

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БИОАДГЕЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СХЕМЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Федотова Ю.М.<sup>1</sup>, Фирсова И.В.<sup>1</sup>, Македонова Ю.А.<sup>1</sup>, Поройский С.В.<sup>1</sup>, Михальченко В.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», Волгоград, e-mail: honey5\_9@bk.ru

Красный плоский лишай, особенно его эрозивно-язвенная форма, привлекает особое внимание, так как является факультативным предраком и трудно поддается лечению. Таким образом, лечение воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта должно включать использование современных биоадгезивных препаратов, которые обладают высокой адгезией к слизистой оболочке и тем самым создают необходимую концентрацию лекарственных веществ в патологическом очаге. В данной работе проведен сравнительный анализ эффективности биоадгезивных лекарственных веществ трансмукоидного действия в схеме комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая полости рта. Проведен клинико-иммунологический анализ лечения пациентов с красным плоским лишаем. Описан способ лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая с включением в стандартную терапию аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль). Клиническое исследование показало, что при применении вышеуказанного препарата регенерация слизистой полости рта наблюдалась значительно быстрее, а ремиссия заболевания была более продолжительной. Биоадгезивные средства в месте нанесения создают терапевтическую концентрацию препарата, при этом в общий кровоток поступает минимальное количество вещества, и соответственно системных побочных реакций не вызывают.

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозия, язва, боль, тизоль.

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ESTIMATION OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF MODERN BIODHEASIVE PREPARATIONS IN THE SCHEME OF INTEGRATED TREATMENT OF RED PLANE

Fedotova Yu.M.<sup>1</sup>, Firsova I.V.<sup>1</sup>, Makedonova Yu.A.<sup>1</sup>, Porovsky S.V.<sup>1</sup>, Mikhailchenko V.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: honey5\_9@bk.ru

Red flat lichen, especially its erosive-ulcerative form, attracts special attention, since it is an optional precancer and difficult to treat. Thus, treatment of inflammatory-destructive diseases of the oral mucosa should include the use of modern bioadhesive drugs that have high adhesion to the mucosa and thereby create the necessary concentration of drugs in the pathological focus. In this paper, a comparative analysis of the efficacy of a bioadhesive drug substance of transmucoid action in a complex treatment of erosive-ulcerative form of a red flat oral cavity is made. A clinical and immunological analysis of the treatment of patients with red planus has been performed. The method of treatment of patients with erosive and ulcerative form of red flat lichen is described with the inclusion of glycerol solvate (Tisol) into the standard therapy of aqua complex of titanium. A clinical study showed that with the application of the above preparation, the regeneration of the oral mucosa was much faster, and the remission of the disease was longer. Bioadhesive agents at the application site create a therapeutic concentration of the drug, while the minimum amount of substance enters the total blood flow and therefore does not cause systemic adverse reactions.

Keywords: red flat lichen, erosion, ulcer, pain, tizol.

На сегодня проблема лечения воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта представляет собой одну из важных и до конца не решенных задач клинической стоматологии. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая считается факультативным предраком и привлекает особое внимание к данной проблеме. По данным литературы, частота малигнизации составляет 1,6% [1].

Хроническое течение, частое обострение данной формы заболевания негативно сказывается на состоянии организма и зубочелюстной системе, негативно влияет на психоэмоциональную сферу больного.

В последние годы число больных с красным плоским лишаем увеличилось, при этом наблюдается «омоложение» данного заболевания [2].

Этиология красного плоского лишая до конца не выяснена. Для терапии данного дерматоза применяют многочисленные медикаментозные средства для местного лечения. На сегодняшний день разработано большое количество различных лекарственных субстанций (гели, мази и др.), но не решена проблема целенаправленной доставки лекарственных веществ к патологическому очагу [3]. Мягкие лекарственные формы имеют поверхностный характер действия и обладают низкой адгезией к слизистой оболочке полости рта.

Традиционные пути введения препаратов в патологический очаг, такие как пероральный и парентеральный, обладают рядом недостатков. Современный подход к лечению воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта диктует использование аппликационных способов, к которым относятся трансдермальные терапевтические системы. Учитывая тот факт, что традиционные формы лекарственных средств не позволяют обеспечить необходимую концентрацию препаратов в очаге поражения, препаратами выбора становятся биоадгезивные средства, которые в месте нанесения создают терапевтическую концентрацию препарата, при этом в общий кровоток поступает минимальное количество вещества, и соответственно системных побочных реакций не вызывают [4].

