

# Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая

Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова

## Efficiency of various mucoadhesive drugs in treatment of erosive form of red plane

Y.M. Fedotova, I.V. Firsova, Yu.A. Macedonova

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Волгоград*

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, эрозия, язва, боль, мукоадгезивный препарат

### Резюме

#### Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая

*Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова*

На сегодня проблема лечения воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта представляет одну из важных и до конца не решенных задач современной стоматологии. Во многом это связано со сложностью диагностики, неуклонным ростом заболеваемости среди различных возрастных и социальных групп населения, влиянием системных заболеваний, а также ограниченным выбором лекарственных средств, обладающих высоким тропным действием к слизистой оболочке. Применение современных мукоадгезивных средств позволяет увеличивать биодоступность лекарственных веществ, минимизировать потери при распределении в тканях, поддерживать концентрацию в очаге повреждения, а значит, повышает эффективность проводимой терапии. Достоинствами локальных методов терапии являются направленность назначения (непосредственно на очаг воспаления), хорошая переносимость, уменьшение количества препаратов, применяемых внутрь. В качестве мукоадгезивных препаратов при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая мы применяли саморассасывающиеся пластины КП-Пласт Вита. Данный препарат является перспективным для терапевтического применения при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта. Показанные механизмы действия саморассасывающихся пластин КП-Пласт Вита на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лекарственных повязок, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий между испытуемыми группами.

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозия, язва, боль, мукоадгезивный препарат.

---

**Федотова Юлия Михайловна**, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, врач-стоматолог-терапевт ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.

**Фирсова Ирина Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.

**Македонова Юлия Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.

**Abstract****Efficiency of various mucoadhesive drugs in treatment of erosive form of red plane***Y.M. Fedotova, I.V. Firsova, Yu.A. Macedonova*

For today, the problem of treating inflammatory-destructive diseases of the oral mucosa is one of the important and completely unsolved tasks of modern dentistry. This is largely due to the complexity of diagnosis, the steady increase in the incidence among various age and social groups of the population, the impact of systemic diseases, as well as a limited choice of drugs that have a high tropic effect on the mucosa. The use of modern mucoadhesive drug delivery systems increases the bioavailability of drugs, minimizes losses in the distribution in tissues, maintains the concentration in the lesion, and, therefore, improves the effectiveness of the therapy.

Advantages of local methods of therapy are the direction of the appointment (directly on the inflammation site), good tolerability, a decrease in the number of drugs used inside. As mucoadhesive drugs in the treatment of the erosive-ulcerative form of red flat lichen, we used self-absorbing plates. This drug is promising for therapeutic use in inflammatory-destructive diseases of the oral cavity. The shown mechanisms of action of the self-resorbable plates of KP-Plastitis on the inflammatory process characterize the best therapeutic effect, in comparison with the traditional forms of medicinal dressings, which is confirmed by the conducted study and the presence of significant differences between the test groups.

Key words: red flat lichen, erosion, ulcer, pain, mucoadhesive preparation.

**К**расный плоский лишай, поражающий дерму и слизистые оболочки, является одним из самых сложных заболеваний в терапевтическом аспекте. Современные данные свидетельствуют о росте распространенности красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПЛ) среди различных возрастных и социальных групп населения [1].

Особенности анатомического строения тканей полости рта, низкая адгезия большинства форм фармакологических препаратов к слизистой оболочке не позволяют создавать контролируемую концентрацию лекарственного вещества на пораженной поверхности, ограничивает выбор терапевтических средств, а значит, снижают эффективность местного лечения [2]. Кроме того, некоторые формы КПЛ рассматриваются клиницистами как предраковые состояния слизистой оболочки полости рта, что определяет приоритет в выборе лекарственного средства, который должен обладать не только биологической совместимостью с тканями полости рта, но и эффективно стимулировать репаративные процессы [3].

