

Ю.А. Македонова^{1,2},
к.м.н., доцент кафедры терапевтической
стоматологии, с.н.с. лаборатории
моделирования патологии

И.В. Фирсова¹,
д.м.н., доцент, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии

Д.В. Михальченко¹,
д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики
стоматологических заболеваний

С.В. Поройский^{1,2},
д.м.н., доцент, проректор по учебной
работе, зав. лабораторией моделирования
патологии

А.В. Юркевич³,
д.м.н., профессор, декан
стоматологического факультета

¹ ВолгГМУ

² Волгоградский медицинский научный
центр

³ ДВГМУ

Оптимизация местной медикаментозной терапии больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Резюме. В настоящее время разрабатываются все новые способы и методы лечения эрозивно-язвенных поражений в полости рта, так как восстановление репаративной регенерации является одной из главных задач в геронтостоматологии для повышения качества жизни пациента. В данной работе проведено обследование и лечение 90 пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Все пациенты были рандомизированы на три равные группы: в I группе применяли традиционные методы лечения, во II – в качестве системы локальной доставки лекарственных средств использовали аппликации тизоля с L-аргинином, в III группе – инъекции тромбоцитарной аутоплазмы. На основании клинических критериев изучали динамику раневого процесса в течение 14 дней. Результаты исследования показали преимущество предложенных методик лечения по отношению к стандартной терапии.

Ключевые слова: полость рта, воспаление, регенерация, эрозия, язва, боль

Summary. Currently, all new methods and methods of treatment of erosive-ulcerative lesions in the oral cavity are being developed. Since the restoration of reparative regeneration is one of the main tasks in gerontostomatology for improving the patient's quality of life. In this study, 90 patients with an erosive-ulcerative form of a red flat lichen mucosa of the oral cavity were examined and treated. All patients were randomized into three equal groups, traditional treatment methods were used in group I, in II, Tizol applications with L-arginine were used as a system for local drug delivery, and platelets of platelet autoplasm in group III. Based on clinical criteria, the dynamics of the wound process was studied within 14 days. The results of the study showed the advantage of the proposed treatment methods in relation to standard therapy.

Key words: oral cavity, inflammation, regeneration, erosion, ulcer, pain

Проблема лечения красного плоского лишая (КПЛ) представляет собой одну из важных и до конца нерешенных задач клинической стоматологии. Среди распространенных патологических процессов, локализуемых на слизистой оболочке рта (СОР) и красной кайме губ, эрозивно-язвенные поражения при КПЛ занимают особое место [1]. Это обусловлено тем, что при их лечении практическому врачу нередко приходится сталкиваться с трудностями, связанными с наличием у больных длительного, упорного течения данного заболевания с часто возникающими рецидивами. По данным исследований отечественных и зарубежных авторов, выявлена высокая корреляционная зависимость между ухудшением течения КПЛ и сахарным диабетом, гипертонической болезнью, аллергией на медикаменты, наличием очагов хронической инфекции, вторичным

инфицированием очагов поражения, злоупотреблением курением и алкоголем [7, 8, 12, 14]. Имеются отдельные сообщения о возрастании риска малигнизации эрозивно-язвенных очагов при кандидозной контаминации СОР и системном применении кортикостероидных гормонов [11].

Поскольку в патогенезе КПЛ преобладают явления альтеративного воспаления [13], приводящие к разрушению СОР [10], исследователи проводят поиск новых методик лечения, улучшающих регенерацию поврежденной ткани. Отмечено, что применение тромбоцитарной аутоплазмы (PRP-терапия) улучшает оксигенацию тканей, которая в свою очередь улучшает фагоцитарную, бактерицидную способность иммунных клеток организма, а также поддерживает синтез коллагена и других белков [2]. Вместе с тем вопросы

применения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы для лечения воспалительно-деструктивных заболеваний СОР не изучались.

Основная проблема местного применения лекарственных композиций — это создание эффективной концентрации в очаге воспаления и ее поддержание в течение необходимого для лечения периода времени [3]. Существующие на сегодняшний день мягкие лекарственные формы (мази, гели и др.) для проведения лекарственных субстанций являются малоэффективными из-за поверхностного характера действия и низкой степени их проникновения через кожу к патологическому очагу. Поэтому ведутся разработки систем локальной доставки лекарственных средств — гелей, волокон, наночастиц, пленок. Одной из таких систем является лекарственная композиция тизоля* с L-аргинином. Сейчас тизоль используется как готовое лекарственное средство (согласно инструкции по его медицинскому применению) и как основа для приготовления мягких лекарственных форм в аптечных условиях [4].

