

*На правах рукописи*

**АБРАМОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И  
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БУЛЛЕЗНЫМИ  
ПОРАЖЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

**14.01.14 – «Стоматология»**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Москва-2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении национальном медицинском исследовательском центре «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук, профессор

Рабинович Ольга Филипповна  
Бабиченко Игорь Иванович

**Официальные оппоненты:**

**Гажва Светлана Иосифовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии Факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сабанцева Елена Геннадьевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Щеголев Александр Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России».

Защита состоится «24» декабря 2020 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета (Д. 208.111.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении национальном медицинском исследовательском центре «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России по адресу: 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России и на сайте [www.cniis.ru](http://www.cniis.ru)

Автореферат разослан «20» ноября 2020 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
Кандидат медицинских наук

Гусева Ирина Евгеньевна

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

Воспалительно-деструктивные заболевания слизистой оболочки рта, к которым относятся *pernigus vulgaris*, *pernigoid bullosa*, буллезная форма *ruber lichen planus*, имеющие хроническое течение и поражающие слизистую оболочку рта (СОР) и красную кайму губ, протекают с образованием эрозивно-язвенных элементов, локализующихся на разных анатомических областях [Bermejo-Fenoll A., et al., 2010; Torrente-Castells E., et al., 2010; Shen Z.Y., et al., 2012]. Этиологическим фактором в возникновении буллезных поражений СОР является аутоиммунная теория [Родионов, А.Н., 2012; Bork K., Burgdorf W., Hoede N., 2011]. Для данных заболеваний характерно образование пузырей, которые в одном случае образуются внутри эпителия, как при *pernigus vulgaris*, а в другом случае локализация пузырей - субэпителиально, что клинически выражается плотной покрышкой пузыря, покрывающей эрозии (*pernigoid bullosa*, буллезная форма *ruber lichen planus*) [Борк К., Бургдорф В., Хеде Н., 2011; Baum S., Sakka N., Artsi O. et al., 2014]. Предполагается, что отягощающими факторами при данных заболеваниях могут служить различные микроорганизмы и вирусы. В связи с этим, важным представляется изучение состояния показателей не только иммунной системы, но и характера микробной обсемененности [Миченко А.В., Знаменская Л.Ф., Львов А.Н., Волков И.А. и др., 2012; Lavanya N., Jayanthi P., Umadevi K.R., Ranganathan K., 2011].

Сообщения о состоянии цитокинового профиля, как в ротовой жидкости, так и в ткани очагов поражения СОР немногочисленны и порой противоречивы [Lin H.P. et al., 2011; Arenas-Ramirez N., Woytschak J., Boyman O., 2015]. В связи с этим, логичным является изучение при буллезных поражениях цитокинов и иммуноглобулинов, как в ротовой жидкости, так и в пораженной ткани, инициирующих деструктивные изменения эпителия СОР.

В лечении пациентов с буллезными поражениями СОР применяются кортикостероидные препараты, цитостатики, имеющие ряд серьезных побочных эффектов и осложнений [Tsuruta D., Ishii N., et al., 2012; Washio, K., Nakamura, A., Fucuda S., Hashimoto T., Horikawa T., 2013]. В настоящее время одним из неинвазивных методов лечения пациентов с буллезными поражениями СОР, обладающий минимальным побочным действием на организм человека, является метод фотодинамической терапии (ФДТ), который первоначально был предложен для лечения различных форм злокачественных новообразований кожи и внутренних органов [Странадко Е.Ф., Скобелкин О.А., 1998; Гельфонд М.Л. и соавт., 2008; Aghahosseini, F., Arbabi-Kalati F., Fashtami LA., Fateh M. et al., 2009].

ФДТ основана на способности фотосенсибилизатора (ФС) накапливаться в патологических клетках при локальном воздействии лазерного облучения определенной длиной волны, генерирующего образование синглетного кислорода и других активных радикалов, приводящих к развитию сложных биохимических процессов [Railkar R., Agarwal P. K., 2018; Matoba Y., Banno K., Kisu I., Aoki D., 2018; Braathen L. R., 2018]. В литературе не конкретизируются особенности применения ФДТ при лечении буллезных поражений, а также отсутствует алгоритм лечения пациентов с данными заболеваниями СОР.

В связи с вышесказанным, поиск новых диагностических критериев и подходов к комплексному лечению является актуальным, что и определило предмет настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Одним из современных методов лечения хронических воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта является метод фотодинамической терапии. Альтернативные возможности применения фотодинамической терапии в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний и отсутствие данных литературы по использованию метода в терапии этих патологий определили необходимость проведения исследований

по обоснованию включения фотодинамической терапии в патогенетическое лечение буллезных поражений слизистой оболочки рта. На основании полученных данных клинико – лабораторных исследований мы планируем оценить эффективность комплексного лечения и разработать алгоритм проведения патогенетической терапии у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта.

**Цель исследования:** разработка и совершенствование методов диагностики и патогенетической терапии у больных с буллезными поражениями слизистой оболочки рта на основании клинических, микробиологических, иммунологических и иммуногистохимических исследований.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить частоту выявления буллезных поражений (*pemphigus vulgaris*, *pemphigoid bullosa*, буллезная форма *ruber lichen planus*) в структуре заболеваний слизистой оболочки рта за период с 2015 по 2019 гг. по архивным данным отделения ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.
2. Выявить особенности клинического течения буллезных поражений слизистой оболочки рта.
3. Изучить методом полимеразно-цепной реакции видовой состав микрофлоры очагов поражения слизистой оболочки рта.
4. Изучить по данным иммуногистохимического исследования показатели иммунных изменений в очагах поражения слизистой оболочки рта при буллезных заболеваниях.
5. Изучить особенности динамики показателей цитокинового профиля и иммуноглобулинов в ротовой жидкости у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта до и после лечения.
6. Оценить эффективность комплексного лечения у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта.

7. На основании полученных данных разработать алгоритм проведения патогенетической терапии с применением фотодинамической терапии у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта.

### **Научная новизна**

Впервые изучена частота выявления буллезных поражений в структуре заболеваний слизистой оболочки рта по архивным данным отделения ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России за период с 2015 по 2019 гг.

Впервые изучена микробная обсемененность поражений слизистой оболочки рта методом полимеразно-цепной реакции, цитокиновый профиль ротовой жидкости.

С помощью иммуногистохимических маркеров разработаны новые прогностические показатели течения данных заболеваний.

Впервые проведен сравнительный анализ данных цитокинового профиля и иммуноглобулинов в ротовой жидкости у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта.

На основании клинико-лабораторных данных разработан метод комплексного лечения буллезных поражений слизистой оболочки рта с использованием фотодинамической терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании микробиологических методов диагностики (полимеразно-цепная реакция) и патоморфологических исследований изучен патогенез аутоиммунного процесса буллезных поражений слизистой оболочки рта, вследствие чего разработаны новые прогностические показатели течения данных заболеваний.

Проведенный анализ иммунологического статуса пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта до и после лечения установил взаимосвязь тяжести клинического течения и уровня цитокинов и иммуноглобулинов в ротовой жидкости, в результате чего

усовершенствованы схемы комплексной терапии и проведен мониторинг лечения пациентов с данными заболеваниями.

Полученные в ходе исследований данные позволяют проводить раннюю диагностику буллезных поражений слизистой оболочки рта, а также повысить эффективность комплексного лечения, что способствует увеличению сроков ремиссии, сокращению частоты рецидивов, улучшению иммунобиологического статуса врожденного иммунитета.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый алгоритм проведения патогенетической терапии у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта с использованием фотодинамической терапии.

### **Методология и методы исследования**

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Используются клинические, лабораторные и статистические методы исследования. Объектом изучения были 100 пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта, из них пациенты с диагнозами – *pemphigus vulgaris* (25 человек), *pemphigoid bullosa* (35 человек) и буллезная форма *tuber lichen planus* (40 человек). Предмет исследования – ротовая жидкость, эрозивно-язвенные участки слизистой оболочки рта, тканевые и клеточные элементы.

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

1. По данным полимеразно-цепной реакции наличие вирусов в сочетании с патогенными микроорганизмами создают условия для усиления выраженного иммунотоксического действия на слизистой оболочке рта, вызывая возникновение пузырей и эрозий.

2. В основе механизмов нарушения межклеточных контактов эпителиальных клеток выявлено распределение IgG и C3d элементов комплемента, повышенная активность ИЛ-1 и ИЛ-6, фактора некроза опухоли - альфа и рецепторов к ИЛ – 2 в клетках воспалительного

инfiltrата и кератиноцитах на фоне папилломавирусной инфекции (HPV16), что подтверждает участие в патогенезе буллезных поражений слизистой оболочки рта как гуморального, так и клеточного звена иммунитета.

3. Изменение уровня показателей цитокинового профиля и иммуноглобулинов находится в прямой зависимости от степени тяжести клинического течения буллезных поражений слизистой оболочки рта.

4. Выявленные особенности динамики показателей цитокинового профиля и иммуноглобулинов, как до, так и после лечения служат доказательством аутоиммунного генеза данных заболеваний.

5. Применение фотодинамической терапии с внутривенным капельным введением фотодитазина является эффективным методом лечения больных с буллезными поражениями слизистой оболочки рта, что способствует положительной клинической динамике и уменьшению частоты развития рецидивов данных заболеваний.

### **Достоверность и апробация диссертации**

Степень достоверности научной работы определяется достаточным количеством обследованных пациентов (100 человек), современными методами исследования (молекулярно-генетические, патоморфологические и иммунологические методы) и лечения (фотодинамическая терапия), статистической обработкой данных. Всеми пациентами были подписаны листы информированного согласия.

Основные положения диссертации доложены на VIII Научно-практической конференции молодых ученых «Современные научные достижения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России (19 мая 2017 г. Москва); XV Всероссийской научно-практической конференции имени А.Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» (29-30 марта 2018 г. Москва); общеинститутской конференции ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России с

докладом на тему «Особенности патогенеза буллезных поражений слизистой оболочки рта» (27 апреля 2018 г. Москва); VII Всероссийском конгрессе с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (27 сентября 2018 г. Москва); 14<sup>th</sup> Biennial congress of EAOM in conjunction with the world work shop VII on oral medicine 28<sup>th</sup> September 2018. Lindholmen Science Park, Gothenburg; десятой научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» ФГБУ «НМИЦ СЧЛХ» Минздрава России (30 мая 2019 г. Москва); втором международном форуме онкологии и радиологии (26 сентября 2019 г. Москва); общеинститутской конференции ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России с докладом на тему «Комплексный подход в лечении пациентов с буллезными заболеваниями слизистой оболочки рта» (11 сентября 2020 г. Москва).

Апробация диссертации проведена 17.07.2020 г. на совместном заседании сотрудников структурных подразделений: отделения заболеваний слизистой оболочки рта, отделения кариеологии и эндодонтии, отделения пародонтологии, отделения профилактики стоматологических заболеваний, научно-организационного отдела, лабораторий патологической анатомии и микробиологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований внедрены в клиническую практику отделения заболеваний слизистой оболочки рта ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. Полученные данные используются на курсах повышения квалификации кафедры терапевтической стоматологии РМАПО при проведении практических занятий и лекций для ординаторов и аспирантов.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом проведен подробный анализ современной зарубежной и отечественной литературы. В ходе набора материала для диссертационной работы автором были освоены современные методики обследования больных

с буллезными поражениями слизистой оболочки рта. Автор принимал участие в заборе материала и проведении лабораторных исследований. Автор непосредственно проводил лечение пациентов в течение всего времени наблюдения. Автором лично проанализированы результаты исследования и проведена обработка статистически полученных данных. Автор самостоятельно готовил публикации и доклады по теме диссертации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 11 статей в журналах, индексируемых в системе Scopus. Получен 1 патент на способ лечения больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 265 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, 100 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы» и еще 7 глав, в которых изложены результаты собственных исследований и их обсуждение; выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы включает 344 источника, из них отечественных – 143 и зарубежных – 201.

### **Содержание работы**

#### **Материал и методы исследования**

Для достижения цели и решения поставленных задач в отделении заболеваний СОР ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России было проведено комплексное обследование и лечение 100 пациентов с буллезными поражениями СОР, а также проанализирован архивный материал за период с 2015 по 2019 гг.

