных патологических факторов)

Маркеры микроорганизмов	Показатели в группе контроля, кл./г $\times 10^5$	Показатели в группе больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, кл./г $\times 10^5$		
		легкая степень тяжести — изменения в среднем в 1,1–2,9 раза	средняя степень тяжести — изменения в среднем в 3,0–7,9 раза	тяжелая степень — изменения, в среднем в 8,0–21,0 и более раз
В полости рта				
<i>Streptococcus oralis</i>	547,5 \pm 34,2	600–1640	1641–4369	4370–11487
<i>Nocardia</i> 14:1d11	720,6 \pm 42,1	790–2159	2160–5759	5760–15120
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,14 \pm 0,21	4–8	9–24	25–63
<i>Propionibacterium jensenii</i>	2474,2 \pm 185,6	2249–826	825–310	309–118

Маркеры микроорганизмов	Показатели в группе контроля, кл./г×10 ⁵	Показатели в группе больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта, кл./г×10 ⁵		
		легкая степень тяжести — изменения в среднем в 1,1–2,9 раза	средняя степень тяжести — изменения в среднем в 3,0–7,9 раза	тяжелая степень — изменения, в среднем в 8,0–21,0 и более раз
В тонкой кишке				
<i>Streptococcus oralis</i>	644,4±53,7	708–1929	1930–5149	5150–13524
<i>Nocardia</i> 14:1d11	1631,4±37,4	1794–4889	4890–13039	13040–34251
<i>Eubacterium lent.</i> гр. А	351,2±20,3	386–1049	1050–2769	27070–7371
<i>Actinomycetes</i> 10Me14	23,3±0,8	25–69	70–179	180–483
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.)	12,0±0,45	13–35	36–95	96–252
<i>Prevotella</i>	38,5±1,6	42–110	111–300	301–798
<i>Cytomegalovirus</i>	517,3±38,5	569–1499	1500–4135	4136–10857
<i>Bacillus cereus</i>	10,4±0,32	11–29	30–79	80–210
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,2±0,24	2–3	4–8	9–21
<i>Bifidobacterium</i>	3864,4±202,6	3513–1331	1330–489	488–184
<i>Propionibacterium jensenii</i>	2265,4±117,2	2059–781	780–287	286–107
В толстой кишке				
<i>Streptococcus A</i>	2152,5±46,3	2367–6400	6401–17000	17216–45192
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1870,2±27,2	2057–5499	5500–14959	14960–39270
<i>Clostridium perfringens</i>	5124,1±238,5	5636–14999	1500–40480	40481–107604

В результате проведенных исследований уровней перфузии (кровенаполнения) **методом ЛДФ** было определено существенное различие в состоянии микроциркуляторного русла у больных КПЛ СОР не только в сравнении с показателями контрольной группы, но и в участках СОР больных с высыпаниями и без высыпаний. Наиболее выраженные показатели наблюдали при тяжелой клинической картине заболевания (табл. 2). Так, в группе контроля показатели исследования в среднем составили 19,03 пф. ед. При легкой клинической степени КПЛ СОР выявлено повышение уровней перфузии в СОР в зоне высыпаний до 21,34 пф. ед. (10,82%); вне зоны высыпаний — до 19,43 пф. ед. (2,1%); при средней клинической степени КПЛ СОР повышение уровней перфузии в зоне высыпаний до 39,82 пф. ед. (52,20%); вне зоны высыпаний — до 27,04 пф. ед. (29,6%); при тяжелой клинической картине КПЛ СОР повышение уровня перфузии в зоне высыпаний до 55,23 пф. ед. (65,54%); вне зоны высыпаний — до 33,40 пф. ед. (43,0%).