Тизоль гель (аквакомплекс глицеросольвата титана) – современный биоадгезивный препарат, который применяется в качестве самостоятельного терапевтического средства и проводника лекарственного средства, обеспечивая локальную доставку активных веществ к очагу воспаления. В молекуле Тизоля атом титана химически связан с глицерином и водой, что обеспечивает его высокую проводимость через биологические ткани и фармакологические свойства препарата (противоотечное, бактерицидное, местно-анальгезирующее, репаративное и др.) [5].

Мицеллярная структура слюны близка к гелевой субстанции тизоля. Это не только способствует улучшению физиологических условий в полости рта, но и ведет к соединению этих двух компонентов (слюны и тизоля).

Таким образом, современные биоадгезивные препараты являются перспективными для терапевтического применения при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта, что предопределило использование данных препаратов в нашей работе.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных красным плоским

лишаем полости рта путём включения современных биоадгезивных препаратов в схему комплексного лечения.

**Материалы и методы исследования:** нами было проведено стоматологическое обследование и лечение 60 пациентов: 11 мужчин (18,3%) и 49 женщин (81,7%) в возрасте от 38 до 65 лет с диагнозом «эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая». Клиническое исследование больных с данным дерматозом проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек в зависимости от используемой формы лекарственного препарата для местного лечения: 1-я группа (контрольная) – для аппликаций использовались лекарственные препараты традиционных форм (масляный раствор витамина А, повязки Целестодерма и Солкосерила 1:1). Аппликации проводились по 30 минут 3 раза в день в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы (сравнения) в схему местного лечения был включен гель Тизоль (композиция аквакомплекса титана глицеросольвата), который наносили в 2 слоя, предварительно осушив слизистую оболочку. Аппликационное нанесение Тизоля осуществляли два раза в день двумя слоями с интервалом 15 секунд. Курс терапии составил 14 дней. Предварительно обучив пациентов, рекомендовали использовать лекарственные препараты в домашних условиях.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, а также степени выраженности клинических проявлений патологии слизистой. Базовая терапия эрозивных поражений СОПР включала: антисептическую обработку 0,02% раствором хлоргексидина, обезболивание (гель Камистад), профессиональная гигиена полости рта, сошлифовывание острых краёв зубов, санация полости рта. Помимо местного лечения пациентам с эрозивно-язвенной формой КПЛ назначали иммуномодулирующие (Имудон), антигистаминные (Цетрин) и седативные (Тенотен) средства.

Диагноз «Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма» ставился на основании жалоб, клинических проявлений, характера воспалительных и эрозивных процессов (площади поражения СОПР, характера гиперемии, наличия/отсутствия кровоточивости, налета, болезненности). Оценку состояния слизистой оболочки полости рта на этапах лечения больных КПЛ проводили на основании общей площади эрозивных поражений СОПР, характера гиперемии, наличия/отсутствия и степень кровоточивости, налета, болезненности. Динамику клинических проявлений и сроки эпителизации эрозий у больных КПЛ оценивали по результатам клинического обследования СОПР на 3, 7, 14-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Для изучения местного иммунологического статуса СОПР у больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, объективизации клинической картины, а также

контроля результатов лечения проводилось иммунологическое исследование ротовой жидкости пациентов. Лабораторное исследование проводили в те же сроки, что и клиническое обследование: на 3, 7, 14, 21-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Исследование ротовой жидкости включало определение содержания цитокинов с провоспалительным (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и противовоспалительным действием (IL-4).

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBMPC/ATPentium-IV в среде Windows 2000 с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows 2000. Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), её средней ошибки ( $\pm m$ ), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверным при  $p < 0,05$ ,  $t \geq 2$ .

Статистическую обработку результатов иммунологического исследования проводили с использованием программного обеспечения Statsoft Statistica 8.0 и GraphPad Prism 5.0. Для данных, подчиняющихся закону нормального распределения, приводили значения среднего и ошибки среднего.

**Результаты исследования и их обсуждение.** До начала лечения пациенты предъявляли жалобы на боль, жжение, дискомфорт в полости рта при приеме пищи и разговоре, а также на наличие эрозий на слизистой полости рта. При осмотре полости рта определялись эрозии различной локализации, типичной для красного плоского лишая. Размер эрозий в среднем превышал 1-1,5 см. До начала лечения все пациенты отмечали достаточно сильные болевые ощущения.

До лечения у пациентов 1-й группы наблюдалась следующая картина: у 17 (56,7%) пациентов наблюдались эрозии, кровоточащие при инструментальном обследовании, у 12 (40%) пациентов – спонтанно кровоточащие эрозии, в среднем интенсивность кровоточивости составила в группе  $1,37 \pm 0,1$  балла. При пальпации очага поражения все пациенты отмечали болезненность. Эрозии окружала яркая гиперемизированная и отечная слизистая полости рта, интенсивность которых оценивалась в балльных значениях как  $2,4 \pm 0,09$  и  $2,3 \pm 0,1$  соответственно.