Таким образом, совершенствование способов терапии КПЛ ведется в течение последних лет наиболее активно, что приобретает особенно важное значение в связи с ростом частоты возникновения различных токсико-аллергических реакций при применении многочисленных медикаментозных средств, используемых в лечении КПЛ. Ведется научный поиск новых методов и средств, повышающих эффективность терапевтического воздействия на патологический очаг воспаления в СОР, способствующих скорейшему заживлению эрозивно-язвенных поражений и восстановлению репаративно-регенераторных функций слизистой.

Целью исследования является клиническое изучение эффективности медикаментозной терапии различными по составу и свойствам лекарственными средствами у пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование и лечение 90 пациентов с эрозивными поражениями КПЛ СОР в возрасте 45–59 лет (это, по классификации ВОЗ 2016 г., — средний возраст), которых по способу лечения случайным образом разбили на 3 равных группы по способу лечения:

- I — **общепринятое медикаментозное лечение масляным раствором витамина А и аппликациями 1:1 целестодерма с солкосерилом;**
- II — **аппликации тизоля с L-аргинином;**
- III — **инъекции тромбоцитарной аутоплазмы.**

Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с рекомендациями национального руководства «Терапевтическая стоматология» под редакцией проф. Л.А. Дмитриевой [6].

* Гель для местного и наружного применения на основе водного металлокомплекса титана с глицерином (ООО «ОЛИМП», Екатеринбург). Регистрационное удостоверение № 001667/01 от 01.08.2007 г. (бессрочно).

После местного устранения травмирующих факторов лечение эрозивно-язвенной формы КПЛ проводили по следующей схеме:

1. **Аппликационное обезболивание гелем лидохлор.**
2. **Аппликации протеолитических ферментов (0,1% раствор трипсина).**
3. **Антисептическая обработка 0,05% раствором хлоргексидина.**
4. **Аппликации кератопластиками (масляный раствор витамина А), мазевые повязки (целестодерм и солкосерил 1:1 по 30 минут).**

Пациентам II и III группы эрозии обрабатывали по вышеуказанной схеме, различие состояло в 4-м пункте. Во II группе первоначально место поражения высушивали марлевым тампоном, далее на очаг слизистой оболочки наносили слой тизоля, затем послойно вносили лекарственную композицию тизоля с L-аргинином («сэндвич-техника»). Нанесение слоев осуществляли через 10–15 секунд, толщина каждого лекарственного слоя составляла не более 0,01 мм. Общее количество слоев — от 2 до 6. Слои наносили аппликаторной кисточкой или монопучковой (сенситивной) зубной щеткой 2 раза в день в течение 2–14 дней по показаниям. Гидрофильный гель тизоль с L-аргинином при нанесении на очаг поражения слизистой оболочки быстро и полностью проникал внутрь СОР.

В III группе, где проводилась PRP-терапия, тромбоцитарную аутоплазму готовили из собственной крови пациента с добавлением антисептиков и вводили готовую массу в зону пораженного участка.

Для оценки сроков исчезновения эрозий и изъязвлений использовали показатель индекса боли (ПИБ) по шкале Хоссли — Бергмана. Для объективной оценки эффективности различных способов лечения и применяемых лекарственных средств в динамике определяли средний диаметр эрозий и изъязвлений СОР [9].

Методика определения размеров поражений включала последовательное измерение площади эрозивно-язвенного поражения и вычисление индекса регенерации СОР (ИРСОР) [5].

Результаты оценивали на 3-, 7- и 14-й день лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты до начала лечения предъявляли жалобы на значительную болезненность при приеме любой пищи, особенно раздражающей, на чувство жжения. При этом была выражена сильная нестерпимая болезненность, затруднен прием пищи, присутствовало ощущение дискомфорта в полости рта, стянутости слизистой оболочки. ПИБ составил $3,10 \pm 0,10$ балла.

