

УДК 616.31-002.153-036-08

Оценка клинической эффективности местного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Григорьев С. С., Жовтяк П. Б.

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

С целью повышения эффективности комплексного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта для местного применения была разработана новая фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. По результатам одноцентрового рандомизированного клинического исследования было установлено, что новая отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля эффективна в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта. При сравнительном анализе полученных данных доказано, что применение новой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля позволяет в 2,7 раза увеличить скорость эпителизации патологических элементов слизистой оболочки рта и на 32,6% быстрее купировать болевой симптом, чем при использовании традиционного комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка рта, кремний, хитозан, лечение.

Адрес для переписки:

Жовтяк Полина Борисовна
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
620028, Екатеринбург, Репина, д. 3
Тел. 8 (343) 214-85-01
E-mail: polina_zhovtyak@mail.ru

Address for correspondence:

Zhovtyak Polina Borisovna
Ural State Medical University,
620028, Yekaterinburg, Repin Str., 3
Phone: +7 (343) 214-85-01
E-mail: polina_zhovtyak@mail.ru

Образец цитирования:

Григорьев С. С., Жовтяк П. Б.
«Оценка клинической эффективности местного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта».
Проблемы стоматологии, 2016, Т. 12, № 1. С. 25-30
doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-1-25-30
© Григорьев С. С. и соавт., 2016

For citation:

Grigoriev S. S., Zhovtyak P. B.
«The clinical study of efficiency of topical treatment of patients with oral lichen planus»
The actual problems in dentistry,
2016, Vol. 12, № 1, pp. 25-30
DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-1-25-30

The clinical study of efficiency of topical treatment of patients with oral lichen planus

Grigorev S. S., Zhovtiak P. B.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The summary

To improve the efficiency of complex treatment of patients with oral lichen planus for a new topical new pharmacological agent with silicon, and chitosan. According to the results in randomly single-center clinical study, it found that the new domestic new pharmacological agent with silicon, and chitosan effective in treatment of erosive-ulcerous form oral lichen planus. A comparative analysis of the data demonstrated that the use of pharmacological agent with silicon, and chitosan allows 2.7 increase in the rate of epithelialization of pathological cells of the mucous membranes of the mouth, and by 32.6% to stop the painful symptoms faster than using a traditional complex treatment of erosive ulcerous forms of lichen planus.

Keywords: *lichen planus, oral mucosa, silica, chitosan, treatment.*

Введение

В настоящее время лечение хронических заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) входит в число наиболее сложных и актуальных проблем практической стоматологии. Одним из наиболее распространенных и часто рецидивирующих дерматозов является красный плоский лишай (КПЛ) (МКБ-10, L-43). Распространенность данной патологии составляет 30–35% в структуре всех заболеваний слизистой оболочки рта и занимает второе место после парестетического симптома [1].

Терапия КПЛ на сегодняшний день включает применение лекарственных препаратов различных групп, направленных на подавление иммунного ответа, аллергических реакций, уменьшающих перекисное окисление липидов, противовоспалительные средства, антибиотики, седативные, цитостатики, хинолины, системные и наружные глюкокортикостероиды, ретиноиды.

В комплексном лечении пациентов с КПЛ СОР и красной каймы губ, наряду с общей патогенетически обоснованной терапией, особое значение имеет местное консервативное лечение. Тяжесть течения осложненных форм КПЛ СОР, низкая терапевтическая эффективность местного лечения обусловлена рядом отягочающих факторов: постоянным воздействием раздражающих

факторов различной природы, наличием очагов перифокальной инфекции, ортопедических и ортодонтических конструкций, саливацией, присоединением вторичной инфекции.

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных препаратов и методов местного лечения КПЛ СОР и красной каймы губ. Препаратами первой линии являются топические кортикостероиды в виде мягких лекарственных форм (гидрокортизоновая мазь 1,0%, преднизолоновая мазь 0,5%). В случае неэффективности терапии средствами данной группы применяют препараты витамина А и ретиноиды (изотретиноин, гель), антисептические средства, кератопластики, комбинированные биоматериалы [5, 7, 8, 10].

Однако длительное применение гормональных мазей может вызывать осложнения в виде атрофии эпителия и угнетения процессов регенерации [4]. Стимулирующие и эпителизирующие препараты имеют слабую адгезию к очагам пораженной слизистой оболочки рта, легко смываются ротовой жидкостью, не обеспечивая достаточной для достижения оптимального терапевтического эффекта экспозиции [3].