На 7-е сутки у пациентов 1-й группы интенсивность болевого симптома снизилась до умеренного ( $2,13 \pm 0,1$  балла), уменьшилась гиперемия ( $2,3 \pm 0,09$  балла) и отечность ( $1,97 \pm 0,1$  балла). Сохранялись эрозии, при этом в 83% случаев с отсутствием фибринозного налёта.

В 1-й группе (лечение по стандартной схеме) до 10-го дня лечения сохранялись жалобы на боль, жжение и дискомфорт в полости рта, но более умеренные по сравнению с

первичным обращением. На 3-и и 7-е сутки на слизистой оболочке полости рта у всех сохранялись эрозии, при этом в большинстве случаев (83,3%) фибриновый налёт отсутствовал. Эпителизация эрозий отмечалась у 6 пациентов (20%) только к 14-му дню лечения. Спустя 1 месяц у 17 пациентов (56,7%) сохранялись эрозии, причём у 7 (23,3%) пациентов эрозии составляли от 0,8 до 1 см, немного меньшего размера эрозии, до 0,6 см, были у 10 пациентов. Через 3 месяца у 14 (46,7%) пациентов наблюдались новые случаи образования эрозий. Размер эрозий у 10 пациентов составлял от 0,8 до 1,5 см., при этом фибриновый налёт отсутствовал. В связи с этим данные пациенты прошли повторный курс лечения.

У пациентов 2-й группы (сравнения) до лечения наблюдалась следующая клиническая картина: эрозии, спонтанно кровоточащие, выявлялись в 26,7% случаев и/или при инструментальном исследовании в 60% случаев. Во 2-й группе на фоне использования композиции аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль) процесс эпителизации эрозий проходил быстрее, чем в 1-й группе. Активная эпителизация эрозий наблюдалась уже на 3-и сутки лечения, общая площадь поражений сократилась до  $0,99 \pm 0,04$  см<sup>2</sup>. Уменьшился болевой симптом ( $2,13 \pm 0,1$  балла) и гиперемия СОПР ( $2,1 \pm 0,1$  балла).

Во 2-й группе с применением композиции аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль) процессы эпителизации эрозий проходили быстрее, чем в 1-й группе. Кроме того, уменьшение болевого синдрома и жжения, чувства «шероховатости» и «стянутости» среди пациентов основной группы наступило на 3-и сутки у 16 пациентов (53%), которые отметили слабую боль; на 7-е сутки отсутствие боли отметили 13 пациентов (43%). На 7-е сутки наблюдения у большинства пациентов общая площадь эрозий сократилась и в среднем составила  $0,58 \pm 0,03$  см<sup>2</sup>, при этом их поверхность была покрыта плотным фибриновым налётом, отсутствовала кровоточивость, что свидетельствует об активном процессе эпителизации СОПР. Наряду с этим наблюдалась умеренная гиперемия слизистой ( $1,37 \pm 0,09$  балла).

Спустя две недели лечения все пациенты отметили отсутствие боли. Через 1 месяц эрозии наблюдались у 3 пациентов (10%), при этом размер эрозий составлял до 0,6 см. Спустя 3 месяца после лечения выявлены новые случаи образования эрозий у 4 пациентов (13,3%), которые продолжили в результате курс лечения.

Объективный анализ клинической картины у пациентов выявил отсутствие гиперемии к 14-му дню лечения у всех пациентов (100%) во 2-й группе. В 1-й группе полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 11 пациентов (36,7%). Отсутствие кровоточивости к 14-му дню лечения у пациентов 1-й группы было достигнуто у 8 пациентов (26,7%), в 100% случаев наблюдалось отсутствие кровоточивости у пациентов 2-й группы.

Спустя 6 месяцев диспансерного наблюдения у 16 пациентов 1-й группы (53%) были зарегистрированы новые случаи образования эрозий, при этом размер эрозий составлял в среднем  $0,9 \pm 0,02$  см. Спустя 12 месяцев у 19 пациентов (63%) размер эрозий составлял в среднем 0,8-1 см в диаметре. У 6 пациентов (20%) эрозии находились в активной фазе эпителизации. Через 6 месяцев диспансерного наблюдения у пациентов 2-й группы новые случаи образования эрозий зарегистрированы у 3 пациентов (10%), размер эрозий составлял  $0,17 \pm 0,06$  см. Спустя год в только у 2 пациентов сохранялись эрозии, размером до  $0,1 \pm 0,04$  см, которые находились в активной фазе эпителизации.

Для всех определенных провоспалительных цитокинов наблюдалось статистически значимое снижение в результате терапии. Однако характер снижения в зависимости от выбранной терапии был разным.

