

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

*С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, И. В. Фирсова*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра терапевтической стоматологии, лаборатория моделирования патологии*

В данной работе проводится изучение клинической эффективности комбинации лекарственной композиции, состоящей из Тизоля и L-аргинина, для лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта по сравнению со стандартной схемой лечения. Доказано, что при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта Тизолем с L-аргинином обеспечивается оптимальная концентрация лекарственной композиции в очаге поражения для создания высокого лечебного эффекта, при этом вышеуказанные препараты потенцируют действие друг друга, позволяют достичь ускорения эпителизации и сократить сроки репаративной регенерации слизистой полости рта.

*Ключевые слова:* Тизоль, регенерация, эрозия, боль.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-84-88

## SEARCHING FOR EFFECTIVE DRUG COMPOSITIONS TO TREAT EROSIIVE AND ULCERATIVE ORAL LICHEN PLANUS

*S. V. Poroykiy, Yu. A. Makedonova, I. V. Firsova*

*Volgograd State Medical University,  
Department of Therapeutic Dentistry, Laboratory of Pathology Modeling*

We studied the clinical efficacy of the combination of tizol and L-arginine in treating erosive and ulcerative oral lichen planus and compared it with the standard treatment regimen. It has been shown that tizol and L-arginine produce the optimal concentration of the drug in the lesion and the optimal therapeutic effect. Tizol and L-arginine also potentiate each other's efficiency, accelerate epithelialization and reduce the healing time of oral lichen planus lesions.

*Key words:* tizol, regeneration, erosion, pain.

Красный плоский лишай – хроническое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся высыпаниями папул на слизистых оболочках и коже, чаще болеют женщины от 30 до 60 лет, но встречается во всех возрастных группах. Клиническая картина и течение красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта значительно отличаются от проявлений его на коже, что обусловлено особенностями строения слизистой оболочки полости рта, а также специфичностью биологических и физико-химических процессов в полости рта, связанных с наличием очагов фокальной инфекции, пломб и протезов из различных металлов, составом и свойствами слюны, процессами начального расщепления пищевых продуктов [3].

Среди патологических процессов, локализующихся на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ, эрозивно-язвенные поражения при красном плоском лишае занимают особое место. Это обусловлено тем, что при их лечении практическому врачу нередко приходится сталкиваться с трудностями, связанными с наличием у больных длительного, упорного течения данных заболеваний с часто возникающими рецидивами [1]. Актуальность проблемы также определяется тем, что данный вид поражений имеет значительную распространенность и относится к факультативному предраку с высокой частотой озлокачествления [1, 2, 6]. Это требует онкологической настороженности врача и повышения эффективности и своевременности лечения.

Комплексное лечение данной патологии включает мероприятия, направленные на уменьшение боли, снятие воспаления и ускорение процессов регенерации после максимально возможного устранения причинных факторов.

Самым значительным из первичных этапов комплексной терапии КПЛ, помимо этиотропной и патогенетической терапии, является местное консервативное лечение [7].

При лечении красного плоского лишая местно используют растворы антисептиков, ферменты, гидрокортизоновая мазь, 0,5%-я преднизолоновая мазь, различные комбинированные биоматериалы, содержащие солкосерил, протеолитические ферменты, эмоксипин, пармидин, даларгин, токоферола и ретинола ацетат на основе коллагена [1].

Однако эти препараты обладают целым рядом недостатков: незначительной адгезией к пораженному участку, высокой растворимостью в ротовой жидкости, неудобны в использовании (жидкие формы в виде аппликаций на марлевых салфетках) [8].

Традиционно применяемые лекарственные средства и способы их введения имеют существенные недостатки. При проведении орошений, инстилляций препараты быстро вымываются ротовой жидкостью, снижая необходимую лечебную концентрацию [7].

Основной проблемой местного применения лекарственных композиций является проблема создания

эффективной концентрации в очаге воспаления и подержание такой концентрации в течение необходимого для лечения периода времени [5].

Известный и наиболее распространенный способ местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая — это аппликация 3,4%-го масляного раствора витамина А. При этом стимулируется регенерация эпителиальных клеток, предотвращается прогрессирование явлений гиперкератоза. При аппликации препарат наносят на марлевую повязку, размеры которой соответствуют месту проведения процедуры. Пропитанную препаратом марлевую полосу помещают на слизистую оболочку на 15 минут.