Общее состояние больных характеризовалось слабостью, иногда субфебрильной температурой тела, отсутствием аппетита. У многих пациентов часто определялись сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

На слизистой оболочке щек, ретромолярном пространстве, языке отмечались эрозии, реже язвы, вокруг которых на гиперемизованном и отеком основании располагались типичные для плоского лишая папулы. Эрозии имели неправильную форму и полигональные очертания, покрыты фибринозным налетом, под которым располагались грануляции, при травмировании их возникало кровотечение. Также были явно выражены отек, гиперемия, некротические изменения, участки десквамации. Средний диаметр эрозивно-язвенного поражения до лечения равнялся $1,40 \pm 0,06$ см. Площадь патологического участка до начала лечения составила $140,5$ мм². Соотношение измеренной площади к стандартной площади используемой лупы составило 44,7%, что соответствует III категории (рис. 1).

В процессе лечения во всех группах отмечены положительные изменения клинической картины. Однако характер течения и сроки заживления между группами имели статистически достоверную разницу.

На 3-й день после начала лечения у больных I группы сохранялось чувство дискомфорта, ощущение стянутости слизистой оболочки, пациенты отмечали сильную боль, особенно при приеме пищи. В полости рта наблюдали отек, гиперемию слизистой оболочки, некротические изменения, участки десквамации, эрозии, покрытые фибринозным налетом, после удаления которого обнажалась кровоточащая поверхность. ПИБ составил $3,00 \pm 0,11$ балла, что свидетельствует о наличии сильной боли. Средний диаметр поражения — $1,25 \pm 0,07$ см, площадь — $115,2$ мм², что соответствует III категории (36% от площади лупы). ИРСОР — 5,99% (I степень регенерации СОР).

Через неделю на фоне медикаментозного лечения пациенты отмечали улучшение самочувствия, в полости рта умеренную болезненность, в том числе и при приеме пищи, уменьшение ощущения стянутости и жжения. Объективно отмечалось уменьшение признаков гиперемии, отека слизистой оболочки в зоне очага поражения. Фибринозный налет сохранялся на поверхности эрозий и язв. ПИБ составил $2,10 \pm 0,17$ балла, средний диаметр поражений — $0,82 \pm 0,06$ см, площадь очага — $51,2$ мм² (16%, что соответствует II категории от площади лупы и является достоверно выше показателей до начала лечения и на 3-й день после лечения). ИРСОР — 9,1% (I степень регенерации). На основании результатов можно судить о положительной динамике эпителизации эрозивно-язвенных поражений: площадь очага поражения уменьшилась в 2 раза по сравнению

с 3-м днем лечения и практически в 3 раза к аналогичному показателю до начала лечения.

Спустя 2 недели от начала лечения у 14 (46%) человек сохранялись незначительные ($0,56 \pm 0,12$ балла) болевые ощущения. Практически исчезло чувство дискомфорта в полости рта, а также стянутости слизистой оболочки. У 16 (54%) человек слизистая оболочка характеризовалась большей гомогенностью. Средний диаметр эрозивных поражений — $0,62 \pm 0,03$ см. При анализе математических данных также определена I степень регенерации.

Пациенты II группы на 3-й лечения предъявляли жалобы на умеренную боль, в большей степени при употреблении горячей пищи. У 17 (56%) человек отмечалась слабость, головная боль (преимущественно у женщин), 27 (90%) пациентов жаловались на чувство стянутости слизистой оболочки, ощущение дискомфорта во рту. ПИБ — $2,13 \pm 0,10$ балла. При осмотре выявили уменьшение отека, гиперемии, кровоточивости, некротических изменений. Но следует заметить, что фибринозный налет присутствовал, т.е. еще продолжалась гнойно-некротическая фаза воспаления. Средний диаметр эрозивно-язвенных поражений составил $0,99 \pm 0,04$ см, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем до лечения ($1,40 \pm 0,06$ см). Площадь патологического участка — $80,0$ мм² (25% от площади лупы), это соответствует верхней границе II категории (31–80 мм², 11–25%) и нижней границе III (площадь свыше 80 мм² и более 25%). При вычислении ИРСОР мы выявили четкое соответствие данного показателя и II степени регенерации слизистой оболочки (14,5%), что свидетельствует о начальной стадии регенерации эпителия.