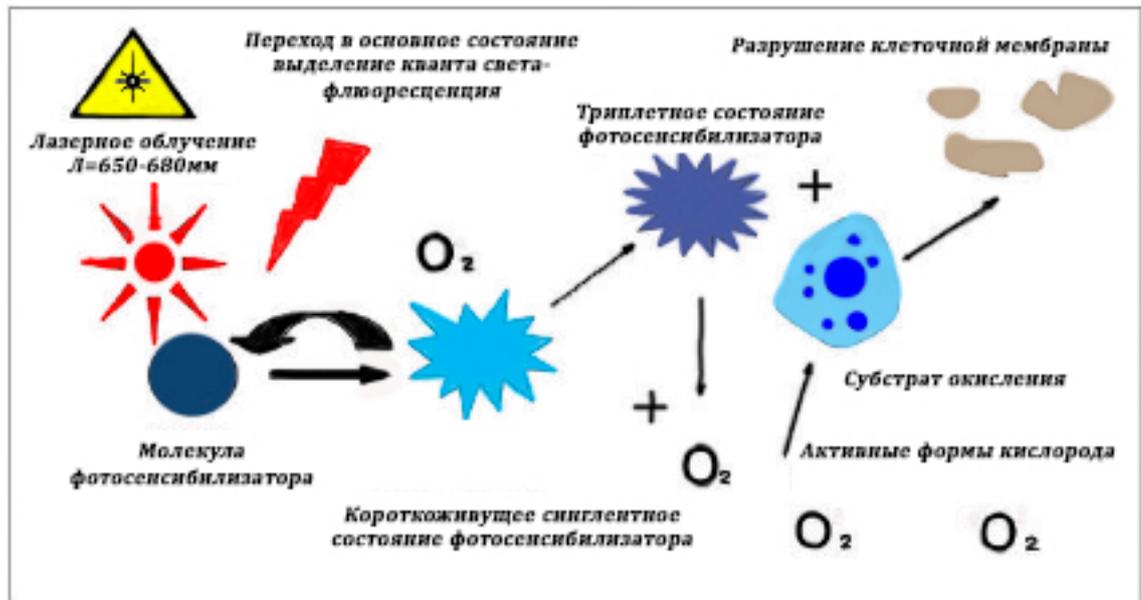
В зависимости от вида заболевания пациенты были распределены на 3 группы – pemphigus vulgaris (25 человек), pemphigoid bullosa (35 человек), буллезная форма ruber lichen planus (40 человек), в возрасте от 28 до 75 лет, из них 9 мужчин и 91 женщина (Таблица 1).

**Таблица 1 – Систематизация пациентов с буллезными заболеваниями СОР по полу и возрасту (n=100)**

Возраст	Количество пациентов	Пол	
		мужской	женский
18-30	2	0	2
31-40	9	1	8
41-50	8	1	7
51-60	27	2	25
61-70	27	2	25
71-75	27	3	24
Всего	100	9	91

Каждая группа пациентов в зависимости от методов лечения была подразделена на 2 подгруппы: контрольная, в которой были применены только традиционные методы лечения, и основная, где применяли традиционные методы лечения и ФДТ с внутривенным введением ФС – фотодитазина. Методика проведения заключалась в следующем: внутривенное капельное введение фотодитазина (рег. уд. № ЛС – 001246 от 18.05.2012 г) осуществляли в условиях стационара под контролем лечащего врача и врача-анестезиолога из расчета 1,4 мг/кг массы тела пациента. Рассчитанную дозу растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30 минут в затемненном помещении. Через 2 часа после введения ФС лечащий врач проводил сеанс лазерного облучения патологически измененных тканей СОР аппаратом «Латус 0.4» ООО «Аткус» (рег. уд. № ФСР 2010/09207 от 13.11.2010) с длиной волны 661–668 нм (Рисунок 1). Мощность (150-400 мВт) и время (10-15 минут) экспозиции устанавливались в зависимости от нозологии, площади

очагов поражения СОР, а также их локализации (язык, щеки, дно полости рта); рассчитывались по специальной таблице. Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывалась исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой энергии (Е) в Дж/см<sup>2</sup>.



**Рисунок 1 – Фотосенсибилизирующий эффект метода ФДТ**

Все подгруппы были сопоставимы между собой по клинической характеристике, микробиологическим, патоморфологическим и иммунологическим проявлениям, характеру сопутствующей патологии.

При обследовании пациентов с буллезными заболеваниями СОР мы использовали медицинскую карту, разработанную в отделении заболеваний слизистой оболочки рта ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. При сборе анамнеза особое внимание уделяли жалобам, длительности и характеру течения заболевания, частоте рецидивов и периодам ремиссии в течение года, приему каких-либо препаратов по поводу соматической патологии, ранее проведенному лечению и его эффективности, а также собирали сведения о гигиене полости рта (регулярность применения гигиенических средств).

Лабораторное обследование пациентов с буллезными заболеваниями СОР включало: молекулярно-генетические, патоморфологические,

иммунологические и статистические методы. Особое внимание при лабораторном обследовании пациентов с буллезными заболеваниями СОР было уделено оценке микробиологического статуса с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Изучение качественного состава микробной флоры проводилось двумя способами забора материала: методом соскоба (100 человек) и биопсии очагов поражения СОР (51 человек). Анализ микрофлоры полости рта включал в себя качественную оценку таких представителей условно-патогенной флоры, как *Fusobacterium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, *Ureaplasma spp.* и вирусов – Herpes Simplex I-II типа, Epstein-Barr virus и Citomegalovirus.

Эпителиальные соскобы с участков поражения СОР для проведения ПЦР-диагностики осуществляли с помощью специальных одноразовых стерильных зондов типа Cervex brush или Voba-brush. Для исследования тканевой ПЦР врач-стоматолог-хирург проводил взятие биопсийного материала, после чего помещал в стерильную пластиковую пробирку типа Эппендорф.

В настоящем исследовании помимо микробиологического статуса мы изучали морфологические особенности с целью выявления факторов иммунного ответа очагов поражения СОР при буллезных заболеваниях, в связи, с чем мы применили гистологический и ИГХ методы исследования.

Для проведения гистологического исследования врач-стоматолог-хирург проводил взятие биопсийного материала. Кусочки ткани фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 7,4). ИГХ исследование биопсийного материала у пациентов с буллезными поражениями СОР проводилось в лаборатории патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России в соответствии со стандартным протоколом.

Особое значение в комплексной диагностике и мониторинге аутоиммунных заболеваний СОР имеет оценка врожденного иммунитета, обусловленная определением показателей уровня провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также основных классов

иммуноглобулинов - IgA, IgM и IgG. Всем пациентам (100 человек) с буллезными заболеваниями СОР было проведено исследование иммунологического статуса до и после лечения. Контролем служили 10 человек, которые обратились к врачу-стоматологу по поводу лечения кариеса и его осложнений; соматической патологии и признаков, указывающих на наличие аутоиммунных заболеваний СОР, у них выявлено не было.

Для изучения врожденного иммунитета у пациентов с буллезными поражениями мы использовали ротовую жидкость как наиболее доступную и простую в получении. Данное исследование проводили иммуноферментным твердофазным методом с помощью коммерческой тест-системы, поставляемой фирмой-изготовителем «Вектор-Бест» (Россия). Метод основан на ферментной визуализации иммунологической реакции антиген-антитело. На поверхности лунок полистирольного микропланшета сорбированы антитела к интерлейкинам, ФНО-а и иммуноглобулинам человека.

Статистическую обработку полученных данных мы проводили с определением средней арифметической ( $M$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ). Учитывая ненормальное распределение отдельных статистических показателей, сравнение трех независимых групп осуществляли непараметрическим методом при помощи U-критерия Манна — Уитни. Достоверными считали различия средних при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился на основе расчета корреляционного коэффициента Пирсона. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

В отделении заболеваний СОР ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России за период с 2015–2019 гг. был проведен анализ 8621 историй болезни пациентов с различными патологиями СОР. Архивный анализ показал, что число пациентов с буллезными поражениями СОР (*pemphigus vulgaris*,

perniphigoid bullosa, буллезная форма rubeus lichen planus) составило 384 человека от общего количества обследованных. Анализ гендерной структуры пациентов с буллезными заболеваниями СОР показал, что чаще всего данными заболеваниями страдают женщины (90,58% случаев), чем мужчины (9,42% случаев) независимо от нозологии в возрасте от 61 до 80 лет. Анализ динамики числа пациентов с буллезными заболеваниями СОР за период с 2015 по 2019 гг. показал тенденцию к увеличению (7,8%). В структуре буллезных поражений СОР наблюдалось преобладание пациентов с perniphigoid bullosa – 52% случаев. Выявляемость пациентов с буллезными поражениями среди всех больных, обратившихся в отделение заболеваний СОР ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России за период с 2015 по 2019 гг., составила 4%.

Клиническое обследование за пациентами как контрольной, так и основной группы с буллезными поражениями СОР проводили при поступлении и на протяжении всего периода лечения. Контрольные осмотры у пациентов основной группы с perniphigus vulgaris СОР осуществляли на 2-й день после применения ФДТ, затем на 7, 10, 21-25 дни с последующим наблюдением один раз в три месяца; с perniphigoid bullosa СОР – 1 раз в пол-года; с буллезной формой rubeus lichen planus СОР– 1 раз в 5-6 месяцев.

Пациенты контрольной и основной группы с буллезными заболеваниями СОР имели четкие клинические характеристики. При perniphigus vulgaris СОР на неизменной или слегка гиперемизированной слизистой определялись одиночные, «холодные» эрозии большей или меньшей величины, по периферии которых наблюдались обрывки покрышек пузырей. Симптом Никольского положительный. Эрозии легко кровоточили во время приема пищи и дотрагивании инструментом. Локализация эрозий при perniphigus vulgaris СОР чаще всего отмечалась на небе, в задних отделах щек, ретромолярном пространстве, реже на боковых и вентральных поверхностях языка, дне полости рта. При локализации на слизистой оболочке и красной кайме губ эрозии быстро покрывались серовато-бурыми и кровянистыми

корками. При длительно сохраняющихся эрозиях во рту общее состояние больных характеризовалось: слабостью, быстрой утомляемостью, что нередко приводило к кахексии.

При *pernigoid bullosa* СОР пузыри располагались на гиперемизованном фоне с прозрачным или геморрагическим содержимым. При осмотре полости рта мы наблюдали плотную покрывку спавшегося пузыря, при вскрытии которого образовывалась эрозия. Симптом Никольского, как правило, отрицательный. Заживление эрозий происходило без рубцевания. Частая локализация пузырей – преимущественно на слизистой оболочке щек, боковых и нижней поверхности языка, углах рта, губ, реже неба и ретромолярного пространства. Часто у таких пациентов выявлялся кандидоз, что осложняло течение данного заболевания.

Буллезная форма *ruber lichen planus* СОР имела сходные черты с неакантолитической пузырчаткой. При осмотре полости рта у пациентов наблюдались пузыри с плотной покрывкой, на гиперемизованном фоне, окруженные белесоватого цвета папулезным рисунком, располагающиеся на слизистой щек, дорсальной поверхности языка, дне полости рта, крайне редко на мягком небе. Пузыри, вскрываясь, образовывали обширные эрозивные поверхности. Симптом Никольского отрицательный. При осмотре СОР можно наблюдать не только эрозии и папулезный рисунок, но и выраженный серовато-желтый налет на дорсальной поверхности языка, с трудом снимающийся при поскабливании. Общее состояние пациентов характеризовалось: снижением веса, апатией и депрессией, развитием фобий.

По результатам собственных исследований женщины болели чаще буллезными поражениями СОР, чем мужчины. Возможно, это объясняется тем, что женщины более подвержены эмоциональным перенапряжениям, эндокринным расстройствам, которые способствуют возникновению буллезных заболеваний СОР. Большую часть пациентов с *pernigoid bullosa* и буллезной формой *ruber lichen planus* составили больные в возрасте от 61 до 70 лет, с *pernigoid bullosa* – от 51 до 61 года.

Основными жалобами у пациентов с *remphigus vulgaris* СОР были: дискомфорт и незначительная боль при пережевывании и проглатывании пищи (особенно пряной и острой пищи), а также при разговоре (если элементы поражения находились на боковых и вентральной поверхностях языка). Пациенты с *remphigoid bullosa* СОР предъявляли жалобы на незначительную боль при приеме острой и горячей пищи, а также выраженное чувство жжения и сухости во рту. Пациенты с буллезной формой *ruber lichen planus* чаще всего жаловались на резкие боли при разговоре, усиливающиеся не только при приеме пищи, но и даже воды. Пациенты нередко отмечали сухость и жжение, а также неприятный запах изо рта.

Проведенный анализ стоматологического статуса пациентов с буллезными поражениями СОР показал неудовлетворительное состояние гигиены – кариозные поражения зубов и его осложнения, сопровождающиеся наличием острых краев зубов; некачественные протезы и металлические включения в виде коронок из разнородных металлов, которые приводят к травме СОР и усугубляют течение данных заболеваний (Таблица 2). Так, у пациентов с *remphigus vulgaris* СОР в высоком проценте случаев (84%) выявлялись заболевания пародонта (гингивит, пародонтит различной степени тяжести), наличие в полости рта кариеса отмечалось в 68% случаев, нуждаемость в рациональном протезировании и замене амальгамовых пломб на пломбы из современных пломбирочных материалов составили 80% случаев от общего количества больных. У пациентов с *remphigoid bullosa* СОР имелись заболевания пародонта в 83% случаев, наличие кариеса зубов и его осложнений – в 66% случаев и в 69% случаев пациенты нуждались в рациональном протезировании зубов, так как большинство из них страдало частичной вторичной адентией. У пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* СОР анализ стоматологического статуса показал, что в 93% случаев имелись заболевания пародонта различной степени тяжести; в 73% случаев отмечали кариес, пульпиты и периодонтиты, в 83% случаев пациенты нуждались в замене некачественных протезов и рациональном

протезировании. Таким образом, полноценная санация полости рта, включающая лечение кариеса зубов и его осложнений, замену пломб, шлифование острых краев зубов, рациональное протезирование, дает возможность устранить механическую травму пищей СОР, восполнить дефекты зубных рядов и тем самым, уменьшить провоцирующие факторы, влияющие на развитие обострений и течение данных заболеваний.