Однако этот способ местного лечения обладает целым рядом недостатков: незначительной адгезией к пораженному участку, высокой растворимостью в ротовой жидкости, неудобством в использовании. Кроме того, отмечается лишний расход препарата. Создается недостаточная концентрация лекарственного препарата в очаге поражения и, как следствие, ограниченный лечебный эффект [4].

Задачей, на решение которой направлено данное исследование, является усиление лечебного эффекта в патологическом очаге слизистой оболочки путем создания необходимых постоянных комбинаций лечебных концентраций лекарственных веществ.

Тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана) обладает противовоспалительным, антисептическим, дегидратирующим, местным анальгезирующим действием. Высокая способность Тизоля к транскутанной диффузии позволяет глубоко проникать и доставлять в ткани патологического очага необходимый лекарственный препарат — L-аргинин. Введение аргинина может приводить к усилению синтеза NO в организме. Этот феномен, известный как «аргининовый парадокс», осуществляется при наличии в клетках определенных концентраций свободного асимметричного диметиларгинина (ADMA), который в условиях *in vivo* конкурирует с аргинином на уровне транспортера Y+ и/или NO-синтазы. При высоком уровне ADMA происходит угнетение эндотелиальной NO-синтазы, а введение L-аргинина восстанавливает ее активность, нормализует функцию эндотелия и сосудистый тонус. NO, будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощным вазодилататором. Он обладает аутокринным и паракринным действием; способен оказывать влияние на биохимические и физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезирован, но и в соседних клетках.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность применения композиции Тизоль с L-аргинином в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая в сравнении со стандартной схемой лечения вышеуказанной патологии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проводились с 2015 г. на кафедре терапевтической стоматологии ВолгГМУ и лаборатории моделирования патологии ГБУ Волгоградского медицинского научного центра. Лечение проводили 60 пациентам в возрасте 38–55 лет с диагнозом эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая.

Пациенты были разделены на две равных группы в зависимости от проводимого лечения: I группа (контрольная) — лечение по стандартной схеме, II группа (основная) — в комплексное лечение дополнительно был включен Тизоль с L-Аргинином.

При клиническом обследовании пациентов в процессе опроса выявляли наличие перенесенных и сопутствующих заболеваний, вредных привычек, профессиональных вредностей. Кроме того, обращали внимание на аллергологический статус и наследственность. Устанавливали продолжительность заболевания, характер жалоб, а также время появления первых симптомов. Выясняли, проводилось ли лечение по поводу данного заболевания, какова была его эффективность.

Осмотр и пальпация челюстно-лицевой области включали определение цвета, целостности, тургора кожных покровов, состояния костной и мышечной системы, регионарных лимфатических узлов. Оценивая состояние слизистой полости рта, обращали внимание на архитектуру, цвет, увлажненность, наличие патологических элементов. Определяли состояние тканей пародонта, зубов, наличие разнородных металлов, выявляли и устраняли травматические факторы.

Пациентам контрольной группы было назначено традиционное лечение, которое включало в себя общее и местное лечение. Общая терапия заключалась в назначении по показаниям седативных средств, комплекса поливитаминов, иммуномодулирующих препаратов, антигистаминных средств.

После местного устранения травмирующих факторов лечение эрозивно-язвенных поражений проводили по следующей схеме:

1. Аппликационное обезболивание (гель «Камистад», «Холисал», «Лидохлор», пиромекаиновая мазь 5%-я и др.).
2. Аппликации протеолитических ферментов (0,1%-й раствор трипсина или химотрипсина).
3. Обработка антисептиками (0,05%-й раствор хлоргексидина, 1%-й раствор йодиола, отвары трав и др.).
4. Аппликации кератопластиками (масляный раствор витамина А), мазевые повязки (Целестодерм и Солкосерил 1:1 по 30 минут).

Входящие в лечение компоненты оказывают комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболеваний. Масляный раствор витамина А при местном применении стимулирует процессы эпителизации, при приеме внутрь способствует нормализации состояния эпителия. Раствор токоферола ацетата является антиоксидантом, способствует синтезу белка, пролиферации клеток и ускорению репаративных процессов, а также улучшает нервно-трофические процессы. Целестодерм

оказывает противовоспалительное и противозудное действие. Солкосерил улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, особенно при нервно-трофических поражениях, а также оказывает ангиопротективное действие [1, 2].