Применение современных мукоадгезивных средств позволяет увеличивать биодоступность лекарственных веществ, минимизировать потери при распределении в тканях, поддерживать концентрацию в очаге повреждения, а значит, повышает эффективность проводимой терапии [4].

Достоинствами локальных методов терапии являются направленность назначения (непосредственно на очаг воспаления), хорошая переносимость, уменьшение количества препаратов, применяемых внутрь [2].

Одним из способов локальной доставки лекар-

ственных средств в очаг поражения является использование резорбируемых мембран, саморастворяющихся пластин и пленок, которые активно стали применяться в стоматологической практике. В данной группе препаратов относятся двухслойные пластины КП-«Пласт» Вита, состоящие из гидрофильного и гидрофобного слоя. В своем составе пленка содержит комплекс витаминов: С, Е, бета-каротин, которые способствуют нормализации метаболических процессов в очаге воспаления и высокой регенерации слизистой оболочки [3].

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

**Цель исследования**

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая полости рта путём включения современных мукоадгезивных препаратов в схему комплексного лечения.

**Материал и методы исследования**

Исследование проводилось на кафедре терапевтической стоматологии ВолгГМУ. Нами проведено 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».

Критерии включения пациентов в исследование: верификация диагноза: эрозивно-язвенная и бул-

лезная формы красного плоского лишая (L43); информированное согласие пациентов; возраст пациентов от 38 до 65 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие информированного согласия пациентов; злокачественные новообразования; психические заболевания; лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой, неврологической); инфекционные заболевания в стадии обострения патологического процесса; беременность и лактация; наличие заболеваний слюнных желёз, наркотическая и алкогольная зависимость; получение иммуноотропной терапии в течение предшествующих 6 месяцев; индивидуальная непереносимость компонентов лечебных препаратов; сочетанное поражение СОПР и кожных покровов пациентов с КПЛ.

Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек методом простой рандомизации в зависимости от используемой формы лекарственного препарата для местного лечения: 1-я группа (контрольная) – для аппликаций использовались лекарственные препараты традиционных форм (повязки Целестодерма и Солкосерила 1:1). Во 2-й группе (сравнения) использовались саморассасывающиеся пластины КП-Пласт Вита. Необходимый по размеру фрагмент пластины клеящей (гидрофильной) стороной прикладывали на очаг поражения.

Базовая терапия эрозивных поражений СОПР включала: антисептическую обработку 0,02% раствором хлоргексидина, обезболивание (гель «Камистад»), профессиональная гигиена полости рта, шлифовывание острых краёв зубов, санация полости рта. Помимо местного лечения, пациентам с эрозивно-язвенной формой КПЛ назначали иммуномодулирующие (Галавит), антигистаминные и седативные средства.

Динамику клинических проявлений и сроки эпителизации эрозий у больных КПЛ оценивали по результатам клинического обследования СОПР на 3-й, 7-й, 14-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

С целью объективизации клинической картины и влияния различных типов терапии на изменение местного иммунитета СОПР у больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, проводилось исследование цитокинового профиля и содержание иммуноглобулинов ротовой жидкости пациентов. Лабораторное исследование проводили в те же сроки, что и клиническое обследование: на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяца 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/AT Pentium-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 считалось 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. Площадь эрозий во всех группах, в среднем, превышала 1-1,5 см<sup>2</sup> в диаметре.

Размер эрозий до лечения в 1-й группе, в среднем, составил  $1,3 \pm 0,06$  см<sup>2</sup>; все пациенты отмечали сильные болевые ощущения –  $3,03 \pm 0,1$  балла. Интенсивность кровоточивости составила в группе  $1,37 \pm 0,1$  баллов. 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. Схожая клиническая картина наблюдалась и у пациентов 2-й группы исследования. У пациентов 2-й группы размер эрозий до лечения, в среднем, составлял  $1,4 \pm 0,06$  см<sup>2</sup>; спонтанно кровоточащие  $1,13 \pm 0,1$ . Пациенты отмечали сильные болевые ощущения ( $3,1 \pm 0,1$  балла). Характер гиперемии и отечности составили  $2,5 \pm 0,09$  и  $2,3 \pm 0,12$  баллов, соответственно.