**Таблица 2 – Стоматологический статус пациентов с буллезными заболеваниями СОР**

Клинические проявления	Pemphigus vulgaris		Pemphigoid bullosa		Ruber lichen planus (буллезная форма)	
	(n=25)		(n=35)		(n=40)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Кариес зубов и его осложнения	17	68%	23	66%	29	73%
Некачественные и амальгамовые пломбы	13	52%	18	51%	25	63%
Заболевания пародонта (гингивит, пародонтит)	21	84%	29	83%	37	93%
Наличие протезов из разнородных металлов	8	32%	10	29%	16	40%
Необходимость в протезировании и замене некачественных протезов	20	80%	24	69%	33	83%

При тщательном сборе анамнеза у пациентов с буллезными заболеваниями СОР было выявлено наличие соматической патологии (Таблица 3): болезни желудочно-кишечного тракта, эндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой, половой, мочеполовой системы, нервно-психические расстройства. Следует отметить, что нередко у одного больного имелось

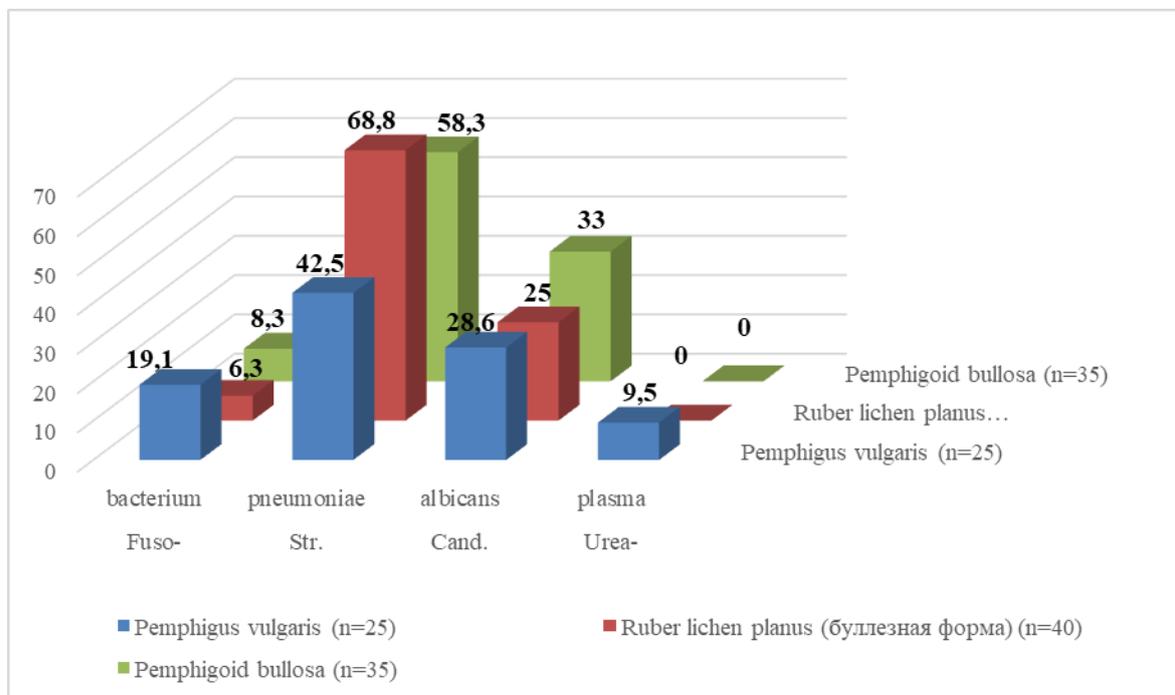
несколько сопутствующих заболеваний. Наиболее часто наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта (в 100% случаев), а именно: хронический гастрит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь 12-ти перстной кишки и желудка и т.п. Обращает на себя внимание наличие эндокринной патологии у пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* (в 78 % случаев). В связи с чем, пациенты данной группы находились на диспансерном учете у врача-эндокринолога и принимали соответствующие препараты.

**Таблица 3 – Распределение пациентов с буллезными заболеваниями СОР в зависимости от соматической патологии**

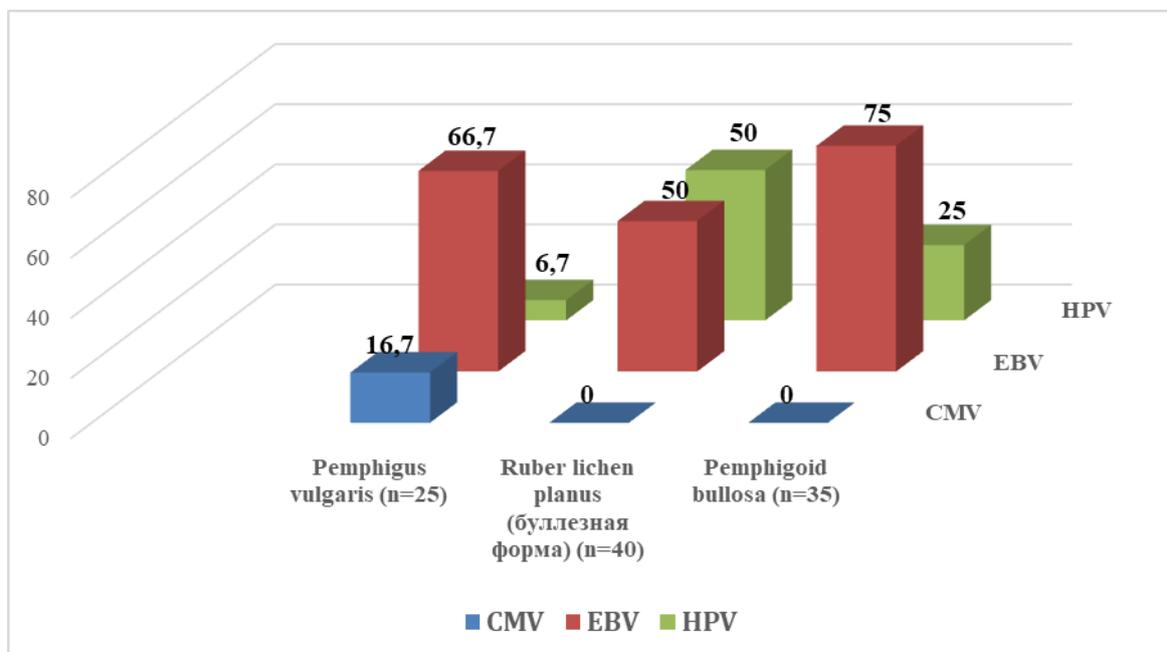
Соматические заболевания	<b>Pemphigus vulgaris</b>		<b>Pemphigoid bullosa</b>		<b>Ruber lichen planus (буллезная форма)</b>	
	(n=25)		(n=35)		(n=40)	
	<b>Абс. число</b>	<b>%</b>	<b>Абс. число</b>	<b>%</b>	<b>Абс. число</b>	<b>%</b>
Патология желудочно-кишечного тракта	25	100%	35	100%	40	100%
Патология эндокринной системы	11	44%	16	46%	31	78%
Патология дыхательной системы	21	84%	33	94%	36	90%
Патология сердечно-сосудистой системы	14	56%	22	63%	25	63%
Патология половой системы	3	12%	5	14%	8	20%
Патология мочеполовой системы	8	32%	7	20%	19	48%
Нервно-психические заболевания	6	24%	9	26%	21	53%

При оценке микробиологического статуса методом соскоба с элементов поражения СОР было установлено (Рисунок 2, 3), что чаще всего у больных с *pemphigus vulgaris* был выявлен *Str.pneumoniae* в 42,5% случаев, в 58,3% – при *pemphigoid bullosa* и буллезной форме *ruber lichen planus* СОР в 68,8% случаев. На втором месте по частоте выявления была *C. albicans*. В 33,0%

случаев грибы рода *Candida* были обнаружены у больных с pemphigoid bullosa, в 28,6% – у пациентов с pemphigus vulgaris COP и в 25,0% случаев выявлялись у пациентов с буллезной формой ruber lichen planus COP. Фузобактерии были обнаружены значительно реже, наибольший процент был выявлен у больных с pemphigus vulgaris COP в 19,1% случаев. По результатам проведенного исследования у пациентов с буллезными заболеваниями COP методом соскоба наиболее часто были определены EBV и HPV. У больных с pemphigus vulgaris и pemphigoid bullosa COP EBV выявлялся в 66,7% и 75,0% случаев соответственно, а при буллезной форме ruber lichen planus – в 50%. HPV чаще определяли у пациентов с буллезной формой ruber lichen planus в 50,0% случаев. Во всех группах отмечена комбинация между *Str.pneumoniae* и *C. albicans*, особенно у пациентов с буллезной формой ruber lichen planus в 16,7% случаев. У больных с pemphigus vulgaris наиболее часто встречающаяся ассоциация была отмечена между *Str.pneumoniae* и EBV в 36,4% случаев. У больных с pemphigoid bullosa COP встречалась ассоциация фузобактерий, грибов рода *Candida*, *Str.pneumoniae* и EBV в 38,5% случаев.

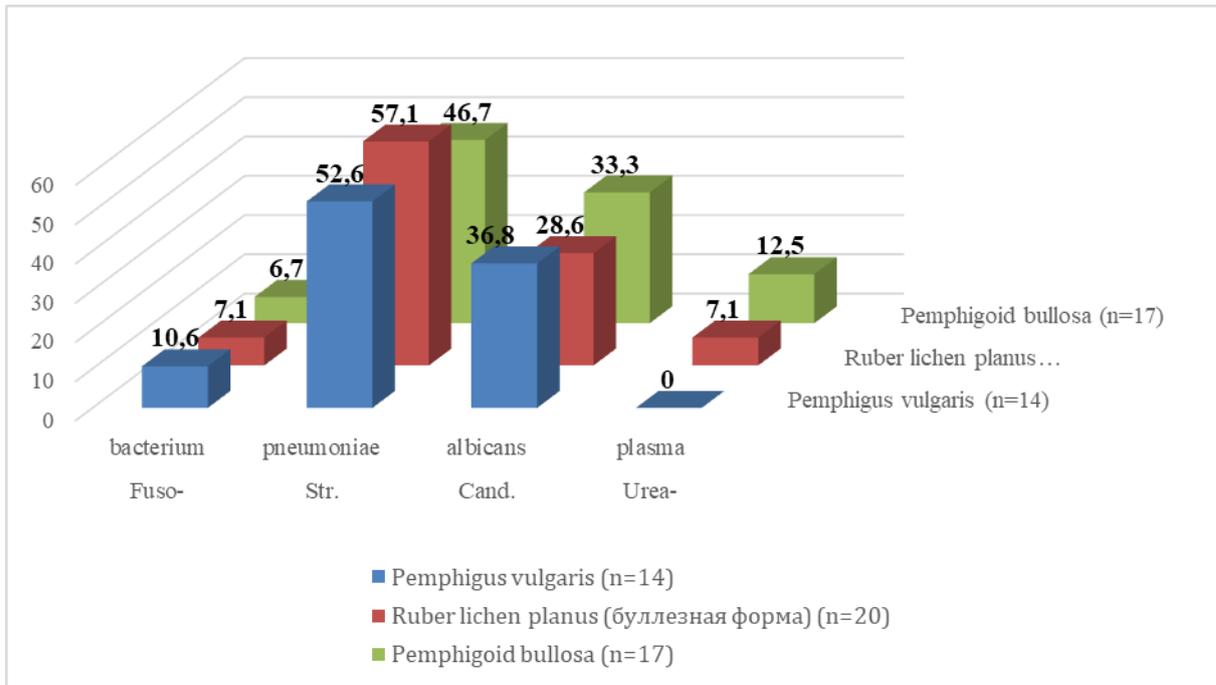


**Рисунок 2 – Частота выявления микроорганизмов у пациентов с буллезными заболеваниями COP (соскоб, n=100, %)**

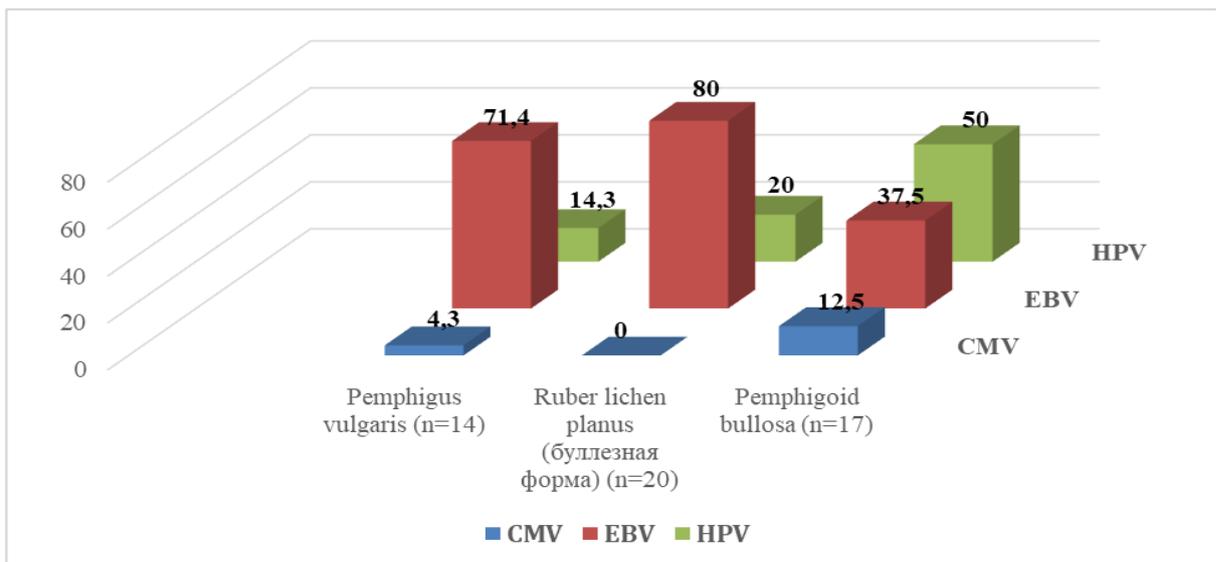


**Рисунок 3 – Частота выявления вирусов у пациентов с буллезными заболеваниями СОР (соскоб, n=100, %)**

При исследовании биоптатов очагов поражений СОР методом ПЦР (Рисунок 4) прослеживается аналогичная тенденция, характерная для микробной флоры буллезных поражений методом соскоба. Однако, в сравнении с результатами ПЦР методом соскоба, в биоптате частота выявления EBV увеличилась, особенно у больных с буллезной формой ruber lichen planus на 30,0%, а у больных с pemphigoid bullosa снизилась в два раза (Рисунок 5). У пациентов с pemphigus vulgaris и pemphigoid bullosa СОР частота выявления HPV увеличилась в два раза. Ассоциации *Str.pneumoniae* и *S. albicans* встречались достаточно часто у исследуемых групп: pemphigus vulgaris – 26,3%, pemphigoid bullosa – 20,0%, у пациентов с буллезной формой ruber lichen planus в 14,3% случаев. У больных с pemphigus vulgaris СОР в 31,6% случаев была отмечена ассоциация *Str.pneumoniae*, *S. albicans* и EBV. У пациентов с буллезной формой ruber lichen planus в высоком проценте случаев (28,6%) были выделены ассоциации *Str.pneumoniae*, EBV и CMV.