Проведенное **иммуногистохимическое исследование** биоптатов впервые выявило в собственной пластинке слизистой оболочки рта у всех больных и лиц контрольной группы наличие АпоВ-100 модифицированных ЛПНП, содержащихся в макрофагах CD68,

что указывает на происходящие оксидативные изменения непосредственно в собственной пластинке СОР (рис. 8). Установлено, что уровень АпоВ-100 (в 1 п/з) у больных КПЛ СОР находится в прямой зависимости от степени тяжести клинической картины заболевания. На этом основании были обозначены степени оксидативных изменений в СОР:

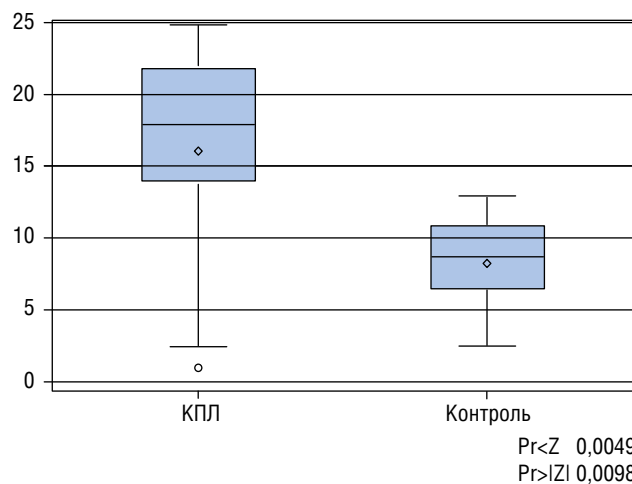


Рис. 8. Достоверные различия уровня АпоВ в слизистой оболочке рта при красном плоском лишае и в контрольной группе

Таблица 2

Критерии тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта по клиническим и патогенетическим показателям

Показатели ИЖК (в группе лиц контроля 4,79±2,65)	Изменения концентрации (кл./г×10 ⁵) микробных маркеров (в зависимости от фактора и клинической формы) — в ротовой жидкости, крови (тонкой кишке) и фекалиях (толстой кишке) — в сравнении со средними показателями лиц группы контроля	Уровень перфузии (кровенаполнения) в СОР (в группе лиц контроля в среднем 19,03 пф. ед.)	Степени тяжести оксидативных изменений СОР по количеству CD68 (в группе лиц контроля 1,58±0,46 (в 1 п/з))
Критерии легкой степени течения КПЛ СОР			
Клиническая картина КПЛ СОР легкой степени: сетчатая, эксудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы с локализованными или распространенными высыпаниями, с суммарным размером до 2 см в диаметре; ДГ отсутствует			
ИЖК ≥1,4	Изменения концентрации маркеров в 1,1–2,9 раза: в полости рта повышение — <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; снижение — <i>Propionibacterium jensenii</i> ; в крови (тонкой кишке) — повышение — <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.), <i>Bacillus cereus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Actinomyces</i> 10Me14, <i>Moraxella</i> 14:1d11 и <i>Cytomegalovirus</i> ; снижение — <i>Propionibacterium jensenii</i> и <i>Bifidobacterium</i> ; в толстой кишке — повышение — <i>Streptococcus A</i> , <i>Staphylococcus intermedius</i>	Повышение перфузии в зоне высыпаний — до 21,34 пф. ед. (10,82%); вне зоны высыпаний — до 19,43 пф. ед. (2,1%)	Легкая степень оксидативных изменений: в СОР — 0,8–3,0 кл. CD68 в 1 п/з
Критерии средней степени тяжести течения КПЛ СОР			
Клиническая картина КПЛ СОР средней степени тяжести: сетчатая, эксудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы с умеренно распространенными высыпаниями с суммарным размером до 4 см в диаметре, ДГ отсутствует или проявляется в пределах 4 зубов			
ИЖК от 1,0–1,3	Аналогичные изменения концентрации микробных маркеров — в 3,0–7,9 раза	Повышение в зоне высыпаний — до 39,82 пф. ед. (52,20%); вне зоны высыпаний — до 27,04 пф. ед. (29,6%)	Средняя степень оксидативных изменений СОР — 3,1–6,0 кл. CD68 (в 1 п/з)
Критерии тяжелой степени течения КПЛ СОР			
Клиническая картина КПЛ СОР тяжелой степени: сетчатая, эксудативно-гиперемическая, гиперкератотическая и атрофическая формы с распространенными высыпаниями на СОР — с суммарным размером более 4 см в диаметре; эрозивно-язвенная форма — с суммарным размером высыпаний — более 2 см в диаметре; буллезная форма — с локализованными и распространенными высыпаниями разных размеров; ДГ отсутствует или проявляется в области разного количества зубов			
ИЖК ≤0,9	Аналогичные изменения концентрации микробных маркеров — в 8,0–21,0 и более раз	Повышение в зоне высыпаний — до 55,23 пф. ед. (65,54%); вне зоны высыпаний — до 33,40 пф. ед. (43,0%)	Тяжелая степень оксидативных изменений СОР — 6,1–8,8 кл. CD68 и более (в 1 п/з)

