

УДК 616.31-002.153-036-08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДГЕЗИВНОЙ БИОПОЛИМЕРНОЙ ПЛЕНКИ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЕ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ И ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

<sup>2</sup>Загородняя Е.Б., <sup>2</sup>Оскольский Г.И., <sup>1</sup>Загородний А.С., <sup>2</sup>Башаров А.Я., <sup>1</sup>Щеглов А.В.<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Хабаровск

Изучена клиническая эффективность локального применения новой адгезивной биополимерной пленки с препаратом растительного происхождения шиконином в комплексном лечении 59 пациентов в возрасте от 34 до 72 лет с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Проведена сравнительная характеристика клинических показателей и структурных изменений слизистой оболочки полости рта при использовании новой пролонгированной лекарственной формы и традиционных препаратов местной терапии. Анализ данных проведенных исследований показал высокую клиническую эффективность использования биополимерных пленок местного действия, содержащих противовоспалительный препарат шиконин, у больных с хроническими воспалительно-деструктивными поражениями слизистой оболочки полости рта при включении их в комплексную терапию. Показано, что локальное применение нового лечебного средства позволяет в более короткие сроки достичь ликвидации болевого симптома, дисбиотических сдвигов, эпителизации пораженных зон слизистой оболочки полости рта при изучаемых нозологических формах.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, лейкоплакия, слизистая оболочка полости рта, шиконин

## EFFICACY OF ADHESIVE BIOPOLYMER FILM IN TREATMENT OF EROSIIVE AND ULCERATIVE FORM OF LICHEN RUBER PLANUS AND LEUKOPLAKIA OF ORAL MUCOSA

<sup>2</sup>Zagorodnyaya E.B., <sup>2</sup>Oskolskii G.I., <sup>1</sup>Zagorodnii A.S., <sup>2</sup>Basharov A.Y., <sup>1</sup>Scheglov A.V.<sup>1</sup>Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru;<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University MH RF, Khabarovsk

The clinical efficacy of local application of new adhesive biopolymer films with herbal product shikonin was evaluated in the complex treatment of 59 patients aged from 34 to 72 years with erosive-ulcer lichen ruber planus and leukoplakia of the oral mucosa. A comparison of clinical characteristics and structural changes of oral mucosa was performed after patients' treatment using the new prolonged herbal form and traditional drug therapy. Data analysis demonstrated high clinical efficacy of local use of biopolymer films containing anti-inflammatory medication shikonin in patients with chronic inflammatory and destructive lesions of the oral mucosa when this medicinal product was inserted in complex therapy. It is shown that local application of a new therapeutic remedy allows to achieve within short terms an elimination pain symptoms and disbiotic shifts, epithelialization of damaged zones of oral mucosa in studied nosological forms. The obtained results allow to consider further examination of shikonin-containing films as perspective investigation for subsequent introduction of new adhesive films in dental practice.

**Keywords:** lichen ruber planus, leukoplakia, oral mucosa, shikonin

Одно из ведущих мест в комплексном лечении эрозивно-язвенных форм (ЭЯФ) лейкоплакии и красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР) занимает местная терапия. Мультифакториальная концепция патогенеза и выявленные нарушения при исследовании различных систем организма [8] обосновывают необходимость применения в терапии данных заболеваний широкого спектра традиционных лечебных мероприятий [1, 6, 7]. По данным различных источников, эффективность локальной терапии у этой категории больных остается невысокой [5, 6, 7].

Современные подходы к выбору эффективных местных лекарственных средств при лечении деструктивных поражений СОПР диктуют приоритет использования биополимерных пленок, которые обладают

существенным преимуществом перед жидкими, мазевыми и гелевыми лекарственными формами, поскольку характеризуются высокой фиксацией к слизистой оболочке, обеспечивая длительное воздействие лекарственных средств, изолируют очаги поражения от травмирующих агентов, патогенных микроорганизмов [2]. Всеми вышеперечисленными свойствами обладает биополимерная пленка, содержащая природный биологически активный нафтохинон – шиконин, который нормализует продукцию ключевых медиаторов воспаления – интерлейкинов I и II,  $\gamma$ -интерферона, снижает сосудистую проницаемость в очаге воспаления, оказывая, таким образом, выраженное противовоспалительное действие. Кроме того, шиконин и его различные производные обладают широким спектром антимикробного

действия: высокой антибактериальной активностью по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* и др.), стойким фунгистатическим эффектом к грибам рода *Candida u Trichosporon* [3, 4].

В последнее десятилетие препараты шиконина широко используются в Японии в медицинских целях как средства, обладающие противоопухолевой активностью [9, 10]. В нашей стране шиконин нашел применение в виде мази и крема в качестве противовоспалительного средства при ожогах [4]. Благодаря тому, что шиконин обладает одновременно фунгицидным, бактерицидным и противовоспалительным эффектами, исключается необходимость применения других препаратов при местном лечении эрозивно-язвенных поражений СОПР, осложненных грибковой и бактерицидной флорой.

**Цель работы** – оценка клинической эффективности локального использования новых адгезивных биополимерных пленок с шиконином в комплексной терапии хронических воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

#### Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 59 пациентов с эрозивно-язвенной формой лейкоплакии (25 наблюдений, 42,4%) и красного плоского лишая (34 случая, 57,6%) слизистой оболочки полости рта. Возраст пациентов варьировался от 34 до 72 лет (средний возраст  $59,7 \pm 1,6$  лет), из них мужчин было 24 (40,7%) и женщин 35 (59,3%). Средняя длительность заболевания составила  $3,28 \pm 0,26$  лет. Все пациенты были распределены на рандомизированные по полу, возрасту, локализации и размерам очага поражения, длительности заболевания, наличию сопутствующей патологии группы. Основную группу составили 30 (50,8%) пациентов с ЭЯФ КПЛ 17 (56,7%) и с лейкоплакией 13 (43,3%), которые применяли в составе комплексного лечения локально адгезивные биополимерные пленки, содержащие шиконин. В группу сравнения вошли 29 (49,2%) больных с ЭЯФ КПЛ 17 (58,6%) и с лейкоплакией 12 (41,4%), получавших общую и местную традиционную терапию.

План лечения всех больных включал санацию полости рта, рациональное протезирование (замена некачественных и выполненных из разнородных металлов ортопедических конструкций), привлечение врачей общего профиля с целью обследования и лечения сопутствующей патологии.

Общая терапия для пациентов всех групп включала в себя назначение витамина А по 8 капель 2 раза в день в течение 1 мес., витамина Е по 5 капель 3 раза в день (1 месяц), витаминов группы В – мильгамма по 2 мл в/м 2 раза в неделю (10 инъекций), антигистаминного препарата (лоратадин) по 10 мг ежедневно (14 дней), седативного средства (новопассит) по 5 мл 3 раза в день на протяжении 1 месяца.

Пациентам в основной группе для местного применения использовали препарат растительного происхождения шиконин – 5,8-дигидрокси-2-(1-гидрокси-4-метил-пент-3-енил)-1,4-нафтохинон

и его эфиры (I, R-ацильные радикалы), относящиеся к группе природных биологически активных нафтохинонов, полученных биотехнологическим способом в Биологопочвенном институте ДВО РАН путем  $\text{CO}_2$ -экстракции из культуры клеток воробейника краснокорневого, произрастающего на Дальнем Востоке [3].

В группе сравнения пациентам рекомендовалось местно применять анестезирующие, антисептические, протеолитические и эпителизирующие средства (5% взвесь анестезина в масле, 0,05% раствора хлоргексидина, химотрипсина в 0,9% растворе NaCl, масляный раствор витамина А и Е) [1].

Для локального применения на элементы поражения СОПР на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии ДВГМУ была разработана новая лекарственная адгезивная биополимерная пленка с препаратом растительного происхождения шиконином. Для ее основы выбрана метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза, в качестве пластификатора использован глицерин.

Биополимерные пленки с шиконином применяли локально на участки поражения СОПР 3 раза в день в течение 3 недель. Эффективность проводимой терапии оценивалась на 7, 14-й и 21-й дни лечения по следующим параметрам: уменьшение или исчезновение субъективных ощущений в полости рта (болевого симптома, жжение), изменение клинических признаков (сокращение размера эрозивных дефектов, сроки эпителизации эрозий).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Под влиянием применения адгезивной биополимерной пленки с шиконином в комплексном лечении пациентов с хроническими воспалительно-деструктивными поражениями СОПР была выявлена высокая клиническая эффективность. В основной группе наблюдений в динамике и на момент окончания лечения происходило более быстрое по сравнению с группой больных, не использующих препарат, сокращение размера эрозивного очага, уменьшение сроков эпителизации эрозивных участков, купирование болевого синдрома в слизистой оболочке полости рта.

Объективный анализ клинической картины у всех пациентов основной группы выявил исчезновение болевого симптома, жжения через  $4,78 \pm 0,26$  сут. В группе сравнения у больных, не применявших биополимерные пленки с шиконином, такие изменения регистрировались через  $11,6 \pm 0,34$  сут ( $p < 0,05$ ).

При изучении динамики размера эрозивного участка, вычисляемого в процентах от исходных показателей, установлено, что в основной группе к 7-му дню терапии размер эрозивного дефекта составил 47,2%, в группе сравнения 80,5% от начальной величины. К 14-му дню данные показатели достигли статистически значимых различий, составляя соответственно 1,2 и 62,3% ( $p < 0,05$ ). К окончанию срока лечения изу-

чаемые параметры соответственно составили 0 и 40,9% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ).

Полная эпителизация эрозий наступила в основной группе у 30 пациентов через  $11,62 \pm 0,18$  сут, в группе сравнения у 18 больных – через  $21,04 \pm 0,37$  сут ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика регресса клинических признаков заболевания к моменту окончания лечения отмечена у всех больных основной группы, применявших локально препарат шиконин, и у 62% обследуемых группы сравнения на фоне традиционного лечения. После проведения комплексной терапии с использованием биополимерной пленки с шиконином у пациентов основной группы достигнут положительный эффект во всех случаях: клиническая ремиссия – у 19 (63,3%) больных (у 6 пациентов с лейкоплакией и 13 – с КПЛ СОПР). Значительное улучшение отмечено у 11 (36,7%) обследуемых, патологический процесс перешел из ЭЯФ лейкоплакии в плоскую у 7 пациентов и ЭЯФ КПЛ – в типичную форму в 4 случаях.

В группе сравнения на фоне проведения общей и местной традиционной терапии произошли следующие изменения: клиническая ремиссия наступила у 8 (27,5%) пациентов с КПЛ; значительное улучшение – у 10 (34,5%): патологический процесс перешел из ЭЯФ КПЛ в типичную форму у 6 пациентов и ЭЯФ лейкоплакии в плоскую – у 4 больных; незначительное улучшение (сокращение размера эрозивного участка) наблюдалось у 11 пациентов (38%), из них 8 с лейкоплакией и 3 с КПЛ СОПР.

До начала лечения у всех обследованных выявлены изменения микробиоценоза полости рта различной степени выраженности. Существенных различий видового состава микрофлоры ротовой полости между пациентами с ЭЯФ КПЛ и ЭЯФ лейкоплакии СОПР не установлено. Дисбиотический сдвиг отмечен у 5 (8,5%) пациентов: с ЭЯФ КПЛ у 3, с ЭЯФ лейкоплакии – у 2 человек. Дисбактериоз I–II степени выявлен у 11 (18,6%) пациентов: с ЭЯФ КПЛ – у 7, с ЭЯФ лейкоплакии – у 4 человек. Дисбактериоз III степени диагностирован у 29 (49,2%) пациентов: с ЭЯФ КПЛ – у 16, с ЭЯФ лейкоплакии – у 13 человек. Дисбактериоз IV степени обнаружен у 14 (23,7%) пациентов: с ЭЯФ КПЛ – у 8, с ЭЯФ лейкоплакии – у 6 человек.

Кандидозная инфекция выявлена у 81,4% пациентов с дисбактериозами СОПР, что соответствовало дисбиотическому сдвигу и I–II (22,9% случаев) и III–IV степени дисбактериоза (58,5% случаев). Учитывая значение дисбактериоза полости

рта в формировании иммунных и аллергических реакций, можно предположить определенную патогенетическую роль выявленных нарушений в развитии красного плоского лишая и лейкоплакии СОПР. Учитывая значение дисбактериоза полости рта в формировании иммунных и аллергических реакций, можно предположить определенную патогенетическую роль выявленных нарушений в развитии КПЛ и лейкоплакии СОПР.

После лечения в основной группе была отмечена более быстрая тенденция к нормализации микробного равновесия ротовой полости у всех пациентов с дисбиотическими сдвигами, дисбактериозами I–II и III–IV степени соответственно к 14–21-му и 28–30-му дню. Микробиологическими критериями оценки эффективности проводимой терапии в основной группе при культуральном исследовании были нормализация в полости рта титра лактобацилл, стрептококков, условно-патогенных энтеробактерий, коринебактерий, бактериоидов ( $p < 0,05$ ), на фоне отсутствия или резкого снижения количества грибов рода *Candida*. Не отмечено появления колоний гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка ( $p < 0,01$ ).

В группе сравнения микробиологическое «выздоровление» было достигнуто в 58,6% случаев, но только после повторного курса лечения. В остальных случаях наблюдалось улучшение видового состава микрофлоры ротовой полости до микробиологической картины дисбиотического сдвига и дисбактериоза I степени (у 41,4% пролеченных пациентов).

За период наблюдения (1,5 года) в связи с рецидивом КПЛ и лейкоплакией СОПР в лечебные учреждения обратились 5 (16,7%) пациентов через 12–16 мес. после проведения комплексной терапии с локальным использованием биополимерных шиконин-содержащих пленок. При этом патологический процесс протекал при КПЛ в типичной форме, лейкоплакии – в плоской форме. При повторном курсе терапии значительное улучшение наблюдалось на 7–8-е сутки лечения.

Следует подчеркнуть, что все пациенты, использующие биополимерные пленки с шиконином, отмечали удобство их применения, купирование болевого синдрома при разговоре и приеме пищи, а также хорошую переносимость препарата. Ни у одного из всех обследуемых основной группы не зафиксировано побочных эффектов, хотя развитие аллергического стоматита при применении кератопластиков, как известно, не исключено.

### Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что использование биополимерных пленок, содержащих противовоспалительный препарат шиконин, оказывает высокую клиническую эффективность в составе комплексной терапии у больных с хроническими воспалительно-деструктивными поражениями СОПР. Установлены более короткие сроки купирования боли и жжения, снижение остроты воспаления (через  $4,78 \pm 0,26$  сут), эпителизация эрозий (через  $11,62 \pm 0,18$  сут), что в 2,4 и 1,8 раза быстрее, чем при традиционной терапии. Положительная динамика (регресс клинических признаков) к моменту окончания лечения отмечена у всех больных, применявших биополимерные пленки с шиконином, и у 62% пациентов при использовании традиционной терапии. Применение биополимерных пленок с шиконином способствовало более быстрой нормализации микробиоценоза в полости рта.

Полученные результаты позволяют считать перспективным дальнейшее изучение длительности периода ремиссии с последующим внедрением новых адгезивных пленок с данным препаратом в стоматологическую практику.

### Список литературы

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. Арутюнов С.Д., Акинфиева В.Б., Перламуртов Ю.Н. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 17–20.
3. Противовоспалительное и антимикробное средство «Масло шикониновое»: патент России № 2141840, 1999 / Журавлев Ю.Н., Федорев С.А., Булгаков В.П. и др. Бюл. № 33.
4. Антимикробная активность препаратов шиконина / Т.Б. Карягина, В.Г. Арзуманян, Т.В. Тимченко и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 8. – С. 30–31.
5. Литвинов С.Л. Местное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 3. – С. 44–46.
6. Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта: методическое пособие для врачей / М.М. Пожарицкая, О.А. Бочарова, Т.Л. Чекалина и др. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. – 48 с.
7. Рабинович О.Ф., Григорьян А.С., Эпельдинова Е.Л. Применение препарата «Эмпаркол» в лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболоч-

ки полости рта // Институт стоматологии. – 2003. – № 4. – С. 39.

8. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае / С.С. Тимошин, М.Ю. Флейшман, Е.Б. Загородняя и др. // Бюл. экпер. биол. – 2012. – Т. 154, № 8. – С. 252–256.

9. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Ballis A.C. Alkannins and shikonins: A new class of wound healing agents // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 3248–3267.

10. Yao Y., Zhou Q. A novel antiestrogen agent Shikonin inhibits estrogen-dependent gene transcription in human breast cancer cells // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – Vol. 121. – P. 233–240.

### References

1. Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M. Klinika, diagnostika i lechenie zabolevanii slizistoi obolochki rta i губ. Moscow: Med. kniga, 2008. 194 p.
2. Arutyunov S.D., Akinfieva V.B., Perlamutrov Yu.N. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal. 2007. no. 2. pp. 17–20
3. Zhuravlev Yu.N., Fedoreev S.A., Bulgakov V.P. et al. Patent Rossii no. 2141840, 1999. Byul. no. 33.
4. Karyagina T.B., Arzumanyan V.G., Timchenko T.V. et al. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2001. Vol. 35, no. 8. pp. 30–31.
5. Litvinov S.L. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2003. no. 3. pp. 44–46.
6. Pozharitskaya M.M., