

УДК 616.311-002: 616.516-085

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Горбатова Е. А., Козлова М. В.

*ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации,
кафедра стоматологии, г. Москва, Российская Федерация*

Введение. В настоящее время до конца не исследованы патогенетические механизмы, которые инициируют развитие рака слизистой оболочки рта у пациентов с плоским лишаем (ПЛ). Вместе с тем, признано, что эндогенные факторы, могут играть важную роль в процессе малигнизации. Одним из таких факторов считают матриксный.

Цель работы – анализ уровней металлопротеиназы-8 (ММП-8), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и их соотношения ММП-8/ТИМП-1 в ротовой жидкости пациентов с различными формами плоского лишая.

Объекты и методы. Проводили обследование и лечение 24 женщин (35–70 лет) с диагнозом: ПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР) с типичной формой – 14 пациенток (1 группа), экссудативно-гиперемической – 10 пациенток (2 группа). В ротовой жидкости определяли уровень содержания биологических маркеров ММП-8 и ТИМП-1 до и после лечения. Местное лечение заключалось в противовоспалительной терапии растворами антисептиков в виде ротовых ванночек с экспозицией 1 минута, аппликации масляных растворов витамина А и Е на марлевых салфетках по 15–20 минут. Применяли иммунокорригирующую терапию. Клинические наблюдения осуществляли на этапе диагностики, после 14 дневного лечения и через три месяца.

Результаты. Статистически значимые различия выявлены при сравнении соотношения уровней содержания ММП-8 и ТИМП-1 в ротовой жидкости пациенток с ПЛ и в контроле ($p=0,006$). Следует отметить, что у 43% пациенток с данной патологией СОПР отмечено превышение соотношения ММП-8/ТИМП-1 по сравнению с максимальным показателем этого соотношения в контроле ($p=0,006$).

Заключение. Установлено, что для оценки течения заболевания у пациенток с различными формами плоского лишая слизистой оболочки полости рта необходимо в ротовой жидкости оценивать соотношение уровня содержания биологических маркеров ММП-8/ТИМП-1.

Динамическое наблюдение за изменением в ротовой жидкости соотношения ММП-8/ТИМП-1 следует проводить не реже одного раза в квартал.

Ключевые слова: плоский лишай; биомаркеры; ротовая жидкость; ММП-8; ТИМП-1.

FORECAST OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF VARIOUS FORMS OF LICHEN PLANUS ORAL MUCOSA

Gorbatova E. A., Kozlova M. B.

*Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs,
Department of Dentistry, Moscow, Russian Federation*

Introduction. Currently, the pathogenetic mechanisms that initiate the development of cancer of the oral mucosa in patients with lichen planus (PL) have not been fully investigated. However, it is recognized that endogenous factors can play an important role in the process of malignancy. Matrix metalloproteinases (MMPs) are considered one of these factors. The aim of the study was to analyze the levels of MMP-8, TIMP-1 and their ratio MMP-8 / TIMP-1 in the oral fluid of patients with various forms of PL.

The aim of the work is to analyze the levels of metalloproteinase-8 (MMP-8), a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) and their ratio of MMP-8/TIMP-1 in the oral fluid of patients with various forms of lichen planus.

Objects and methods. Examination and treatment of 24 women (35–70 years old) were carried out with a diagnosis of PL of the oral mucosa (ORM) with a typical form – 14 patients (group 1), exudative-hyperemic – 10 patients (group 2). In the oral fluid, the concentrations of biological markers MMP-8 and TIMP-1 were determined before and after treatment. Local treatment consisted of anti-inflammatory therapy with antiseptic solutions in the form of oral baths with an exposure of 1 minute, application of oil solutions of vitamins A and E on gauze napkins for 15–20 minutes, immunocorrective therapy was used. Clinical observations were carried out at the diagnostic stage, after 14 days of treatment and after three months.

Results. Statistically significant differences were also revealed when comparing the ratio of MMP-8 and TIMP-1 levels in the oral fluid of PL patients and in controls ($p = 0.006$). It should be noted that 43% of patients with this ROS pathology had an excess of the MMP-8 / TIMP-1 ratio in comparison with the maximum indicator of this ratio in the control ($p=0.006$).

Conclusion. It was found that to assess the course of the disease in patients with various forms of lichen planus of the oral mucosa, it is necessary to assess the concentration ratio of biological markers MMP-8 / TIMP-1 in mixed saliva. Dynamic observation of changes in the level of MMP-8 / TIMP-1 in the oral fluid must be carried out at least once a quarter.

Keywords: lichen planus; biomarkers; oral fluid; MMP-8; TIMP-1.

Введение. Плоский лишай (ПЛ) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание с вероятностью неопластической трансформации от 0,4% до 6,5%, в связи с этим относится к предопухоловому состоянию [2].

Наибольшие трудности представляет лечение ПЛ так, как до настоящего времени этиопатогенез не установлен. По данным специальной литературным, после комплексного лечения у 50,0% пациентов наблюдается рецидив, при этом у 80,0% из них в течение двух лет, а у 20% – в течение четырех лет [4]. Длительное течение ПЛ способствует развитию опухолевой трансформации.

Установлено, что матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в процессе малигнизации, способны разрушать все компоненты базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия ММП увеличивает инвазивную активность опухолевых клеток, и влияет на внутриклеточные процессы [1].

ММП-8 участвует в поддержании длительных хронических поражений слизистой за счет расщепления коллагена I типа, уровень содержания которой находится в обратной зависимости от уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1), последний позволяет судить о целостности тканей и является одним из решающих факторов в оценке патологических состояний [3]. Дисбаланс соотношения ММП/ТИМП может свидетельствовать о раннем развитии опухоли [5].