**Рисунок 4 – Частота выявления микроорганизмов у пациентов с буллезными заболеваниями СОР (биопсия, n=51, %)**

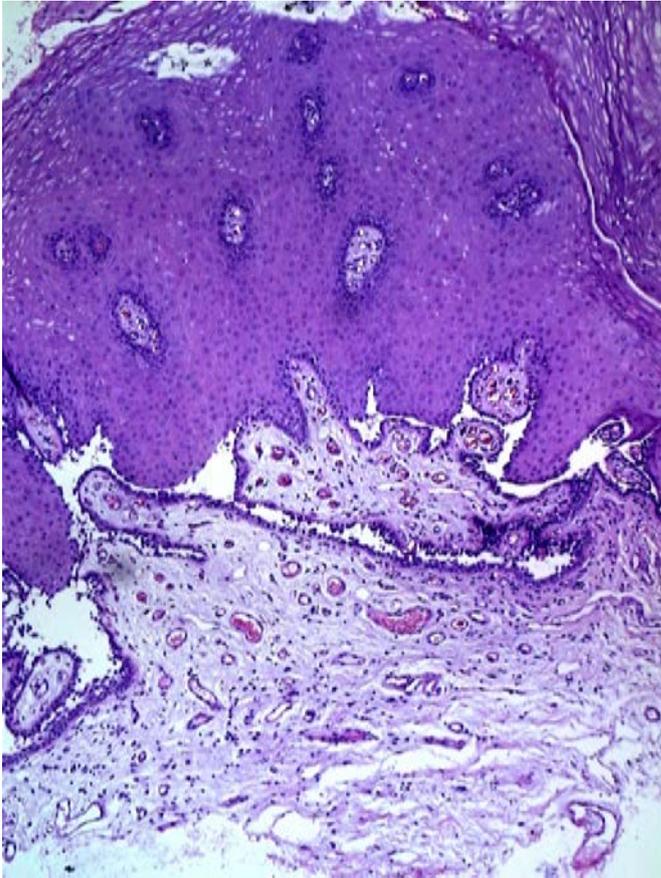


**Рисунок 5 – Частота выявления вирусов у пациентов с буллезными заболеваниями СОР (биопсия, n=51, %)**

Таким образом, использование современных методов диагностики на основе ПЦР имеет важное клиническое значение, поскольку с его помощью можно выявлять биологические маркерные микроорганизмы, отягощающие течение буллезных поражений СОР. Выявление на более ранних этапах ведения пациентов с буллезными заболеваниями Str. pneumoniae, Candida

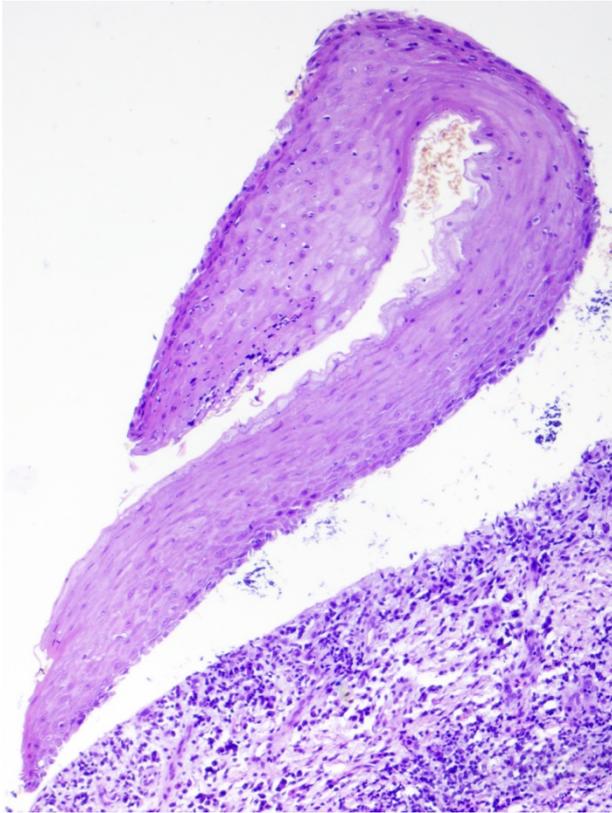
*albicans* и *Fusobacterium*, ассоциированных с герпетическими вирусами, следует расценивать как один из пусковых механизмов аутоиммунного конфликта, вызывающий в дальнейшем появление специфической клинической картины данных заболеваний, что позволяет нам проводить противомикробное и противовирусное лечение.

Патоморфологические изменения при буллезных поражениях СОР связаны с действием механизмов иммунного ответа, а именно, **pemphigus vulgaris** характеризуется парабазальным акантолизом кератиноцитов, повреждением клеток шиповатого слоя эпителия с увеличением межклеточных лакун за счет разрушения межклеточных контактов, на базальной мембране наблюдаются акантолитические клетки (Рисунок 6). При ИГХ-исследовании у пациентов с **pemphigus vulgaris СОР** в парабазальной зоне эпителия нами выявлено распределение IgG и C3d элементов комплемента; в шиповатой зоне в клетках воспалительного инфильтрата и кератиноцитах - ИЛ-1 и ИЛ-6. Высокая концентрация ФНО-а в клетках воспалительного инфильтрата и рецепторов к ИЛ - 2 на поверхности тучных клеток, расположенных в парабазальной зоне эпителия, а также наличие HPV16 в цитоплазме эпителиальных клеток и в клетках воспалительного инфильтрата свидетельствуют о значительной роли провоспалительных цитокинов и вирусов (HPV16) в повреждении эпителия при данной патологии.



**Рисунок 6 – Морфологическая характеристика pemphigus vulgaris СОР. Окраска гематоксилин-эозином (x100)**

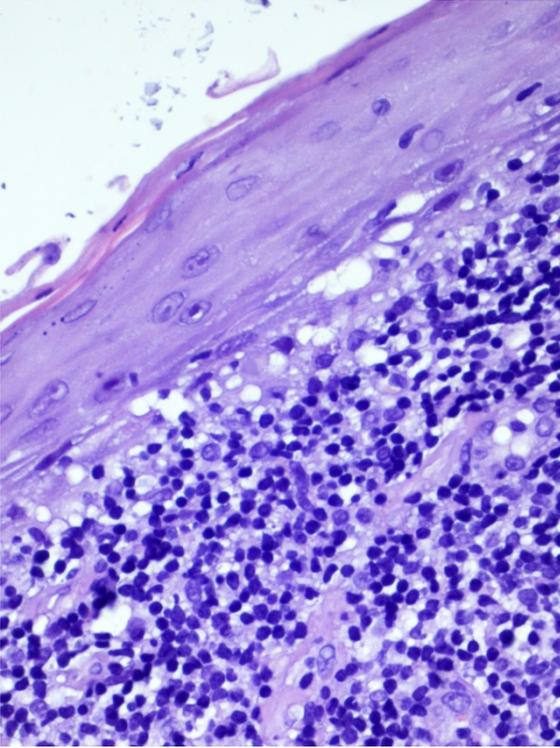
У пациентов с **буллезной формой КПЛ СОР** морфологическая картина характеризовалась разрушением базального клеточного слоя с появлением гидропически измененных базальных кератиноцитов на фоне гиперкератоза (Рисунок 7). При ИГХ-исследовании у пациентов с **буллезной формой КПЛ СОР** в сосудах грануляционной ткани и на дне язвенного дефекта отмечалось распределение IgG и C3d элементов комплемента, ИЛ-1 и ИЛ-6 экспрессируются в эпителиальных клетках базального и парабазального слоев, в которых впоследствии формируются апоптотические Civatte bodies. Отмечена высокая концентрация ФНО-а в клетках воспалительного инфильтрата и рецепторов к ИЛ - 2 на поверхности тучных клеток, расположенных в базальной зоне эпителия. Гидропические изменения в базальном слое СОР у пациентов с данным заболеванием могут приводить к наличию в биоптатах HPV16 и EBV.



**Рисунок 7 – Морфологическая характеристика ruben lichen planus COP (буллезная форма). Окраска гематоксилин-эозином (x100)**

У пациентов с **pemphigoid bullosa COP** морфологическая картина характеризовалась отделением эпителия от подлежащей соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки за счет формирования вакуолей, выраженным лимфоцитарным инфильтратом (Рисунок 8). При ИГХ-исследовании у пациентов с **pemphigoid bullosa COP** выраженная экспрессия ИЛ-1 и ИЛ-6 свидетельствует о повреждении эпителия за счет формирования вакуолей; ФНО-а и рецепторы к ИЛ - 2 распределялись на мембранах тучных клеток воспалительного инфильтрата; HPV16 выявлялся в клетках как воспалительного инфильтрата, так и в базальном слое эпителия. Во всех слоях многослойного плоского эпителия при ИГХ - исследовании визуализируются хорошо сохранившиеся межклеточные контакты.

Таким образом, анализируя имеющиеся данные по патогенезу буллезных поражений COP, становится понятным главенствующая роль иммунной системы в развитии аутоиммунного конфликта.



**Рисунок 8 – Морфологическая характеристика remphigoid bullosa COP. Окраска гематоксилин-эозином (x 400)**

У пациентов с remphigus vulgaris COP состояние врожденного иммунитета активизируется, что сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в ротовой жидкости у данной категории больных по сравнению с группой контроля. Гуморальный иммунитет у пациентов с remphigus vulgaris COP, поддерживаемый иммуноглобулинами, находится в состоянии острой воспалительной реакции за счет увеличения количества IgM и снижения уровня IgA. Возможно, это связано с тем, что при remphigus vulgaris COP количество патогенных микроорганизмов очень высоко, что вызывает снижение синтеза IgA.

У пациентов с remphigoid bullosa по сравнению с другими аутоиммунными поражениями COP мы наблюдали значительное снижение ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в ротовой жидкости у данной категории больных по сравнению с контрольной группой. Однако, уровень ФНО-а превышает значения ( $p > 0,05$ ), полученные в контрольной группе, в 5 раз; повышается

уровень IgA, что свидетельствует о наличии обострения хронического воспалительного процесса.

У пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* СОР отмечается высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , направленный на подавление высокой продукции ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Местный иммунный статус ротовой жидкости у данной группы пациентов характеризуется достоверным ( $p < 0,05$ ) угнетением синтеза IgA и ростом уровня IgM и IgG, что является результатом аутоиммунного процесса.

На основании полученных данных исследования можно констатировать, что при буллезных поражениях СОР наблюдаются изменения в иммунном статусе, как в тканях слизистой оболочки, так и в ротовой жидкости. Эти изменения носят разнонаправленный характер и отражают интенсивность воспалительно-дистрофических процессов во рту. Вероятно, усиление продукции провоспалительных цитокинов и нарастание цитотоксической реакции в пораженных тканях и ротовой жидкости имеют непосредственное отношение к развитию патологического процесса и оказывают деструктивное воздействие на ткани полости рта. На основании вышеизложенного, необходимость поиска новых методов терапии является актуальным.

Комплексное лечение пациентов с буллезными поражениями СОР включало в себя назначение, как общей терапии, так и местного лечения.

При анализе результатов обследования больных контрольной и основной группы учитывались патогенетические механизмы развития буллезных поражений СОР, особенности клинической картины, сопутствующие и перенесенные заболевания. Всем пациентам с буллезными поражениями СОР была назначена санация полости рта, заключающаяся в лечении кариеса зубов, замене амальгамовых пломб, шлифовывании острых краев зубов, удалении разрушенных зубов, а также проведении профессиональной гигиены – снятие мягкого и цветного налета, над - и поддесневого зубного камня), по показаниям рекомендовали рациональное протезирование с использованием безметалловых конструкций. Эти мероприятия пациентам

проводили в период ремиссии. Настоятельно рекомендовали больным исключить из рациона питания горячую, острую, красную и кислую пищу, алкоголь, курение.