Таким образом, предметом исследования является разработка лекарственного средства для местного консервативного лечения КПЛ СОР, обладающего выраженными мукоадге-

живными свойствами, позволяющими достичь и поддерживать эффективную терапевтическую концентрацию в очаге воспаления.

Авторским коллективом, совместно с Институтом органического синтеза им. И. Я. Постовского (д.х.н. Т. Г. Хониной, к.х.н. Е. В. Шадринной), разработана новая отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Общеизвестно, что кремний является структурным компонентом, входящим в состав гликозаминогликанов и, путем активации фибробластов, способствует синтезу коллагена. Данный элемент в биологически активной и доступной форме — в форме глицеролатов кремния и их производных — оказывает выраженное репаративное и регенерирующее действие на все виды тканей организма, легко в них проникает и способствует проникновению лекарственных средств [2].

Хитозан является дезацетилированным производным хитина и как полисахарид органического происхождения характеризуется мукоадгезивностью, биосовместимостью, биодеструкцией, отсутствием токсичности, способностью к селективному связыванию труднорастворимых органических соединений. Протонированная высокоактивная аминогруппа молекулы хитозана обеспечивает растворимость полимера в гидрофильной основе. В таком виде хитозан обладает наибольшей сорбционной и комплексообразующей способностью. Водорастворимая форма хитозана определяет высокую агрессивность по связыванию микроорганизмов путем агглютинации, что создает высокий бактериостатический эффект. Взаимодействие кислотных остатков клеточных элементов крови с аминогруппами хитозана объясняет выраженные коагуляционные свойства полимера. Хитозан активизирует синтезирующую функцию фибробластов, что приводит к росту коллагеновых волокон и обеспечивает ускорение процессов регенерации эпителия [6].

Цель исследования

Оценка клинической эффективности местного применения фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в комплексной терапии КПЛ СОР.

Материалы и методы

Рандомизированное клиническое исследование выполнено на базе терапевтического отделения № 1 и терапевтического отделения № 2 многопрофильной стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (главный врач — к.м.н., доцент Т. Н. Стати). Формирование выборки больных проведено в соответствии с критериями включения пациентов с КПЛ в исследование: возраст от 18 до 75 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР, изолированное поражение СОР без клинических признаков заболевания на коже и слизистой оболочке другой локализации, комплаентность к терапии и согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения служили: возраст до 18 и старше 75 лет, наличие клинических признаков КПЛ на коже и слизистой оболочке другой локализации, другие формы КПЛ СОР согласно классификации А. Л. Машкилейсон, беременность и период лактации, лица с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, наличие алкогольной/наркотической зависимости, онкологического заболевания, отказ больного от участия на любом из этапов исследования. С каждым пациентом подписан договор информированного согласия на участие в исследовании, доступ и обработку персональных данных. У обследуемых проанализирована медицинская документация: амбулаторная карта, выписки из предыдущих историй болезни, результаты инструментальных и лабораторных обследований, заключения врачей-интернистов (дерматолога, терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, отоларинголога, кардиолога, иммунолога, невролога) с целью регистрации и учета коморбидной патологии. У каждого из обследуемых больных обнаружено наличие полисистемной соматической патологии.

Исследование выполнено с участием 64 больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР в возрасте от 35 до 72 лет, обратившихся за консультативной помощью, в их числе 9 (14,1%) мужчин и 55 (85,9%) женщин, с продолжительностью заболевания на момент обращения от 2 месяцев до 20 лет, преимущественно жителей Свердловской области. Для клинической оценки эффективности новой

отечественной фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля и получения репрезентативных данных пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, характеру соматической патологии, степени тяжести заболевания методом случайных чисел на две группы. Первая, основная, группа включала 32 пациента, которые получали в комплексном лечении местную терапию новой фармакологической композицией на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Сравнительную группу составили 32 пациента, применявших традиционное комплексное лечение с использованием общих и местных лекарственных средств.

Общая терапия назначалась врачом-дерматовенерологом и включала применение седативных средств, иммуномодулирующих, антигистаминных препаратов и поливитаминов. Местное лечение пациентов основной группы проводилось композицией на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля в виде аппликаций. Средство наносили на очаги поражения тонким слоем, предварительно осушив слизистую оболочку марлевым тампоном. Рекомендовали ограничить прием пищи после аппликации в течение часа. Фармакологическую композицию применяли 2 раза в день в течение 21 дня. Обследуемым группы сравнения местно назначали анестезирующие, антисептические, протеолитические и эпителизирующие средства (5% взвесь анестезина в масле, 0,05% раствора хлоргексидина, химотрипсина в 0,9% растворе хлорида натрия, масляный раствор витамина А и Е) [1].