Примечание: ИЖСК — индекс свободных жирных кислот; КПЛ СОР — красный плоский лишай слизистой оболочки рта.

- 0,8–3,0 клеток макрофагов CD68 с ApoB (в 1 п/з) выявлены при легкой степени клинической картины КПЛ СОР, что соответствует легкой степени оксидативных изменений в СОР;
- 3,1–6,0 клеток CD68 с ApoB (в 1 п/з) определены при средней степени тяжести клинической картины заболевания, что соответствует средней степени оксидативных изменений в СОР у больных КПЛ СОР;
- 6,1–8,8 макрофагов CD68 с ApoB (в 1 п/з) выявлены при тяжелой клинической картине заболевания, что соответствует тяжелой степени оксидативных изменений в СОР у больных КПЛ СОР (пат. 2494397) [17].

Определение у лиц контрольной группы в СОР (в 1 п/з) 1,2–2,5 клеток CD68, содержащих ApoB-100 модифицированных ЛПНП, указывает на наличие у них только легкой степени оксидативных изменений в СОР (что дает основание относить данных пациентов к группе риска развития КПЛ СОР).

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований методами ГХ, ГХ-МС, ЛДФ, иммуногистохимии в сопоставлении с тяжестью клинической картины КПЛ СОР стало возможным говорить об объективных критериях тяжести течения заболевания, которые являются также отражением патогенетических процессов, приводящих к заболеванию — от нарушений баланса СЖК, изменений концентраций микробных маркеров к нарушению микрогемодициркуляции в СОР и возникновению непосредственно в СОР оксидативных изменений (табл. 2) [18].

Заключение

В результате проведенного исследования методом ГХ установлено, что у больных КПЛ СОР разви-

тие заболевание развивается на фоне особенностей липидного обмена — нарушений жирнокислотного состава плазмы крови. Показатели индекса свободных жирных кислот, отражающего взаимоотношения насыщенной лауриновой ЖК и ненасыщенных эйкозопентаеновой и линолевой СЖК, коррелируют с тяжестью клинической картины заболевания. Методом ГХ-МС определено, что КПЛ СОР может развиваться у больных на фоне 4 патологических факторов, нарушающих состав микробиоты в полости рта и, особенно, тонкой кишке. Изменения концентрации установленных микробных маркеров также коррелируют с тяжестью клинической картины заболевания.