Местное лечение включало в себя назначение обезболивающих средств в виде растворов для полосканий – Tantum-Verde в разведении 1:3 или ОКИ, применяемых до еды. После еды пациенты прополаскивали рот любыми антисептическими растворами (Mexidol-dent, Colgate, Vivax, Listerine и т.п.). По показаниям – противогрибковые мази или кремы (клотримазол крем или дермовеит), а также противогрибковые растворы (1% раствор кандид, 10% бура в глицерине) в виде аппликаций на элементы поражения СОР. Кератопластическая терапия.

При наличии выраженного чувства тревоги и для нормализации деятельности нервной системы пациентов направляли на консультацию к врачу психотерапевту с последующей коррекцией психосоматических состояний.

Из общеукрепляющего лечения пациентам с буллезными поражениями СОР назначали различные витамины по результатам анализов (витамины группы В и микроэлементы).

Пациентам контрольной группы с *remphigus vulgaris* СОР (n=9) назначали глюкокортикостероидные препараты, оротат калия или панангин, фолиевую кислоту, витамин С. Общее лечение так же заключалось в применении цитостатиков: метотрексата или циклоспорина. По показаниям назначали внутривенно капельно дезинтоксикационные растворы. Всем пациентам с *remphigus vulgaris* СОР назначали клинико-лабораторные методы исследования, по результатам которых рекомендовали противомикробные, антимикотические, противовирусные препараты (трихопол, флюкостат / дифлюкан, валтрекс / аллокин - альфа). Для улучшения микробиотоза полости рта больным рекомендовали пре- и пробиотики: бифидумбактерин, бифилиз и ацилакт, нормофлорин – Б, Л, пиобактериофаг комплексный.

Оценку эффективности лечения пациентов контрольной и основной группы с буллезными поражениями СОР проводили на основании изучения изменений клинической симптоматики, сроков эпителизации патологических элементов, частоте рецидивов и периодам ремиссии в течение года (Таблица 4).

**Таблица 4 – Оценка эффективности лечения больных с буллезными поражениями СОР\* (n=100)**

Клиническая характеристика	<b>Pemphigus vulgaris</b>		<b>Pemphigoid bullosa</b>		<b>Ruber lichen planus (буллезная форма)</b>	
	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=9)	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=10)
<b>Субъективные ощущения пациента (дни)</b>	11 10 ÷ 12	19,5 18 ÷ 21	7,5 7 ÷ 8	11,5 11 ÷ 12	9,5 9 ÷ 10	13 12 ÷ 14
<b>Сроки эпителизации элементов поражения (дни)</b>	19 16 ÷ 22	27,5 25 ÷ 30	11 10 ÷ 12	16 14 ÷ 18	12,5 11 ÷ 14	18 16 ÷ 20
<b>Частота рецидивов (в год)</b>	3 2 ÷ 4	6 4 ÷ 8	1,5 1 ÷ 2	3 2 ÷ 4	2 1 ÷ 3	4 3 ÷ 5
<b>Периоды ремиссии (месяцы)</b>	5 4,1 ÷ 6,9	3 2,0 ÷ 4,0	9 7,9 ÷ 10,1	6 5,2 ÷ 6,8	7 5,9 ÷ 8,1	5 4,1 ÷ 5,9

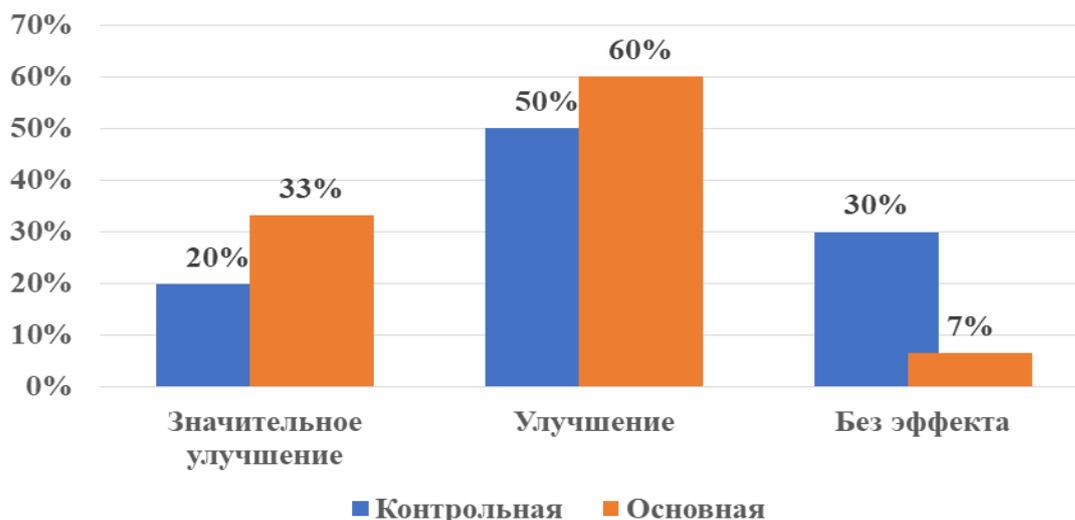
\* Представлены средние величины и их 95% доверительные интервалы.

Пациенты контрольной группы с pemphigus vulgaris СОР отмечали улучшение общего состояния, что характеризовалось уменьшением болей во рту, чувства дискомфорта и стянутости на 18-21 день, уменьшение отека наступало на 19-20 день, сроки эпителизации очагов поражения варьировали от 25 до 30 дней, количество рецидивов наблюдалось до 6 раз в год. Таким образом, у пациентов контрольной группы с pemphigus vulgaris СОР улучшение наблюдалось у 5 пациентов (в 50% случаев), значительное

улучшение – у 2-х пациентов (в 20% случаев) и без эффекта – у 3-х пациентов (в 30% случаев).

Всем пациентам основной группы с *remphigus vulgaris* COP (n=16) применяли традиционные методы лечения в сочетании с ФДТ. С помощью проведенного лечения больных с *remphigus vulgaris* COP с включением метода ФДТ удалось достигнуть хороших клинических результатов – более существенных, чем в контрольной группе.

Было установлено, что у пациентов основной группы с *remphigus vulgaris* COP наступало улучшение общего состояния, уменьшение отека и гиперемии происходило на 11-13 день в сравнении с группой контроля, где отек уменьшался только на 19-20 день. Боль уменьшалась или полностью исчезала на 10-12 день по сравнению с контрольной группой, где боль исчезала только на 18-21 день. Сроки эпителизации патологических элементов COP варьировались от 16 до 22 дней по сравнению с группой контроля, где заживление элементов поражения наступало на 25-30 день. У пациентов основной группы количество рецидивов составляло в среднем 3 раза в год. У пациентов основной группы с *remphigus vulgaris* COP улучшение было достигнуто у 15 пациентов (в 60% случаев), значительное улучшение – у 8 пациентов (в 33% случаев) и без эффекта – у 2-х пациентов (в 7% случаев) (Рисунок 9).



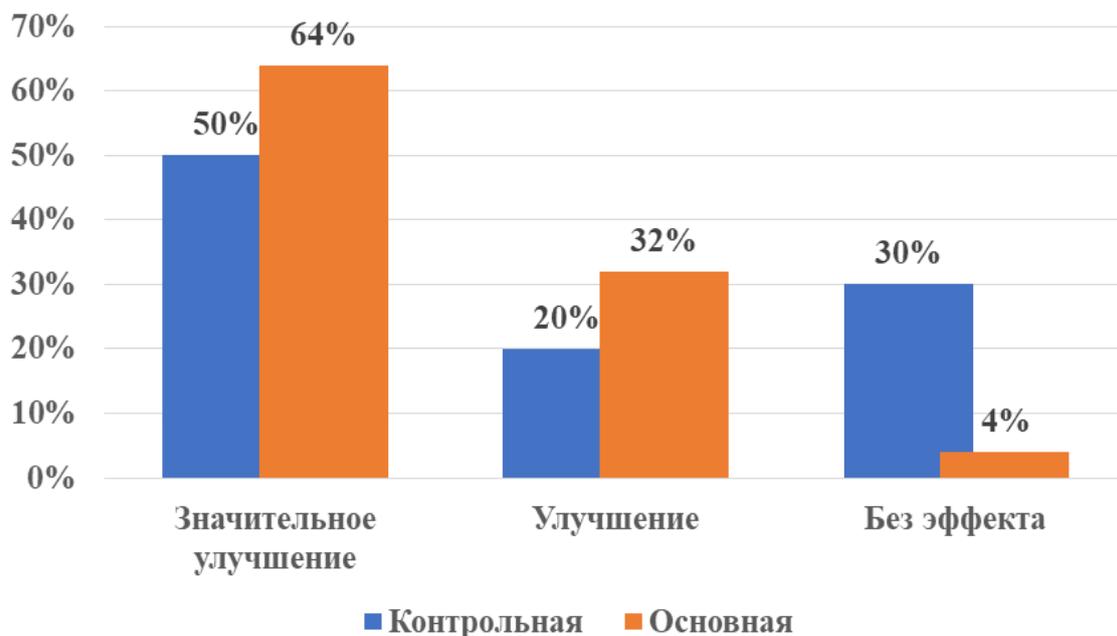
**Рисунок 9 – Оценка эффективности комплексного лечения пациентов контрольной и основной группы с *remphigus vulgaris* COP**

Пациентам контрольной группы с remphigoid bullosa COP (n=10) в зависимости от тяжести поражения и общего состояния пациентов назначались глюкокортикостероиды (преднизолон от 20 до 40 мг/сут).

Пациенты контрольной группы с remphigoid bullosa COP отмечали улучшение общего состояния, уменьшение болей, чувства дискомфорта и стянутости на 11-12 день, уменьшение отека наступало на 10-13 день, сроки эпителизации элементов поражения COP варьировали от 15 до 18 дней, количество рецидивов составило в среднем 3 раза в год. Таким образом, у пациентов контрольной группы с remphigoid bullosa COP значительное улучшение наблюдалось у 5 пациентов (в 50% случаев), улучшение – у 2-х пациентов (в 20% случаев) и без эффекта – у 3-х пациентов (в 30% случаев).

Пациентам основной группы с remphigoid bullosa COP (n=25) в дополнение к традиционному лечению применяли ФДТ методом внутривенного капельного введения фотодитазина в условиях стационара (по ранее описанной методике). Курс лечения данной группы пациентов в среднем составил 2 раза в год.

У пациентов основной группы с remphigoid bullosa COP, где на фоне традиционных методов лечения, применяли ФДТ, наступало улучшение общего состояния, уменьшение отечности и гиперемии наблюдалось на 6-8 день в сравнении с группой контроля, где отек уменьшался только на 10-13 день. Боль уменьшалась или полностью исчезала на 7-8 день по сравнению с контрольной группой, где боль исчезала только на 11-12 день. Сроки эпителизации патологических элементов COP варьировались от 10 до 12 дней по сравнению с группой контроля, где заживление элементов поражения наступало на 15-18 день. У пациентов основной группы количество рецидивов составляло в среднем до 1,5 раз в год. Таким образом, у пациентов основной группы с remphigoid bullosa COP значительное улучшение наблюдалось у 16 пациентов (в 64% случаев), улучшение – у 8 человек (в 32% случаев), без эффекта – у 1 пациента (в 4% случаев) (Рисунок 10).



**Рисунок 10 – Оценка эффективности комплексного лечения пациентов контрольной и основной и группы с pemphigoid bullosa COP**

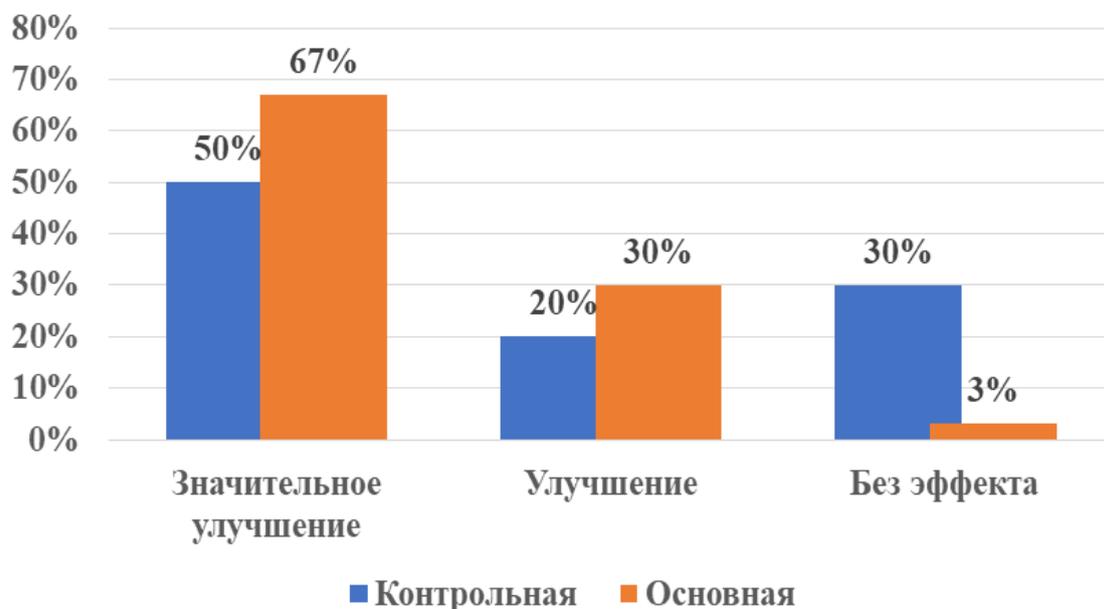
Пациентам контрольной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* COP (n=10) в зависимости от тяжести и площади поражений COP назначали курс гидроксихлорохина; применялся препарат ликопид (как препарат выбора) в сочетании с полиоксидонием.