Пациентам основной группы эрозии и язвы обрабатывались по вышеуказанной схеме, различие составляло в 4 пункте.

4. Первоначально место поражения высушивали марлевым тампоном, далее на очаг слизистой ткани наносили слой Тизоль-геля, затем послойно вносили лекарственную композицию Тизоля с L-аргинином («Сэндвич-техника»). Нанесение слоев осуществляли через 10–15 с, толщина каждого лекарственного слоя составляла не более 0,01 мм. Общее количество слоев достигало 2–6. Слои наносили аппликаторной кисточкой или монопучковой (сенситивной) зубной щеткой. Курс лечения составлял 2 раза в день в течение 2–14 дней по показаниям. Гидрофильный гель Тизоль с L-аргинином при нанесении на очаг поражения слизистой оболочки полости рта быстро и полностью проникал внутрь слизистой оболочки полости рта.

Эффективность проводимой терапии оценивали в ближайšie и отдаленные сроки (ближайšie – 3-й, 7-й, 10-й и 14-й дни лечения; отдаленные – 1, 6, 12 и 18 месяцев) по объективным и субъективным критериям. Субъективные критерии – уменьшение и исчезновение чувства боли, жжения, чувства стянутости, шероховатости. Объективные критерии – уменьшение размеров очагов поражения, гиперемии и отечности. Для оценки сроков исчезновения боли использовали показатель индекса боли (ПИБ) по шкале Хоссли – Бергмана. Для оценки отдаленных результатов лечения учитывали строение слизистой полости рта (цвет, вид, консистенцию), увеличение или сокращение сроков ремиссии и рецидивов, процесс трансформации клинической формы в менее тяжелую.

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBM PC/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 ( $M$ ), ее средней ошибки ( $\pm m$ ), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Различие между сравниваемыми показателями считалось достоверным при  $p < 0,01$ ,  $t \geq 2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у всех пациентов основной группы исследования наблюдалась следующая клиническая картина. На гиперемизированной, отечной слизистой оболочки щек, языка, по десневому краю, в ретромолярной области и на твердом небе имелись болезненные эрозии размером  $(1,3 \pm 0,06)$  см, с отсутствием

фибринозного налета у 25 пациентов (83,3 %), у 5 пациентов (16,7 %) фибринозный налет легко снимался. Эрозии, спонтанно кровоточащие, – в 26,7 % случаев, кровоточащие при зондировании – в 60 % случаев. До начала лечения размер эрозий у 22 пациентов (73,3 %) превышал 1 см в диаметре, при этом 23 пациента (76,7%) отмечали интенсивную и сильно выраженную боль –  $(3,03 \pm 0,1)$  балла. Рельеф поверхности слизистой оболочки полости рта был ровный или мелкобугристый, ороговение разной степени выраженности, ангиоархитектоника в виде крапа, полос и петлевидных сосудов.

Схожая клиническая картина наблюдалась и у пациентов контрольной группы исследования. Размер эрозии на фоне гиперемизированной слизистой полости рта до лечения составлял  $(1,4 \pm 0,06)$  см. До лечения пациенты отмечали достаточно сильные болевые ощущения –  $(3,07 \pm 0,1)$  балла.

В ближайšie сроки наблюдения эффект проводимого местного лечения в контрольной группе был значительно ниже, чем в основной группе.

После курса лечения с применением аппликаций Тизоля с L-аргинином у всех больных на 3-й день наблюдалась начальная эпителизация и к 14-му дню наблюдалась полная эпителизация слизистой полости рта. На 3-й день среднее значение размера эрозий составил –  $(0,99 \pm 0,04)$  см. К 7-му дню лечения в основной группе отмечено уменьшение в диаметре эрозий до  $(0,58 \pm 0,02)$  см. Через 10 дней средний размер эрозивно-язвенных поражений равнялся  $(0,47 \pm 0,02)$  см. К 14-му дню исследований отмечалась полная эпителизация очагов поражения у всех пациентов.

На 3-й день пациенты в этой же группе отмечали уменьшение боли при приеме пищи  $(2,13 \pm 0,1)$  балла, чувства жжения, «стянутости» слизистой полости рта и улучшение общего состояния. Через 7 суток боли полностью исчезали.

Объективный анализ клинической картины у пациентов основной группы выявил снижение гиперемии слизистой: слабая гиперемия у 19 пациентов (63 %) была достигнута на 7-е сутки и отсутствие гиперемии к 14-му дню лечения у всех пациентов в основной группе.

У пациентов контрольной группы до 7-го дня лечения сохранялись жалобы на боль, жжение и дискомфорт в полости рта, но более умеренные, по сравнению с первичным обращением –  $(2,3 \pm 0,1)$  балла. На 10-й и 14-й день средние балльные показатели болевого синдрома составили  $1 \pm 0,1$  и  $(0,57 \pm 0,1)$  баллов соответственно.

Регулярный контроль состояния пациентов I группы также позволил зарегистрировать динамику эпителизации эрозивно-язвенных поражений. На 3-й и 7-е сутки на слизистой оболочке полости рта у всех сохранялись эрозии [ $(1,29 \pm 0,06)$  см и  $(1,17 \pm 0,07)$  см соответственно], при этом в большинстве случаев (83,3 %) фибринозный налет отсутствовал. Уменьшение очагов поражения на слизистой оболочке до  $(0,95 \pm 0,06)$  см наблюдалось

к 10-му дню и к 14-му дню среднее значение размеров очагов поражений равнялось  $(0,86 \pm 0,04)$  см.

Также отмечалась слабая гиперемия на 7-е сутки у 8 пациентов (27 %), а полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 11 пациентов (36,7 %).

Отдаленные результаты лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями прослежены на протяжении 18 месяцев. В группе, в комплексное лечение которой добавлен Тизоль с L-аргинином, рецидивы наблюдали через полгода у 7 пациентов вследствие нарушения диеты и обострения общесоматических заболеваний. На слизистой отмечали ровный рельеф, ороговение отсутствовало, сосудистая архитектура была представлена в виде крапа и полос.

В группе контроля (лечение по стандартной схеме) через 1 месяц отметили процесс трансформации клинической формы в менее тяжелую, при этом также присутствовали явления ороговения поврежденной слизистой на фоне слабой гиперемии. Пациенты отмечали улучшение общего состояния, уменьшение и в ряде случаев исчезновение субъективных жалоб на дискомфорт, жжение, «стянутость», боль.

Также результаты курса местного лечения свидетельствуют о положительном клиническом эффекте, о котором можно судить по срокам ремиссии для различных групп исследования. У больных II группы срок ремиссии удлинился до  $(11,4 \pm 1,3)$  мес, отмечены быстрое исчезновение гиперемии, сокращение площади папулезных высыпаний. Поверхность эрозий очищалась, эрозии эпителизовались в течение 7–10 дней. В группе контроля ремиссия составила  $(7,4 \pm 1,7)$  мес. Было характерно изменение слизистой оболочки рта, которая приобретала обычные цвет и вид; экссудация, отечность, застойно-гиперемированный фон нивелировались, но более медленно, чем в основной группе. Эпителизация эрозивно-язвенных поражений наблюдалась в течение  $(10 \pm 14)$  дней.

Во II группе в гелевой композиции Тизоля с L-аргинином указанные препараты потенцируют действие друг друга, позволяя достичь ускорения эпителизации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послойность нанесения лекарственной композиции Тизоля с L-аргинином обеспечивает оптимальную концентрацию для создания высокого лечебного эффекта за счет постепенного проникновения лекарственной композиции в слизистую оболочку. В очаге поражения создается постоянное депо лекарственной композиции, обеспечивающее пролонгированное воздействие L-аргинина, что стимулирует эпителизацию. За счет высокой адгезии препарата на слизистой оболочке полости рта и послойного нанесения повышается терапевтическая концентрация препарата в очаге поражения (воспаления), ускоряются сроки лечения, в несколько раз сокращается расход лекарственного средства и достигается возможность его дозирование.

Анализируя жалобы, предъявляемые пациентами, во всех группах выявили, что с каждым посещением наблюдалась тенденция к снижению показателей симптоматики в обеих группах, о чем свидетельствовали данные клинического обследования. В ближайшие сроки лечения и наблюдения было отмечено прогрессивное повышение эффективности местного применения Тизоля с L-аргинином в полости рта больных основной группы, что подтвердилось достоверным снижением показателей данных симптомов по отношению к группе контроля. Аллергических реакций и осложнений при проведении лечения не отмечалось.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. – М., 2008. – С. 117–130.
2. Глебова Л.И. Современные терапевтические подходы к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта // *Стоматолог-практик*. – 2012. – № 3. – С. 48–49.
3. Летаева О.В., Филимонкова Н.Н. Красный плоский лишай. Обзор литературы // *Вестник уральской мед. академической науки*. – 2011. – № 1. – С. 168–169.
4. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Бурлакова Ю.С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтология // *Пародонтология*. – 2016. – № 1. – С. 34–39.
5. Севбитов А.В., Невдах А.С., Платонова В.В. Новый подход к лечению травматогенных эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов // *Пародонтология*. – 2016. – № 3. – С. 12–14.
6. Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Mikhailchenko D.V., Poroiskii S.V., Koshel I.V., Trigolos N.N. Studying Clinical And Pathomorphological Changes In Gingival Tissues When Applying Platelet-Rich Autoplasma Regenerative Method. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – Vol. 7(4). – P. 2661–2666.
7. Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Temkin E.S., Poroiski S.V., Mikhailchenko D.V. Justification of the Effectiveness of Plasmolifting™ Procedure in Treatment of Patients with Erosive and Ulcerative Lesions of the Oral Cavity // *Research Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 64–68. <http://medwelljournals.com/abstract/?doi=rjmsci.2016.64.68>.
8. Firsova I.V., Makedonova Iu.A., Mikhailchenko D.V., Poroiskii S.V., Sirak S.V. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – Vol. 6 (6). – P. 1711–1716.

## REFERENCES

1. Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M. Klinika, diagnostika i lechenie zabojevanij slizistoj obolochki rta i губ. М., 2008, S. 117-130.
2. Glebova L.I. Sovremennye terapevticheskie podhody k lecheniju krasnogo ploskogo lishaja slizistoj polosti rta [Modern therapeutic approaches to the treatment of red flat lichen mucosa of the oral cavity] *Stomatolog-praktik*. 2012, no3, S. 48-49 (In Russ.)
3. Letaeva O.V., Filimonkova N.N. Krasnyj ploskij lishaj. Obzor literatury [Red flat lichen. Literature review] *Vestnik ural'skoj med. akademicheskoy nauki*. 2011, no1, S. 168-169 (In Russ.)
4. Orekhova L.Ju., Kudryavceva T.V., Burlakova Ju.S. Sistemy lokal'noj dostavki lekarstvennyh preparatov v parodontologii [Systems of local drug delivery in periodontology] *Parodontologija*. 2016, no1, S. 34-39 (In Russ.)
5. Sevbitov A.V., Nevdah A.S., Platonova V.V. Novyj podhod k lecheniju travmatogennyh jerozivno-jazvennyh povrezhdenij slizistoj

obolochki polosti rta u ortodonticheskikh pacientov [A new approach to the treatment of traumatogenic erosive-ulcerative lesions of the oral mucosa in orthodontic patients] *Parodontologija*. 2016, no3, S. 12-14 (In Russ.)

6. Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Mikhalchenko D.V., Poroiskii S.V., Koshel I.V., Trigolos N.N. Studying Clinical And Pathomorphological Changes In Gingival Tissues When Applying Platelet-Rich Autoplasma Regenerative Method. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016. Vol. 7(4). P. 2661-2666.

7. Makedonova Iu.A., Firsova I.V., Temkin E.S., Poroiski S.V., Mikhalchenko D.V. Justification of the Effectiveness of PlasmoliftingTM Procedure in Treatment of Patients with Erosive and Ulcerative Lesions of the Oral Cavity. *Research Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 10(3). P. 64-68. <http://medwelljournals.com/abstract/?doi=rjmsci.2016.64.68>.

8. Firsova I.V., Makedonova Iu.A., Mikhalchenko D.V., Poroiskii S.V., Sirak S.V. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. Vol. 6(6). P. 1711-1716.

---

### **Контактная информация**

**Македонова Юлия Алексеевна** – к. м. н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mihai-m@yandex.ru