Методом ЛДФ установлено существенное различие в состоянии перфузии (кровенаполнения) в микрогемодициркуляторном русле СОР у больных КПЛ СОР разной тяжести клинической картины не только в сравнении с показателями контрольной группы, но и в участках с высыпаниями и без них. Методом иммуногистохимии выявлено, что у больных непосредственно в СОР происходят оксидативные изменения в виде клеток CD68, содержащих белок ApoB-100 модифицированных ЛПНП, наиболее значимые при тяжелой клинической картине заболевания.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования оценку степени тяжести течения КПЛ СОР можно рассматривать как интегративный показатель, включающий тяжесть клинической картины заболевания, значения индекса СЖК, изменений концентрации маркеров условно-патогенных микроорганизмов в ротовой жидкости, крови (в тонкой кишке) и фекалиях (в толстой кишке), значений уровней перфузии (кровенаполнения) в микрогемодициркуляторном русле СОР и, как следствие, оксидативных изменений СОР — по количеству клеток CD68 (в 1 п/з), содержащих белок ApoB-100 модифицированных ЛПНП.

Список литературы

1. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки рта. М., Медицина, 1994; 397 [Borovskiy E.V., Mashkilleyson A.L. Diseases of oral mucosa. M., Meditsina, 1994; 397 (In Russ.)].
2. Рабинович О.Ф. Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2001; 39 [Rabinovich O.F. Immunological aspects of oral lichen planus pathogenesis 9 clinical picture, diagnostics, treatment): avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk. Moskva, 2001; 39 (In Russ.)].
3. Шумский А.В., Трунина Л.П. Красный плоский лишай: монография. Самара, РЕАВИЗ, 2004; 161 [Shumskiy A.V., Trunina L.P. Oral lichen planus: a monograph. Samara, REAVIZ, 2004; 161 (In Russ.)].
4. Chitturi R.T. Oral Lichen Planus: A Review of Etiopathogenesis, Clinical, Histological and Treatment Aspects J. Interdiscipl. Med. Dent. Sci. 2014; 2: 5. doi: 10.4172/2376-032X.1000142.
5. George A., Sreenivasan B.S., Sunil S. et al. Potentially malignant disorders of oral cavity. Oral & Maxillofacial Pathology Journal 2011; 2: 95–100.
6. Сурдина Э.Д., Цимбалстов А.В., Кравчук Ю.А., Каспина А.И. Современные представления о ведущих факторах развития и лечении красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта. Вестн. С.-Петерб. ун-та 2011; 11(4): 112–118. [Surdina E.D., Surdina E.D., Tsimbalistov A.V., Kravchuk Yu.A., Kaspina A.I. Current insights into the major clus of developing and treatment of oral lichen planus. Vestn. S.-Peterb. un-ta 2011; 4 (11): 112–118 (In Russ.)].
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиология: в 3 т. Т. 1. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд., перераб. и доп. СПб., ЭлБИ-СПб. 2008; 656 [Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Pathophysiology. Volume 1. General Pathophysiology (with basic immunopathology). A textbook for medical students. 3rd Ed. enlarged and revised. SPb., ELBI-SPb. 2008; 656 (In Russ.)].