Концентрация IL-1 $\beta$  в 1-й группе (в терапии использовались традиционные формы лекарственных повязок) достоверно снижалась до 14-го дня ( $231,38 \pm 1,03$  пг/мл) с момента начала терапии ( $395,95 \pm 1,4$  пг/мл). После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IL-1 $\beta$  через 6 ( $268,54 \pm 1,07$  пг/мл) и 12 ( $272,18 \pm 1,1$  пг/мл) месяцев достоверно не отличалась от 7-дневных значений ( $277,18 \pm 0,9$  пг/мл).

Показатели концентрации IL-1 $\beta$  во 2-й группе (в комплексном лечении применяли композицию Тизоля) вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня ( $200,96 \pm 2,1$  пг/мл) с момента начала терапии было более выражено.

Концентрация IL-8 в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ( $231,38 \pm 1,0$  пг/мл) с момента начала терапии ( $395,95 \pm 1,4$  пг/мл). После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IL-8 через 12 месяцев ( $272,18 \pm 1,1$  пг/мл) достоверно не отличалась от 7-дневных значений ( $277,18 \pm 0,9$  пг/мл).

Во 2-й группе показатели были значительно ниже во всех временных интервалах, а их снижение до 14-го дня с момента начала терапии было более выражено.

Концентрация FNO $\alpha$  в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ( $1,784 \pm 0,213$  пг/мл) с момента начала терапии. После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация FNO $\alpha$  через 12 месяцев ( $2,471 \pm 0,36$  пг/мл) достоверно не отличалась от 7-дневных значений ( $2,948 \pm 0,26$  пг/мл).

Показатели концентрации FNO $\alpha$  во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом статистически значимо отличались от таковой на 3, 7 и 14-й день терапии. Концентрация IFN $\gamma$  в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ( $4,08 \pm 0,51$  пг/мл) с момента начала терапии. После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IFN $\gamma$  через 12 месяцев ( $4,92 \pm 0,316$  пг/мл) достоверно не отличалась от 3-дневных значений ( $5,03 \pm 0,347$  пг/мл).

Для противовоспалительного цитокина IL-4 характерным явилось повышение значений концентраций после начала терапии и до 14-го дня, далее наблюдалось относительное снижение показателей. При этом через год после начала терапии значения были достоверно ниже 7-дневных, но выше 3-дневных. При 2-м типе терапии значения IL-4 были значительно выше, чем в 1-й группе, на протяжении всего исследуемого периода.

Динамика изменения концентрации иммуноглобулинов соответствовала картине воспаления. Концентрация IgA продолжала нарастать даже после начала лечения, вплоть до 7-го дня терапии. При этом средние значения во 2-й группе были ниже, чем в 1-й, но статистически не различались. Однако к 14-му дню терапии наблюдалось резкое снижение показателей относительно 7-го дня. При этом средние значения во 2-й группе были статистически значимо ниже, чем в 1-й. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1 месяца после начала терапии.

Концентрация IgG продолжала нарастать, даже после начала лечения, вплоть до 14-го дня терапии, и держалась на данном уровне до 30-го дня после начала терапии. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1 года после начала терапии. При этом значимых различий между типами терапий выявлено не было.

Концентрация Ig G продолжала нарастать, даже после начала лечения, вплоть до 7-го дня терапии. На 14-й день наблюдалось статистически значимое снижение концентраций у пациентов 1-й и 2-й групп исследования. При этом значимых различий между типами терапий выявлено не было.

**Выводы.** Таким образом, в течение всего периода наблюдения в 1-й группе пациентов, где использовались традиционные формы лекарственных средств, дважды отмечались случаи рецидива появления эрозий после проведенной терапии, течение заболевания имело характер перманентного, добиться стабилизации положительных результатов удалось только в 5 случаях. В группе пациентов, где в качестве местной терапии назначались аппликации Тизоля, выявлен один случай рецидива, достоверно определялась положительная динамика купирования всех клинических симптомов заболевания, а эффективность лечения составила 94%. Результаты клинико-лабораторных исследований показали положительную клиническую динамику при всех типах терапии, однако локальное применение гелевой композиции Тизоля показало более высокую лечебную эффективность.

### Список литературы

1. Баркова С.В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта:

автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград, 2012. - 23 с.

2. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. и др. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: возможности местного лечения на фоне общей терапии // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 26-30.

3. Агапова Е.В. Морфологическое и биохимическое исследование ротовой жидкости при заболеваниях пищеварительного тракта у лиц среднего и пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47. - М., 2007. - 24 с.

4. Чернышева Н.Д. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 3. - С. 10-11.

5. Смагина Т.А., Емельянова И.В., Чепис М.В. Тизоль - лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе: сборник материалов Международной научной конференции. - 2013. - С. 71-74.