Спустя 7 дней с начала лечения субъективные ощущения пациентов практически не изменились, кроме выраженности боли — больные отмечали не умеренную, а слабую боль (ПИБ $0,80 \pm 0,10$ балла). Объективный осмотр также не выявил существенных отличий, сохранялись явления отека, гиперемии, фибринозный налет, после удаления которого обнажалась кровоточащая поверхность, гиперкератотических явлений не выявлено. Если говорить о динамике эпителизации эрозивно-язвенных поражений, то средний диаметр ($0,58 \pm 0,03$ см) статистически достоверно уменьшился, а площадь поражений $28,8$ мм² соответствовала I категории. ИРСОР равнялся 11%, это II степень регенерации. Показатели свидетельствуют о положительной динамике эпителизации раневого процесса.

Через 14 дней с начала лечения пациенты II группы жалоб не предъявляли, у них отсутствовали



Рис. 1. Эрозивно-язвенная форма КПЛ до лечения



Рис. 2. Состояние СОР после проведения инъекции тромбоцитарной аутоплазмы

субъективные ощущения, они чувствовали себя практически здоровыми людьми, заметно улучшилось настроение и т.д. При объективном осмотре отмечалась эпителизация эрозий и язв практически у всех пациентов. У 4 (13%) человек имелись очаги поражения в стадии эпителизации со стянутыми краями и контурами среднего диаметра $0,47 \pm 0,02$ см, что достоверно меньше аналогичного показателя в I группе. Площадь поражения составила $12,8 \text{ мм}^2$, ИРСОР соответствует регенерации I степени.

Спустя 3 дня после начала лечения в III группе пациенты не отмечали улучшение самочувствия ни в общем состоянии организма, ни в полости рта. Все 30 (100%) человек отмечали умеренную и сильную болезненность во рту, невозможность приема пищи, разговора, ощущение жжения, тяжести и дискомфорта в полости рта. Все это существенно снижало качество жизни. ПИБ составил $2,20 \pm 0,07$ балла. Эрозии в полости рта характеризовались разнообразием форм, на поверхности отмечался фиброзный налет, попытки удалить который приводили к кровотечению. СОР, особенно на щеках и ретромолярной области, отека, гиперемия, на ее поверхности отмечается слущивание клеток эпителия. Средний диаметр эрозивно-язвенных поражений составил $0,88 \pm 0,10$ см, площадь — $57,8 \text{ мм}^2$ (II категория), ИРСОР — 19,6% (II степень регенерации).

Через 7 дней от начала лечения, после проведения второй процедуры PRP-терапии, пациенты отмечали умеренную боль при разговоре и приеме пищи, а также незначительное улучшение общего состояния. ПИБ составил $1,20 \pm 0,07$ балла, что достоверно ниже, чем как на предыдущих этапах, так и у пациентов I группы, но не по отношению ко II группе. При осмотре полости рта отек, гиперемия и кровотечения при дотрагивании сохранялись. Объективные данные позволяют судить о наличии гиперемированной, увеличенной в размере грануляционной ткани, кровоточащей при зондировании, гиперемии и воспалительной реакции по краям патологического очага. Также не выявлено достоверного уменьшения очага поражения (диаметр $0,73 \pm 0,10$ см, площадь $39,2 \text{ мм}^2$) по сравнению с 3-м днем наблюдения, но он сократился примерно в 3,5 раза по сравнению с данными до лечения, что свидетельствует о положительной динамике репаративной регенерации ткани. ИРСОР, равный 10,2%, опять же однозначно интерпретировать нельзя, его показатель находится между I и II степенью регенерации.

Спустя 2 недели после проведения инъекций тромбоцитарной аутоплазмы у всех 30 (100%) человек отсутствовали жалобы на какие-либо ощущения

Показатель индекса боли в процессе лечения пациентов I—III групп (в баллах)

Срок, дней	Группа		
	I	II	III
До лечения	$3,10 \pm 0,10$	$3,07 \pm 0,10$	$3,10 \pm 0,10$
3	$3,00 \pm 0,11$	$2,13 \pm 0,10$	$2,20 \pm 0,07$
7	$2,10 \pm 0,17$	$0,80 \pm 0,10$	$1,20 \pm 0,07$
14	$0,56 \pm 0,12$	0	0

дискомфорта, боли и т.д. Во рту отмечали отсутствие воспалительных явлений, наличие стойкой сформированной грануляционной ткани, не кровоточащей при зондировании, явления гиперкератоза (рис. 2). Эрозивно-язвенные поражения вступили в фазу регенерации и репарации. Следует отметить, что при наличии положительных объективных и субъективных показателей третья процедура PRP-терапии выполнена в соответствии с разработанной схемой лечения. Зафиксированы грануляции без воспалительных явлений и кровоточивости, некротические изменения по краям очага поражения отсутствовали.