8. Вагнер В.Д. Адаптация используемых клинических диагнозов с МКБ-С на примере красного плоского лишая. [Вагнер В.Д., Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Смирнова Л.Е., Селиверстова Е.А. Институт стоматологии 2013; (3): 70–71 [Vagner V.D. Adapting clinical diagnoses with ICD-C in case of lichen planus. Vagner V.D., Rabinovich I.M., Rabinovich O.F., Smirnova L.E. et al. Institut stomatologii 2013; (3): 70–71 (In Russ.)].
9. Седова Л.А. Роль антиоксидантной терапии при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 250 [Sedova L.A. a role of antioxidant therapy in therapy of oral lichen planus.: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2013; 250 (In Russ.)].
10. Перламутров Ю.Н., Старшина В.А. Особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта при папилломавирусной инфекции. Клиническая венерология и дерматология 2016; (5): 77–80 [Perlamutrov Yu.N., Starshina V.A. Features of proceeding for diverse forms of oral lichen planus coupled to papillomavirus infection. Klinicheskaya venerologiya i dermatologiya 2016; (5): 77–80 (In Russ.)].
11. Wang K., Lu W., Tu Q. et al. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. Sci. Rep. 2016 Mar 10; 6: 22943. doi: 10.1038/srep22943.
12. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2013; (2): 43–53 [Osipov G.A., Rodionov G.G. Human microecology in health and pathology assessed by microbial marker mass-spectrometry. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problem bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh 2013; (2): 43–53 (In Russ.)].
13. Денисенко А.Д., Виноградов А.Г., Нагорнев В.А. и др. Взаимодействие макрофагов с аутоиммунным комплексом липопротеид — антитело. Иммунология 1989; (2): 32–35 [Denisenko A.D., Vinogradov A.G., Nagornev V.A. et al. Interaction between macrophages and lipoprotein-antibody autoimmune complex. Immunologiya 1989; (2): 32–35 (In Russ.)].
14. Brown G., Albers J.J., Fisher L.D. et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N. Engl. J. Med. 1990; 323 (19): 1289–1298. doi: 10.1056/NEJM199011083231901.
15. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., Изд-во Питерком, 1999; 512 [Klimov A.N., Nikulicheva N.G. Lipid and lipoprotein metabolism and its impairment. SPb., Piterkom, 1999; 512 (In Russ.)].
16. Пат. 2558048 Российская Федерация, МПК G01 N 33/49. Способ определения вероятности прогрессирования клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта у больных с гиперхолестеринемией и гепатобилиарными расстройствами. / Сурдина Э.Д., Силин А.В., Кручина-Богданов И.В., Малахова М.Я., Каспина А.И.; заявл. 01.07.14; опубл. 27.07.15, Бюл. 21; 16. [Pat. 2558048 Rossiyskaya Federatsiya, MPKG 01 N 33/49. A method for assessing potential progression of clinical course of oral lichen planus in patients with hypercholesterolemia and hepatobiliary disorders / Surdina E.D., Silin A.V., Kruchina-Bogdanov I.V., Malakhova M.Ya., Kaspina A.I.; zayavl. 01.07.14; opubl. 27.07.15, 21; 16 (In Russ.)].
17. Пат. 2494397 Российская Федерация, МПК G01 N 33/48. Способ определения степени тяжести оксидативных изменений в слизистой оболочке рта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта на фоне нарушений липидного обмена Сурдина Э.Д., Цимбалистов А.В., Симбирцев А.С., Каспина А.И., Малахова М.Я., Варюшина Е.А.; заявл. 23.05.2012; опубл. 27.09.2013, Бюл. 27; 9 [Pat. 2494397 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G01 N 33/48. A method for assessing intensity of oral mucosal oxidative changes in patients with oral lichen planus associated with altered lipid metabolism / Surdina E.D., Tsimbalistov A.V., Simbirtsev A.S., Kaspina A.I., Malakhova M.Ya., Varyushina E.A.; zayavl. 23.05.2012; opubl. 27.09.2013, 27; 9. (In Russ.)].
18. Сурдина Э.Д., Симбирцев А.С., Кручина-Богданов И.В., Силин А.В., Плавинский С.Л., Малахова М.Я., Каспина А.И. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: корреляционные отношения между показателями оксидативных изменений в слизистой оболочке и нарушениями жирнокислотного состава крови. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2016; 8 (3): 62–68 [Surdina E.D., Simbirtsev A.S., Kruchina-Bogdanov I.V., Silin A.V., Plavinskiy S.L., Malakhova M.Ya., Kaspina A.I. Oral lichen planus: a correlation between mucosal oxidative changes and altered serum fatty acid composition. Vestnik Severo-Zapadnogo sudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova 2016; 8 (3): 62–68 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.01.2021 г.

Сведения об авторах:

Сурдина Элина Давидовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии общей практики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; ORCID 0000-0002-3018-8513;

Силин Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; ORCID 0000-0001-9785-7243;

Родионов Геннадий Георгиевич — доктор медицинских наук, заведующий НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга — ведущий научный сотрудник Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России; 197082, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54; ORCID 0000-0001-6237-7848.