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%) фибринозный налёт отсутствовал. Эпителизация эрозий отмечалась у 6 пациентов (20%) только к 14-му дню лечения. Полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 4 пациентов, у остальных сохранялся характер незначительного воспаления слизистой оболочки ( $2,03 \pm 0,1$  балла). 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 фибринозный налёт отсутствовал. В связи с этим, данные пациенты прошли повтор-

ный курс лечения.

Во 2-й группе с применением пластин КП-«Пласт» вита процессы эпителизации эрозий проходили быстрее, чем в 1-й группе. Отсутствие болевого синдрома, чувства «стянутости» и «шероховатости» слизистой к 3-му дню лечения отметили 12 пациентов (40%), к 14-му дню – 27 пациентов (90%). Отмечено прогрессивное уменьшение размера эрозий к 14-му дню лечения. Сохранялась умеренная болезненность ( $0,3 \pm 0,1$  балла) и гиперемия ( $1,3 \pm 0,08$  балла) при отсутствии кровоточивости. Спустя 1 месяц после лечения у 9 (30%) пациентов отмечены новые случаи образования эрозий, а через 3 месяца – у 11 (36,7%) пациентов. Данным пациентам был назначен повторный курс лечения по той же схеме.

В 1-й группе полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 11 пациентов (36,7%); у пациентов 2-й группы – у 21 пациента (70%). Отсутствие кровоточивости к 14-му дню лечения у пациентов 1-й группы было достигнуто у 8 пациентов (26,7%); у 2-й группы – отсутствие кровоточивости наблюдалось у 29 пациентов (96,7%).

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 в диаметре. 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. У 6 (20%) пациентов 2-й группы спустя 6 месяцев обследования размер эрозий составлял  $0,37 \pm 0,02$  см, причем такие показатели сохранялись спустя год после лечения.

Для всех определенных провоспалительных цитокинов наблюдалось статистически значимое снижение, в процессе лечения. 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 снижалось 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 использовали саморассасывающиеся пластины КП-«Пласт» вита) вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня ( $182,61 \pm 1,4$  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).

Показатели концентрации IL-8 во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом статистически значимо отличались от таковой во всех временных интервалах, кроме 3-го и 6-го месяца.

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-й, 7-й 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).

Показатели концентрации IFN- $\gamma$  во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня, с момента начала терапии было более выражено.

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. Так же при 2-м типе терапии значения IL-4 были значительно выше, чем 1-й группе на 7-й и 21-й день терапии, а также через 3, 6 и 12 месяцев.

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 дня. При этом средние значения во 2 группе были статистически значимо ниже, чем в 1-й. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1-го 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.

## Выводы

Таким образом, в течение всего периода наблюдения в 1-й группе пациентов, где использовались традиционные формы лекарственных средств, дважды отмечались случаи рецидива появлений

эрозий после проведенной терапии, течение заболевания имело характер перманентного, добиться стабилизации положительных результатов удалось только в 5 случаях. Показанные механизмы действия саморассасывающихся пластин КП-«Пласт» вита на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лекарственных повязок, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий между испытуемыми группами.

### Литература

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. Македонова Ю.А., Фирсова П.В., Афанасьева О.Ю., Федотова Ю.М. Немедикаментозные методы лечения эрозивно-язвенных поражений полости рта (обзор литературы) // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1 (49). – С. 8-10.

3. Пороцкий С.В., Македонова Ю.А., Фирсова П.В. Изучение эффективности лекарственной композиции для лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3 (63). – С. 84-88.

4. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Киржинова Е.М., Ханова С.А. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: возможности местного лечения на фоне общей терапии // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 26-30.