Ротовая жидкость омывает элементы пораженной слизистой оболочки полости рта, тем самым поддерживает уровень концентрации исследуемых биомаркеров и считается диагностической средой.

Определение индивидуального прогноза ПЛ осложняется полиморфностью течения заболевания. Исследование биомаркеров ротовой жидкости позволяет оценить эффективность терапии и длительность ремиссии.

Цель работы – оценить изменение уровня содержания ММП-8, ТИМП-1 и их соотношения ММП-8/ТИМП-1 ротовой жидкости пациентов с различными формами ПЛ.

Объекты и методы. В 2019–2021 гг. на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации обследовали и проводили лечение 24 женщин (35–70 лет) с диагнозом ПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР). В зависимости от формы ПЛ пациентов разделили на две группы: группа 1 – с типичной (14 человек), группа 2 – экссудативно-гиперемической формами (10 человек).

Группу контроля составили 19 практически здоровых лиц в возрасте от 45 до 55 лет без поражений СОПР.

Каждому пациенту составляли индивидуальный план лечения с учетом наличия сопутствующей соматической патологии, в курс обязательно включали антиоксиданты, витамины.

Местное лечение заключалось в: применении раствора антисептика на основе хлоргексидина биглюконата 0,05% в виде ротовых ванночек с экспозицией 1 минута; назначении аппликаций масляных растворов витаминов А и Е по 15–20 минут; применении иммунокорригирующего препарата 3 раза в сутки, курсом продолжительностью 14 дней.

Клинические наблюдения осуществляли в динамике: на этапе диагностики, после 14-дневного лечения, через 90 дней. В указанные сроки в утренние часы натощак в градуированную пробирку собирали нестимулированную ротовую жидкость.

Уровень содержания ММП-8 и ТИМП-1 определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human MMP-8 Immunoassay (R&D Systems, США) и TIMP-1 ELISA (Bender Medsystems GmbH, Австрия) в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава Российской Федерации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием центральной характеристики – медианы; для оценки разброса показателей задействовали квартили; при сравнении – непараметрические методы анализа: U-критерий Манна-Уитни при сравнении независимых групп, парный тест Уилкоксона – при оценке динамики уровней маркеров. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После проведенного лечения при типичной форме ПЛ отмечено улучшение состояния СОПР, но сохранялась незначительная лихеноидная реакция. У пациентов с экссудативно-гиперемиче-

ской формой ПЛ папулы имели выраженный характер, однако располагались на бледно-розовой СОПР.

На этапе диагностики у пациентов обеих групп сравнительный анализ медиан уровня содержания ТИМП-1 ротовой жидкости не выявил статистически значимых различий с контролем ($p=0,49$).

Достоверные различия показателя ММП-8 ротовой жидкости установлены у пациентов с ПЛ 1 и 2 группы по сравнению с здоровыми лицами на 37,5% ($p=0,001$), медианы составили 311 нг/мл и 210 нг/мл, соответственно.

Медиана ММП-8 ротовой жидкости пациентов с ПЛ типичной формы была наименьшей – 303 нг/мл, в то время как при экссудативно-гиперемической форме соответствовала 370 нг/мл.

Статистически значимые различия выявлены и при сравнении соотношения уровней ММП-8 и ТИМП-1 ротовой жидкости пациентов с ПЛ по отношению к контролю ($p=0,006$).

Медиана соотношения ММП-8/ТИМП-1 в группе с экссудативно-гиперемической формой ПЛ достигала 0,55 и превышала в 2 раза значения 1 группы – 1,06 ($p=0,006$).

По окончании курса лечения в обеих группах показатели ММП-8 снижались в 2 раза ($p=0,014$).

У 75% пациентов установлено достоверное уменьшение соотношения ММП-8/ТИМП-1 ($p=0,043$), остальные обследованные не имели положительной динамики. Следует отметить, через 90 дней у данных 25% пациентов с повышенным соотношением ММП-8/ТИМП-1 диагностировали рецидив ПЛ, что проявлялось жалобами на жжение в области элементов поражения, клинически наблюдали появление гиперемии и отек слизистой оболочки полости рта.

Заключение. Таким образом, для оценки эффективности проведенного лечения ПЛ следует мониторировать соотношение уровней содержания ММП-8 и ТИМП-1 ротовой жидкости так, как низкий уровень ТИМП-1 не подавляет коллагенолитическую активность ММП-8, что обуславливает выраженность клинических проявлений, и способствуют развитию рецидива заболевания.

Литература.

1. Содержание матричных металлопротеиназ 8-го и 9-го типа в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. Е. Кушлинский [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и мед. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 201–206.

2. Fitzpatrick, S. G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review / S. G. Fitzpatrick, S. A. Hirsch, S. C. Gordon // *J. of the Am. Dental Associat.* – 2014. – Vol. 145, N 1. – P. 45–56. doi: 10.14219/jada.2013.10

3. Grünwald, B. Recognizing the Molecular Multifunctionality and Interactome of TIMP-1 / B. Grünwald, B. Schoeps, A. Krüger // *Trends in Cell Biology.* – 2019. – Vol. 29, N 1. – P. 6–19. doi: 10.1016/j.tcb.2018.08.006

4. Relationship between human oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma at a genomic level: a datamining study / L. Giacomelli [et al.] // *Bioinformatics.* – 2009. – Vol. 4, N 6. – P. 258–262. doi: 10.6026/97320630004258

5. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer / C. Böckelman [et al.] // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 679. doi: 10.1186/s12885-018-4589-x