Пациенты контрольной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* COP отмечали улучшение общего состояния, уменьшение болей, чувства дискомфорта и стянутости на 12-14 день, уменьшение отека наступало на 11-13 день, сроки эпителизации элементов поражения COP варьировали от 16 до 20 дней, количество рецидивов составило в среднем 4 раза в год. Таким образом, у пациентов контрольной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* COP значительное улучшение наблюдалось у 5 пациентов (в 50% случаев), улучшение – у 2-х пациентов (в 20% случаев) и без эффекта – у 3-х пациентов (в 30% случаев).

Пациентам основной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* COP (n=30) в дополнение к стандартной схеме лечения назначали ФДТ методом внутривенного капельного введения фотодитазина в условиях стационара.

Курс лечения в зависимости от клинической картины и общего состояния пациентов составил в среднем один раз в 7-8 месяцев.

У пациентов основной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* СОР при включении в комплексную терапию ФДТ отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение отечности и гиперемии наблюдалось на 7-9 день в сравнении с группой контроля, где отек уменьшался только на 11-13 день. Боль уменьшалась или полностью исчезала на 9-10 день по сравнению с контрольной группой, где боль исчезала на 12-14 день. Сроки эпителизации патологических элементов СОР варьировались от 11 до 14 дней по сравнению с группой контроля, где заживление элементов поражения наступало на 16-20 день. У пациентов основной группы количество рецидивов составляло в среднем до 2-х раз в год. Таким образом, у пациентов основной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* СОР значительное улучшение составило у 20 пациентов (в 67% случаев), улучшение – у 9 пациентов (в 30% случаев) и без эффекта – у 1 пациента (в 3% случаев) (Рисунок 11).

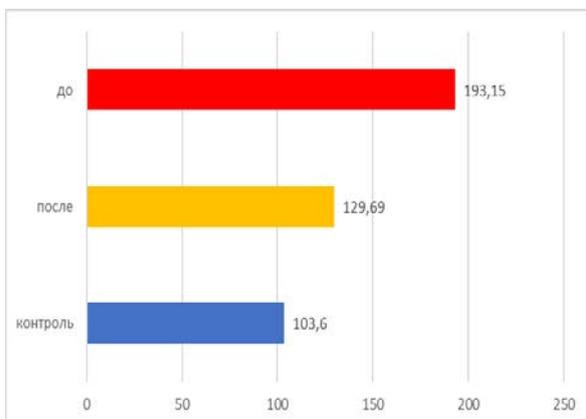


**Рисунок 11 – Оценка эффективности комплексного лечения пациентов контрольной и основной группы с буллезной формой *ruber lichen planus* СОР**

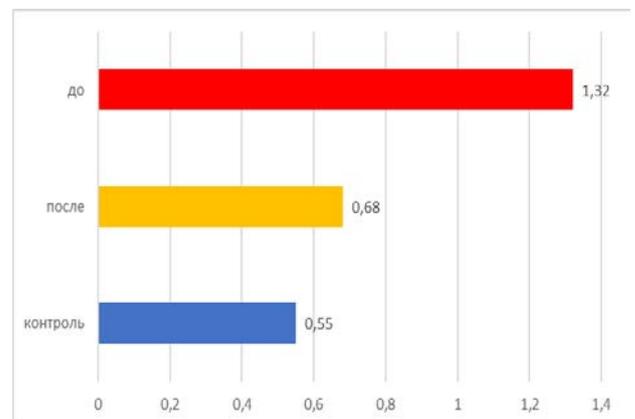
Таким образом, включение ФДТ в схему комплексного лечения пациентов с буллезными поражениями СОР является патогенетически обоснованным и позволяет значительно повысить эффективность комплексной терапии, что выражается в увеличении длительности ремиссии и уменьшении частоты рецидивов.

После проведенного лечения у пациентов с буллезными поражениями СОР, как в основной, так и в контрольной группе проводилось исследование ротовой жидкости для определения уровня провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

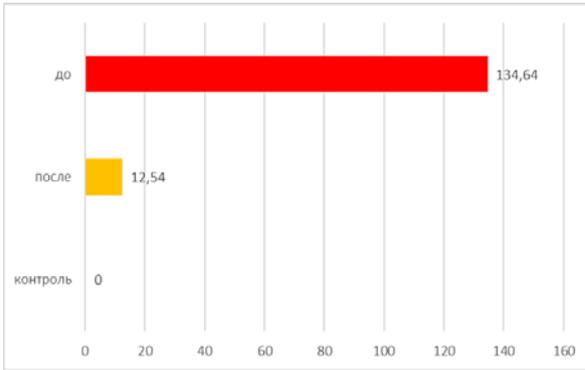
После проведенного комплексного лечения у пациентов с *remphigus vulgaris* СОР в ротовой жидкости снизился уровень провоспалительных цитокинов (Рисунок 12), а также уровень иммуноглобулинов А, М и G, однако, концентрация иммуноглобулинов превышала показатели нормы, что говорит о выраженных аутоиммунных процессах при данном заболевании, проявляющихся на СОР тяжелым клиническим течением.



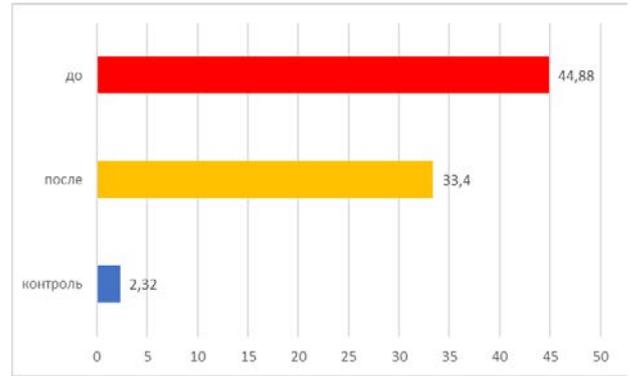
а)



б)



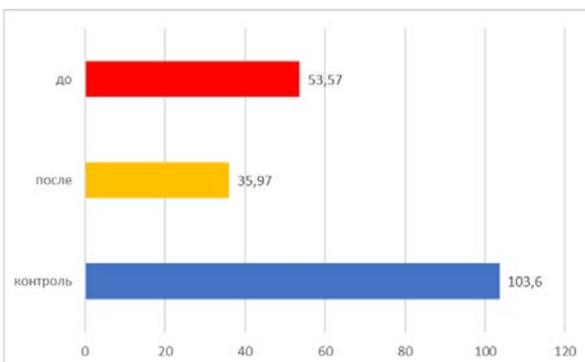
в)



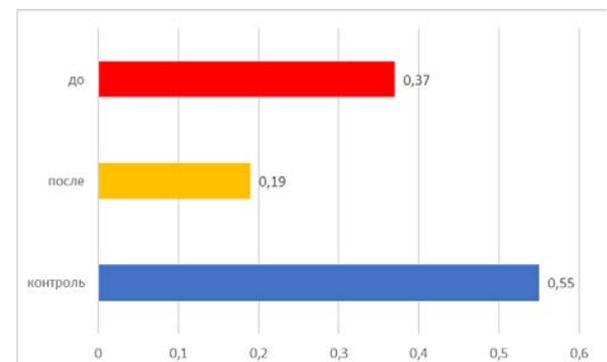
г)

**Рисунок 12 – Количество ИЛ-1 $\beta$  (а-), ИЛ-2 (б-), ИЛ-6 (в-), ФНО-а (г-) в ротовой жидкости у пациентов с pemphigus vulgaris COP до и после комплексного лечения, пг/мл**

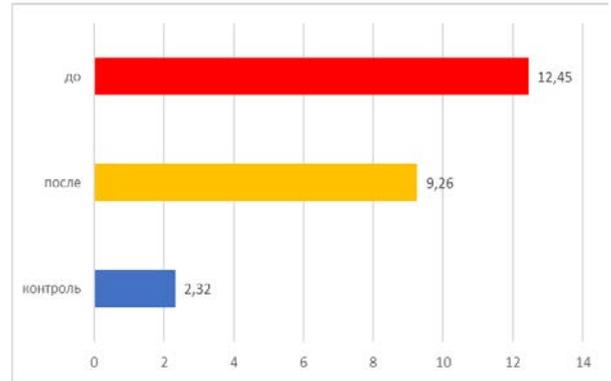
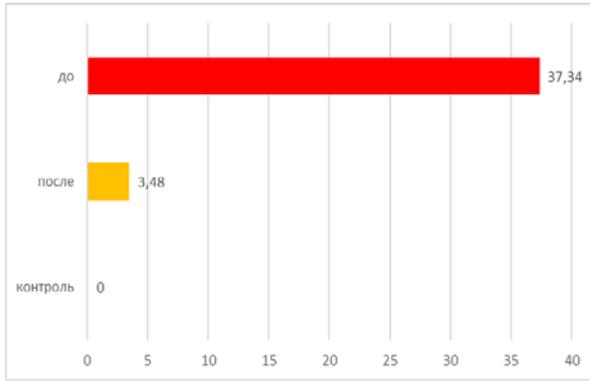
У пациентов с pemphigoid bullosa COP в ротовой жидкости после проведенного лечения количество ИЛ-1 $\beta$  было в пределах нормы, а содержание ИЛ-6 было снижено в 10 раз (Рисунок 13). Проводимое лечение обеспечивало снижение в ротовой жидкости ИЛ-2, значение которого оставалось в пределах контрольных цифр. Выявленный большой разброс количества ФНО-а в ротовой жидкости у пациентов с pemphigoid bullosa COP сохранялся и после проведенного лечения в сравнении с группой контроля; количество IgG в ротовой жидкости приближалось к норме. Таким образом, проведенное комплексное лечение нормализовало защитные процессы в COP у пациентов с pemphigoid bullosa, однако, изменения сохранялись в отношении IgA и IgM, что связано с аутоиммунными процессами при данной форме заболевания.



а)



б)

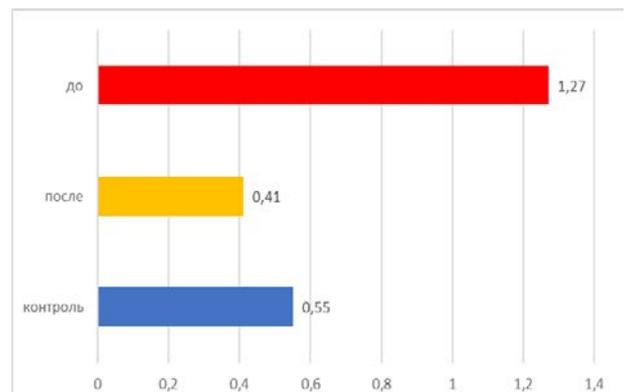
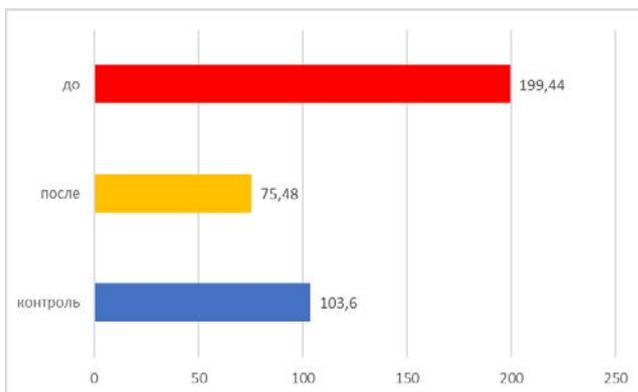


в)

г)

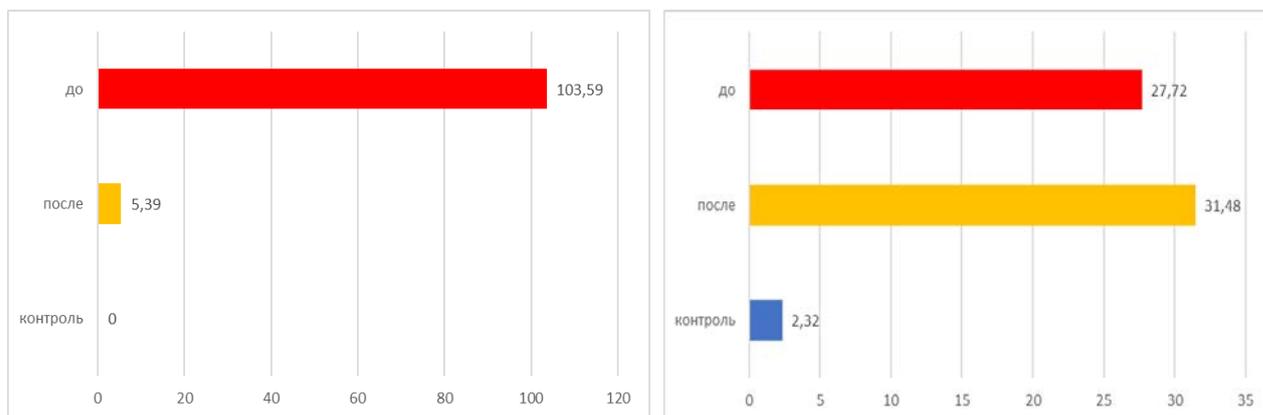
**Рисунок 13 – Количество ИЛ-1β (а-), ИЛ-2 (б-), ИЛ-6 (в-), ФНО-а (г-) в ротовой жидкости у пациентов с remphigoid bullosa COP до и после комплексного лечения, пг/мл**

После проведенного комплексного лечения пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* уровни ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в ротовой жидкости снижались в сравнении с показателями до лечения (Рисунок 14), однако, уровень ФНО-а и IgM оставался высоким, при этом выявлялось снижение уровней IgA и IgG. Полученные данные свидетельствуют в пользу сохраняющегося острого воспаления у пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* COP.