Динамика клинических показателей у пациентов трех групп отражена в таблице.

Анализируя данные, можно сказать, что во II группе, где применялась композиция тизоля с L-аргинином, болевые ощущения пациентов спадали быстрее, чем в других группах. Так, ПИБ на 7-й день лечения был в 2,6 раза меньше, чем в I группе, и в 1,5 раза меньше, чем в III группе.

Эпителизация же эрозивно-язвенных поражений проходила наиболее интенсивно в III группе, и на 14-й день у всех пациентов наблюдали эпителизацию эрозий и язв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение композиции тизоля с L-аргинином способствует более быстрому купированию воспалительного процесса в раневой области, вероятно, за счет оказания местного противовоспалительного, противоотечного и анальгезирующего действия. В данном случае тизоль применяли как систему локальной доставки L-аргинина, являющегося регулятором физиологических функций и мощным вазодилататором. В гелевой композиции тизоля с L-аргинином препараты потенцируют действие друг друга, позволяют достичь ускорения эпителизации. Но тромбоциты, являющиеся факторами роста как специфическими, так и неспецифическими, восстанавливают репаративную регенерацию в более короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арутюнов С.Д., Акинфиева В.Б., Перламутров Ю.Н. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта. — *Российский стоматологический журнал*. — 2007; 2: 17—20.

2. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Овечкина М.В., Цып-лаков Д.Э., Воробьев А.А. Технология plasmolifting — инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических катаральных гингивитов. — *Пародонтология*. — 2012; 4: 80—4.

- 3. Белева Н.С., Либик Т.В.** Факторы системного риска у больных с проявлениями красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. — В сб. матер. всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых. — Пермь, 2009. — С. 191—194.
- 4.** Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль. — Сборник материалов межобластной научно-практической конференции 15 марта 2001 г. — Екатеринбург: УГМА, 2001—80 с.
- 5. Дедова Л.Н., Федорова И.Н.** Лечение больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта препаратами на основе биена (комплекса этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот). Инструкция по применению. — Белоруссия, 2005. — 9 с.
- 6. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М.** Терапевтическая стоматология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 912 с.
- 7. Нажмутдинова Д.К., Матушевская Е.В., Богуш И.Г. и др.** Сочетание клинических форм красного плоского лишая у одного больного. — *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2003; 4: 46—7.
- 8. Тиунова Н.В., Янова Н.А.** Клинико-эпидемиологическая оценка предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в крупном промышленном городе на примере Нижнего Новгорода. — *Клиническая стоматология*. — 2009; 3 (51): 32—4.
- 9. Фирсова И.В., Поройский С.В., Македонова Ю.А., Федотова Ю.М.** Устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта. — Описание полезной модели к патенту № 166417. — 28.04.2016 г.
- 10. Ханова С.А., Сирак С.В., Быков И.М., Сирак А.Г.** Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. — *Пародонтология*. — 2014; 2: 13—8.
- 11. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д.** Характеристика микрофлоры полости рта у больных с красным плоским лишаем. — *Пародонтология*. — 2014; 4 (73): 41—3.
- 12. Шумский А.В., Трунина Л.П.** Красный плоский лишай полости рта: монография. — Самара: Самарский мед. ин-т, 2004. — 162 с.
- 13. Янушевич О.О., Никулина О.М., Докторов А.А., Рунова Г.С., Воложин А.И.** Тромбоцитарно-обогащенная плазма крови в сочетании с «гапколом» и bio-gen putty для ускорения репаративной регенерации челюсти, в эксперименте. — *Пародонтология*. — 2008; 2: 10—4.
- 14. Chauhan I., Beena V.T., Srinivas L., Sathyan S., Banerjee M.** Association of cytokine gene polymorphisms with oral lichen planus in Malayalam-speaking ethnicity from South India (Kerala). — *J Interferon Cytokine Res*. — 2013; 33 (8): 420—7.