Методы обследования пациентов включали сбор анамнеза, осмотр, фотодокументирование СОР. Эффективность комплексной терапии оценивали в на 7-е, 14-е и 21-е сутки лечения, срок наблюдения позволяет оценить динамику контролируемого воспалительного процесса на слизистой оболочке рта. На этапах лечения определяли интенсивность местной воспалительной реакции по следующим клиническим

признакам: наличие субъективных ощущений и оценка уровня боли с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) VAS Pain (Hawker G. A. et al., 2011), а также оценка размера дефекта СОР и сроки эпителизации [9]. Измерение площади очага поражения СОР проводили морфометрическим методом — на снимок эрозии или язвы, выполненный при одинаковых условиях, проецировали сетку с миллиметровым делением, размер дефекта определяли в относительных значениях.

Полученные результаты обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Statistica 6.0 for Windows и «Excel 7». Достоверность различий между группами определяли с использованием параметрического (критерий Стьюдента) метода.

Результаты исследования и их обсуждение

После завершения комплексного лечения у пациентов обеих групп определялась положительная динамика состояния. При сравнительном анализе показателя ВАШ боли установлено, что на 11-е сутки комплексного лечения показатель уровня боли в основной группе становится равным 0, что говорит о полном купировании болевого синдрома. Выявлено, что снижение показателя ВАШ боли происходит на 32,6% быстрее в основной группе по отношению к группе сравнения (табл. 1). Данные изменения уровня боли с помощью ВАШ в контрольные сроки наблюдения подтверждают более быстрое купирование болевого симптома, зуда и жжения при применении фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, что подтверждается данными анамнеза ($p \leq 0,05$).

При исследовании результатов проведенного лечения по оценке динамики размеров патологического очага, вычисляемого в процентах от исходных показателей, определено, что в основной группе на 7-е сутки терапии

Таблица 1

Показатель ВАШ боли в динамике у пациентов с КПЛ СОР при комплексном лечении

	До	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	P
Основная группа	8,87 ± 0,18	6,19 ± 0,04	0	0	$P \leq 0,05$
Группа сравнения	8,69 ± 0,36	8,01 ± 0,13	5,72 ± 0,37	0	$P \leq 0,05$



Рис. 1. Пациент С., основная группа, 63 года:
а) до лечения; б) сокращение площади дефекта на 54,1%;
в) сокращение площади дефекта на 87,2%;
г) полная эпителизация СОР

размер дефекта СОР сократился до 52,1%, в группе сравнения — до 80,5% от исходной величины. На 14-е сутки отмечалась дальнейшая тенденция уменьшения площади очага поражения СОР, показатель достиг уровня статистически значимых различий и составил 2,7% и 65,2% ($p < 0,05$) для основной и сравнительной групп соответственно. К моменту завершения лечения у пациентов основной группы наблюдалась полная эпителизация эрозивно-язвенных очагов, в группе сравнения площадь дефекта сократилась до 37,2% от первоначального размера ($p < 0,05$).

Динамика клинической картины СОР пациента основной группы в процессе комплексного лечения представлена на рис. 1.

Несмотря на положительную динамику в обеих группах — сокращение размеров очагов деструкции слизистой оболочки рта, сроки эпителизации дефектов СОР достоверно различались. Восстановление целостности СОР в основной группе у 28 пациентов определялось на $13,62 \pm 0,18$ сутки, у 4 пациентов —

на $17,36 \pm 0,31$ сутки. В группе сравнения полная эпителизация очагов наблюдалась у 21 больного на $18,16 \pm 0,26$ сутки ($p < 0,05$), у 11 пациентов полного восстановления СОР достичь не удалось.

После проведенного комплексного лечения пациентов основной группы, с применением композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля, у всех обследуемых наблюдалась положительная динамика: клиническая ремиссия определялась у 28 (87,5%) больных, значительное улучшение отмечено у 4 (12,5%) обследуемых. Отмечено, что у 19 (59,4%) пациентов основной группы эрозивно-язвенная форма заболевания трансформировалась в типичную (рис. 1г).

В результате проведенного лечения в группе сравнения также определялась тенденция к регрессии клинических признаков: ремиссия наступила у 16 (50%) больных, значительное улучшение отмечено у 9 (28,13%), эффект отсутствовал у 2 (21,87%) больных.

Выводы

По результатам рандомизированного клинического исследования достоверно установлено, что новая отечественная фармакологическая композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля эффективна в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта. При сравнительном анализе полученных данных доказано, что применение новой фармакологической композиции на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля позволяет в 2,7 раза увеличить скорость эпителизации патологических элементов слизистой оболочки рта и на 32,6% быстрее купировать болевой симптом, чем при использовании традиционного комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая.

Литература

1. Анисимова И. В., Недосеко В. Б., Ломиашвили Л. М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. — М.: Мед. книга, 2008. — 194 с.
2. Лукиных Л. М., Тиунова Н. В. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Мастро стоматологии*. — 2009. — №4. — С. 79–81.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Харьков: Торсинг, 1997. — 592 с.
4. Пат. №2255939 РФ, МПК7 С 07 F 7/04, А 61 К 47/30. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе/Т. Г. Хонина, Л. П. Ларионов, Г. Л. Русинов, А. Л. Суворов, О. Н. Чупахин; заявл. 07.08.03.

5. Самойлова О. П., Молоков В. Д., Носков С. И. и др. Оценка эффективности местного лечения больных женщин с эрозивноязвенной формой красного плоского лишая, ассоциированного с йоддефицитным состоянием // Сиб. мед. ж. — 2007. — № 5. — С. 44–46.
6. Хитозан, под ред. К. Г. Скрябина, С. Н. Михайлова, В. П. Варламова, Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, 2013, 591 с.
7. Чикин В. В., Минеева А. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем [Электронный ресурс] // Медицинская практика [Официальный сайт]. URL: <http://mosderm.ru/uploads/Normativnie%20doki/2pdf/Красный%20плоский%20лишай.pdf> (дата обращения: 03.04.2015).
8. Dalirsani Z. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin A mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus. / Z. Dalirsani, AT. Zenouz, M. Mehdipour, et al. // J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. — 2010. — Vol. 4. — P. 21–24.
9. Hawker G. A., Mian S., et al. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 63 Suppl 11: S 240–252.
10. Mehdipour M., Zenouz A. T., Bahramian A. et al. Comparison of the effect of mouthwashes with and without zinc and fluocinolone on the healing process of erosive oral lichen planus // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect. — 2010. — Vol. 4. — P. 25–28.

References

1. Anisimova I. V., Nedoseko V. B., Lomiashvili L. M. The clinic, diagnosis and treatment of diseases of the mucous membranes of the mouth and lips. — M.: Med. book, 2008. — P. 194.
2. Lukinykh L. M., Tiunova N. V. Optimization of treatment of oral lichen planus // Maestro dentistry. — 2009. — № 4. — P. 79–81.
3. Mashkovskii M. D. Drugs. In two volumes. V. 2. — Ed. 13th, new. — Kharkov: Torsing, 1997. — 592 p.
4. Glycerate silicon having conductivity transcutaneous medication, and based on them glitserogidrogeli T. G. Khonina, L. P. Lariionov, G. L. Rusinov, A. L. Suvorov, O. N. Chupakhin.
5. Samoiloova O. P., Molokov V. D., Noskov S. I. Evaluating the effectiveness of the local treatment of women with erosivnoyazvennoy form of lichen planus associated with iodine-deficient state // SNMZh. — 2007. — № 5. — P. 44–46.
6. Chitosan, Ed. K. G. Skriabina, S. N. Mikhailova, V. P. Varlamova, the Center «Bioengineering» RAS, Moscow, 2013, 591.
7. Chikin V. V., Mineeva A. A. FEDERAL clinical guidelines on the management of lichen planus [Electronic resource] // Medical Practice [official]. URL: <http://mosderm.ru/uploads/Normativnie%20doki/2pdf/Красный%20плоский%20лишай.pdf> (Reference date: 3.4.2015).
8. Dalirsani Z. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin A mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus. / Z. Dalirsani, AT. Zenouz, M. Mehdipour, et al. // J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. — 2010. — Vol. 4. — P. 21–24.
9. Hawker G. A., Mian S., et al. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 63 Suppl 11: S. 240–252.
10. Mehdipour M., Zenouz A. T., Bahramian A. et al. Comparison of the effect of mouthwashes with and without zinc and fluocinolone on the healing process of erosive oral lichen planus // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect. — 2010. — Vol. 4. — P. 25–28.

Авторы:

Григорьев С. С., д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург)
Жовтяк П. Б., заочный аспирант, кафедра терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург)

Поступила 02.03.16
Принята к печати 02.03.16

Autors:

Grigoriev S. S., supervisor of studies – professor, of the Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)
Zhovtyak P. B., part-time graduate student, Department of therapeutic dentistry of the Ural state medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)

Received 02.03.16
Accepted 02.03.16