а)

б)



в)

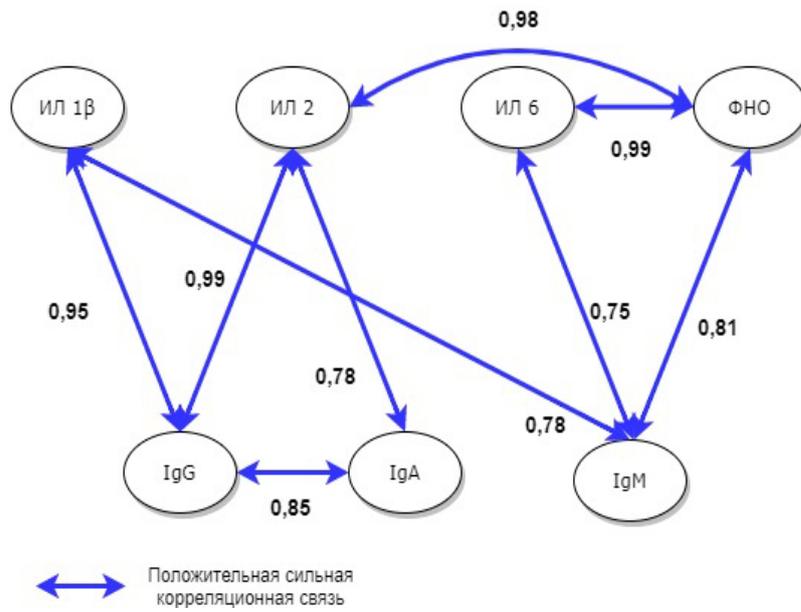
г)

**Рисунок 14 – Количество ИЛ-1 $\beta$  (а-), ИЛ-2 (б-), ИЛ-6 (в-), ФНО-а (г-) в ротовой жидкости у пациентов с буллезной формой *ruber lichen planus* COP до и после комплексного лечения, пг/мл**

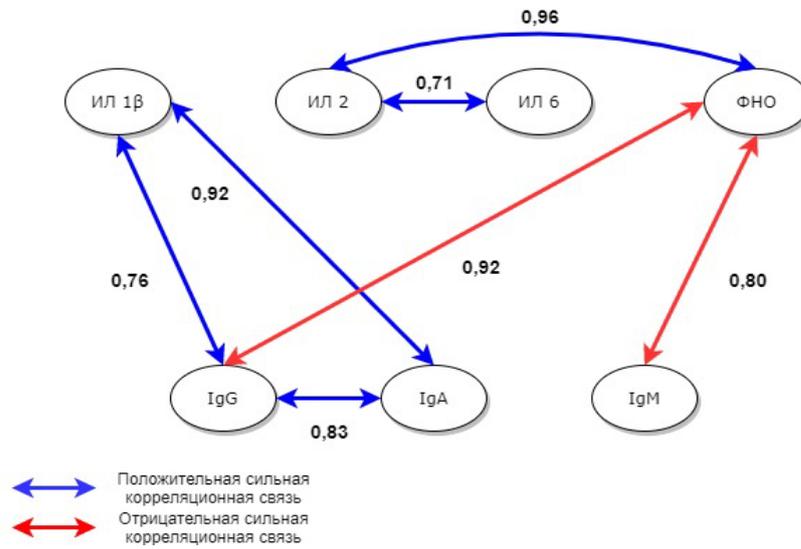
Выявленные при проведении настоящего исследования особенности взаимосвязи уровня провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов у пациентов с буллезными заболеваниями COP обуславливают необходимость проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии, направленной на нормализацию факторов иммунного ответа.

В нашей работе был проведен корреляционный анализ провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ ,2,6, ФНО-а) и иммуноглобулинов (IgA,M,G) до и после проведенного лечения у 100 пациентов с буллезными поражениями COP.

Проведенный анализ результатов исследования в ротовой жидкости у пациентов с буллезными поражениями COP показал значимые положительные и отрицательные корреляционные связи между провоспалительными цитокинами и иммуноглобулинами как до лечения, что свидетельствует о напряженности и дисбалансе иммунной системы, так и после проведенной терапии, что говорит об угнетении воспалительного процесса после проведенного лечения у данной группы пациентов (Рисунок 15, 16, 17).

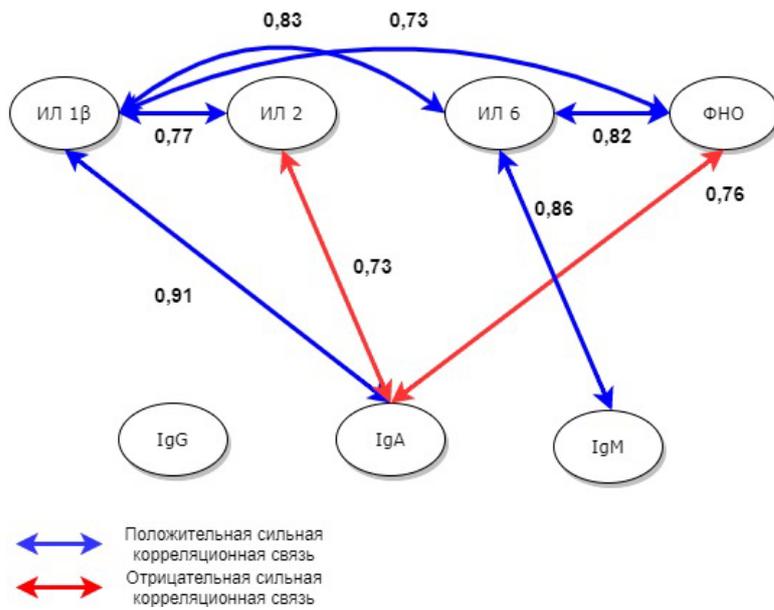


а)

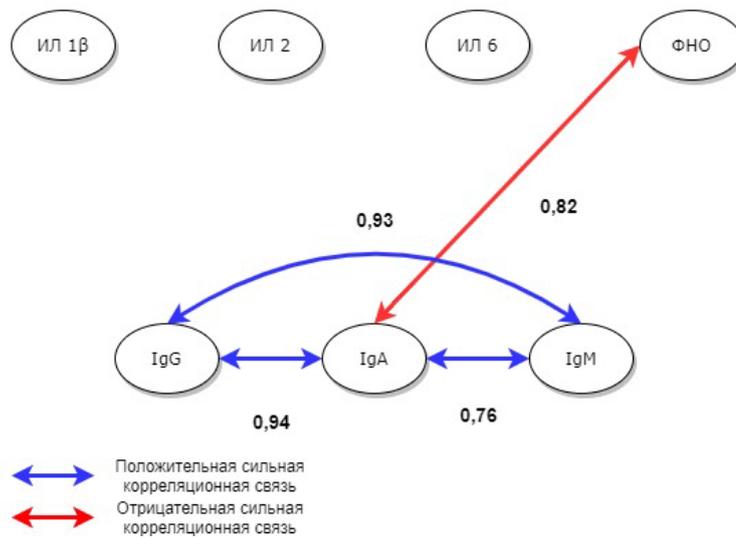


б)

**Рисунок 15 – Результаты корреляционного анализа между цитокинами и иммуноглобулинами в ротовой жидкости у пациентов с *perniphigus vulgaris* COP до (а-) и после (б-) проведенного лечения**

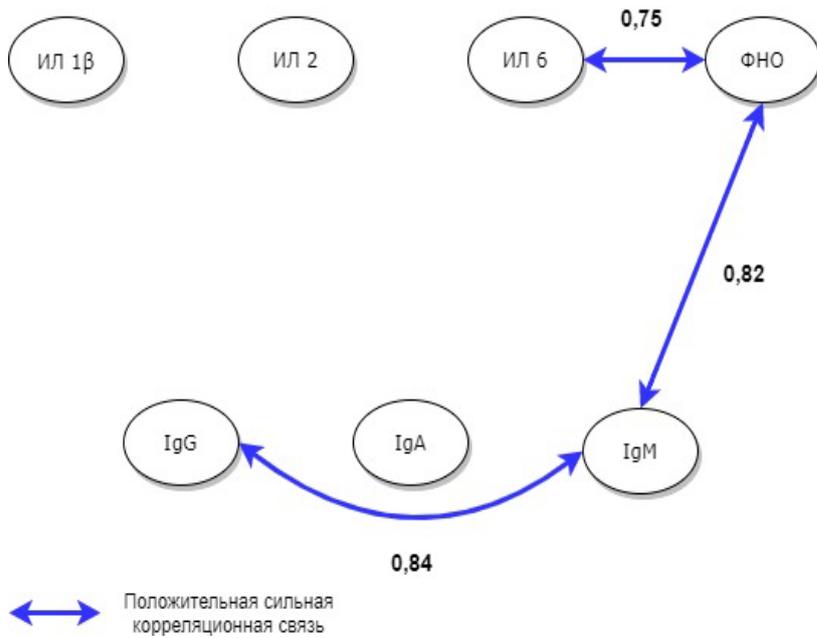


а)

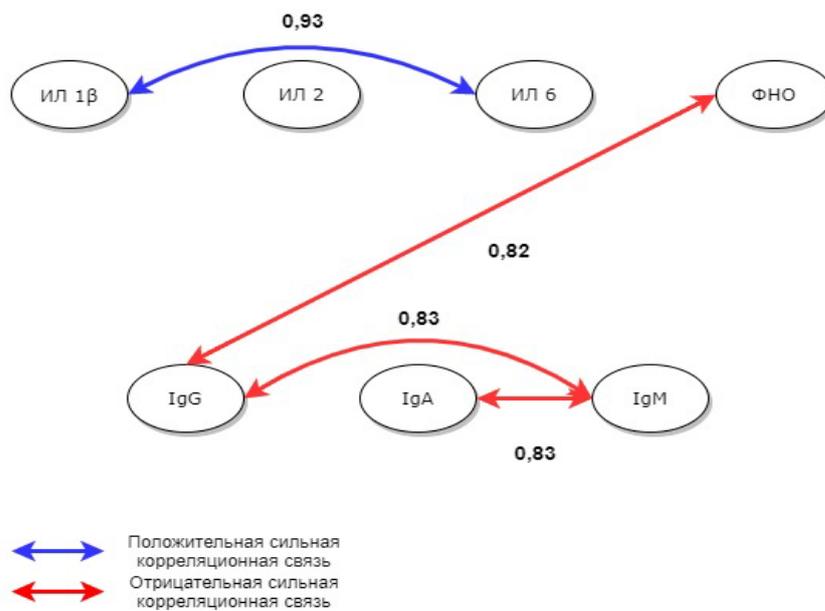


б)

**Рисунок 16 – Результаты корреляционного анализа между цитокинами и иммуноглобулинами в ротовой жидкости у пациентов с pemphigoid bullosa COP до (а-) и после (б-) проведенного лечения**



а)



б)

**Рисунок 17 – Результаты корреляционного анализа между цитокинами и иммуноглобулинами в ротовой жидкости у пациентов с *ruber lichen planus* (буллезная форма) СОР до (а-) и после (б-) проведенного лечения**

Таким образом, проведенный корреляционный анализ цитокинового профиля и иммуноглобулинов в ротовой жидкости у пациентов с буллезными поражениями СОР оказался информативным в диагностике, течении и оценке эффективности лечения аутоиммунных заболеваний, проявляющихся во рту.

На основании проведенных результатов исследования нами был разработан **алгоритм проведения патогенетической терапии** у пациентов с буллезными поражениями СОР.

**Схема лечения пациентов с pemphigus vulgaris СОР:** общее лечение включает в себя назначение глюкокортикостероидных препаратов (преднизолон), цитостатиков (метотрексат или циклоспорин). На фоне приема глюкокортикоидов пациентам рекомендовано принимать оротат калия / панангин, фолиевую кислоту и витамин С. Общее лечение также заключается в применении дезинтоксикационной терапии (по показаниям – реамберин / полиоксидоний); противомикробных, антимикотических и противовирусных препаратов (по показаниям – метронидазол, флюкостат / дифлюкан, валтрекс / аллокин - альфа); пре- и пробиотиков (бифидумбактерин, бифилиз и ацилакт, нормофлорин – Б, пиобактериофаг комплексный). **ФДТ внутривенно капельно с фотодитазином, курс 2 раза в 6 месяцев.** Витаминотерапия. Диетотерапия. Обследование и лечение у врачей – интернистов. Санация полости рта. Местное лечение: обезболивающие и антисептические полоскания (Tantum-Verde / ОКИ; Mexidol-dent, Colgate, Vivax, Listerine); ферменты (по показаниям – трипсин / химотрипсин в виде аппликаций); противогрибковые мази, кремы, растворы (по показаниям – 1% раствор кандид / клотримазол крем); мазь или крем с эпителизирующим эффектом; кератопластическая терапия.

**Схема лечения пациентов с pemphigoid bullosa СОР:** общее лечение включает в себя назначение глюкокортикостероидных препаратов (преднизолон). На фоне приема глюкокортикоидов пациентам рекомендовано принимать оротат калия / панангин, фолиевую кислоту и витамин С. Общее лечение также заключается в назначении дексаметазона (по показаниям);

противомикробных, антимикотических и противовирусных препаратов (по показаниям - метронидазол, флюкостат / дифлюкан, валтрекс / аллокин - альфа); пре- и пробиотиков (бифидумбактерин, бифилиз и ацилакт, нормофлорин – Б, пиобактериофаг комплексный). **ФДТ внутривенно капельно с фотодитазином, курс 2 раза в 12 месяцев.** Витаминотерапия. Диетотерапия. Обследование и лечение у врачей – интернистов. Санация полости рта. Местное лечение: обезболивающие и антисептические полоскания (Tantum-Verde / ОКИ; Mexidol-dent, Colgate, Vivax, Listerine); противогрибковые мази, кремы, растворы (по показаниям – 1% раствор кандид / клотримазол крем); мазь или крем с эпителизирующим эффектом; кератопластическая терапия.

**Схема лечения пациентов с буллезной формой ruber lichen planus COP:** общее лечение включает в себя назначение противомаларийных препаратов (гидроксихлорохин); по показаниям – дезинтоксикационную терапию (реамберин). Также пациентам рекомендован курс ликопида в сочетании с полиоксидонием (по показаниям); противомикробные, антимикотические и противовирусные препараты (по показаниям - метронидазол, флюкостат / дифлюкан, валтрекс / аллокин - альфа); пре- и пробиотики (бифидумбактерин, бифилиз и ацилакт, нормофлорин – Б, пиобактериофаг комплексный). **ФДТ внутривенно капельно с фотодитазином, курс 1 раз в 7-8 месяцев.** Витаминотерапия. Диетотерапия. Обследование и лечение у врачей – интернистов. Санация полости рта. Местное лечение: обезболивающие и антисептические полоскания (Tantum-Verde / ОКИ; Mexidol-dent, Colgate, Vivax, Listerine); противогрибковые мази, кремы, растворы (по показаниям – 1% раствор кандид / клотримазол крем); мазь или крем с эпителизирующим эффектом; кератопластическая терапия.

Все приведенные схемы комплексного лечения у пациентов с буллезными заболеваниями COP рекомендованы для широкого применения в практическом здравоохранении.

## Выводы

1. Частота выявления буллезных поражений (*pemphigus vulgaris*, *pemphigoid bullosa*, буллезная форма *ruber lichen planus*) в структуре заболеваний слизистой оболочки рта с 2015 по 2019 гг. по данным отделения ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России составила 4% от общего количества обследованных и имела тенденцию к росту: в 2015 г. – 15,9%, в 2016 г. – 16,9%, в 2017 г. – 21,4%, в 2018 г. – 22,1%, в 2019 г. – 23,7%. Анализ динамики числа пациентов с буллезными заболеваниями слизистой оболочки рта выявил их прирост на 7,8% к 2019 году.
2. Особенности клинического течения буллезных поражений заключаются в различной локализации элементов поражения на слизистой оболочки рта: при ***pemphigus vulgaris*** пузыри быстро вскрываются и визуализируются эрозии; при ***pemphigoid bullosa*** и ***ruber lichen planus*** (буллезная форма) наблюдаются эрозии с плотной покрывкой пузыря на гиперемированном фоне с прозрачным или геморрагическим содержимым. Характерной особенностью буллезной формы ***ruber lichen planus*** является то, что на слизистой оболочки рта определяются пузыри с плотной покрывкой на гиперемированном фоне, окруженные белесоватого цвета папулезным рисунком.
3. По данным полимеразно-цепной реакции методом соскоба установлено, что при ***pemphigus vulgaris*** чаще всего были выявлены ассоциации *Str. Pneumoniae*, *C. albicans*, фузобактерии, EBV и CMV. При ***pemphigoid bullosa*** в высоком проценте случаев обнаружен EBV, а при буллезной форме ***ruber lichen planus*** – *Str. Pneumoniae* в ассоциации с HPV и EBV.
4. По данным метода тканевой полимеразно-цепной реакции очагов поражения слизистой оболочки рта установлено, что чаще всего при ***pemphigus vulgaris*** наряду с микроорганизмами был выявлен EBV и HPV; при ***pemphigoid bullosa*** наблюдалось сочетание *Str. pneumoniae* и HPV;

при **буллезной форме ruber lichen planus** наиболее часто выявлялся EBV в ассоциации с микроорганизмами.

5. На основании анализа полученных данных методом полимеразно-цепной реакции нами доказано, что видовой состав микроорганизмов и вирусов очагов поражения слизистой оболочки рта неоднородный, в значительном числе случаев установлены ассоциации микроорганизмов и вирусов, что необходимо учитывать при выборе тактики терапии пациентов с буллезными поражениями.
6. По данным иммуногистохимического исследования биоптатов очагов поражения слизистой оболочки рта у пациентов с буллезными заболеваниями выявлена различная локализация повреждений межклеточных связей по E-кадгерину. При **pemphigus vulgaris** основные повреждения наблюдались в эпителиальных клетках шиповатого слоя; при буллезной форме **ruber lichen planus** – в базальном и парабазальном слоях эпителия; при **pemphigoid bullosa** подобных изменений не наблюдалось.
7. В основе механизмов нарушения межклеточных контактов эпителиальных клеток выявлено распределение IgG и C3d элементов комплемента, повышенная активность ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО и рецепторов к ИЛ – 2 в клетках воспалительного инфильтрата и кератиноцитах на фоне папилломавирусной инфекции (HPV16).
8. Анализ результатов иммунологического исследования ротовой жидкости у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта установил взаимозависимость уровня показателей цитокинового профиля и иммуноглобулинов с тяжестью клинического течения заболеваний. Особенности динамики уровня провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов отражают механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочки рта и являются объективным показателем для выбора и мониторинга проводимой терапии.

9. Разработанный в ходе исследования алгоритм проведения патогенетической терапии у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта, включающий применение стандартных схем в сочетании с фотодинамической терапией, заключающийся во внутривенном введении фотосенсибилизатора-фотодитазина в условиях стационара, показал наиболее эффективные результаты лечения.
10. Применение предложенного и апробированного алгоритма лечения пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта позволило добиться снижения интенсивности клинических проявлений и удлинения периодов ремиссии.

### **Практические рекомендации**

1. При комплексной диагностике буллезных поражений слизистой оболочки рта необходимо учитывать особенности клинических проявлений, а именно: при *pemphigus vulgaris* характерно образование пузырей внутри эпителия; при *pemphigoid bullosa* и буллезной форме *ruber lichen planus* локализация пузырей – субэпителиально, что клинически выражается плотной покрывкой пузыря, покрывающей эрозии.
2. При проведении диагностики необходимо применять метод тканевой полимеразно-цепной реакции патологического элемента слизистой оболочки рта в сочетании с методом соскоба с последующим дифференцированным анализом результатов микробной обсемененности.
3. Для выявления специфических иммунологических особенностей у пациентов с буллезными заболеваниями слизистой оболочки рта целесообразно использовать метод иммуногистохимического исследования.
4. При лечении пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта рекомендуется метод фотодинамической терапии с внутривенным введением фотодитазина (концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг / 10 мл). Методика применения заключается в следующем: проводится внутривенное капельное введение фотодитазина в

условиях стационара под контролем лечащего врача и врача-анестезиолога из расчета 1,4 мг/кг массы тела пациента. Рассчитанную дозу растворяют в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно в течение 30 минут в затемненном помещении. Через 2 часа после введения фотосенсибилизатора лечащий врач проводит сеанс лазерного облучения патологически измененных тканей слизистой оболочки рта аппаратом «Латус 0.4», длина волны 661–668 нм; мощность (350-400 мВт) и время (10-15 минут). Лечащий врач предупреждает пациентов о мерах предосторожности: в течение 24 часов после введения препарата пациент должен строго соблюдать световой режим (исключается облучение прямым солнечным светом, просмотр телевизионных программ; начиная с первого дня применения фотодитазина, открытые поверхности тела следует обрабатывать фотозащитным кремом).

5. При **pemphigus vulgaris** слизистой оболочки рта курс лечения фотодинамической терапией методом внутривенного введения фотодитазина составляет 2 раза в 6 месяцев.

При **pemphigoid bullosa** слизистой оболочки рта курс лечения фотодинамической терапией составляет 2 раза в 12 месяцев.

При **буллезной форме ruber lichen planus** слизистой оболочки рта курс лечения фотодинамической терапией составляет 1 раз в 7-8 месяцев.

6. При pemphigus vulgaris слизистой оболочки рта базовая терапия включает в себя назначение глюкокортикостероидных препаратов, оротат калия/панангин, цитостатических средств, по показаниям – дезинтоксикационную терапию, противовирусные, противомикробные и антимикотические препараты, а также пре – и пробиотики. Курс витаминотерапии.

При pemphigoid bullosa слизистой оболочки рта рекомендовано назначение глюкокортикостероидных препаратов, оротат калия/панангин; по показаниям – противовирусные, противомикробные и антимикотические средства, пре – и пробиотики. Курс витаминотерапии.

При буллезной форме *ruber lichen planus* слизистой оболочки рта общее лечение включает в себя назначение противомаларийных препаратов, по показаниям – дезинтоксикационную терапию, ликолипид/полиоксидоний, противовирусные, противомикробные и антимикотические препараты, а также пре- и пробиотики. Курс витаминотерапии.

7. Комплексная терапия пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта помимо общего лечения включает: санацию полости рта, полоскания обезболивающими и антисептическими растворами, по показаниям – аппликации ферментами, противогрибковыми и кератопластическими препаратами; мазь или крем с эпителизирующим эффектом. Диетотерапия. Обследование и лечение у врачей интернистов по поводу соматической патологии. Для нормализации деятельности нервной системы пациентов направляют на консультацию к врачу психотерапевту.

8. Диспансерное наблюдение пациентов с *pernigus vulgaris* слизистой оболочки рта необходимо проводить с периодичностью 1 раз в 3 месяца; с *pernigoid bullosa* слизистой оболочки рта – 1 раз в пол-года; с буллезной формой *ruber lichen planus* слизистой оболочки рта – 1 раз в 5-6 месяцев.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Рабинович О.Ф., Гусева А.В., Абрамова Е.С. Клинико-лабораторное обоснование применения фотодинамической терапии у пациентов с осложненными формами плоского лишая // Ж. Стоматология. 2015. № 2. С. 40-46.
2. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Гусева А.В., Абрамова Е.С. Новый подход к лечению пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Ж. Клиническая стоматология. 2015. № 3. С. 30-35.
3. Абрамова Е.С. Клинико-морфологическая характеристика буллезных поражений слизистой оболочки полости рта // Ж. Стоматология. 2017. № 6. Том 96. С. 9.

4. Абрамова Е.С. Роль цитокинов ротовой жидкости у пациентов, страдающих пузырьными заболеваниями слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. 2017. №3. Том 96. С. 57.
5. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. «Способ лечения больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта». Патент. 2018.
6. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Российский биотерапевтический журнал. 2018. С.60-61.
7. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И., Абрамова Е.С. Аспекты патогенеза пузырьных поражений слизистой оболочки рта // Ж. Клиническая стоматология. №3. 2018. С.34-38.
8. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Применение тканевой ПЦР в комплексной диагностике буллезных заболеваний слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 97, №6. 2018. С.51.
9. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение Фотодинамической терапии у больных с буллезными заболеваниями слизистой оболочки рта // J. Biomedical photonics. Спецвыпуск. 2018. С.54.
10. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Эпидемиология, этиология, патогенез буллезных поражений слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 98, №2. 2019. С. 71-75.
11. Rabinovich Olga, Rabinovich Ilya, Abramova Elena. The role of immune reactions in the pathogenesis of pemphigus vulgaris of the oral mucosa. // J. of Oral Pathology Medicine. Volume 48, Issue S1. April 2019. P. 13.
12. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Клиническая картина и диагностика буллезных поражений слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 98. №3. 2019. С. 97-103.

13. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 98. №6. 2019. С.42-45.
14. Абрамова Е.С. Новый метод лечения пациентов с *perniphigus vulgaris* и *perniphigoid bullosa* слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 98. №3. 2019. С. 136.
15. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Новый подход к лечению пациентов с истинной и доброкачественной пузырчаткой слизистой оболочки рта // Сборник материалов III-го научно-практического Международного конгресса стоматологов "Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии". 2019. С. 106-108. Ташкент.
16. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Особенности иммунного статуса пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта // Ж. Клиническая стоматология. №3. 2019. С. 32-34.
17. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С., Умарова К.В. Особенности иммунного статуса у пациентов с буллезными поражениями слизистой оболочки рта при комплексном лечении с применением фотодинамической терапии // Ж. Клиническая стоматология. №4. 2019. С. 32-35.
18. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Фотодинамическая терапия при лечении буллезной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта // J. Biomedical photonics. Спецвыпуск. Том 8, №4, 2019. С. 42-43.
19. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Сравнительная оценка показателей мукозального иммунитета у пациентов с *perniphigus vulgaris* слизистой оболочки рта до и после лечения // Ж. Стоматология. Материалы XXI ежегодного научного форума "Стоматология 2019" №6. 2019. С. 37.

20. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Особенности иммунного статуса у пациентов с pemphigoid bullosa слизистой оболочки рта с применением фотодинамической терапии // Сборник материалов XII международной научно-практической конференции "Стоматология Славянских Государств", 2019. С. 295-297. Белгород.
21. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Абрамова Е.С. Иммуноморфология пузырных поражений слизистой оболочки рта // Ж. Стоматология. Том 99. №3. 2020. С. 18-21.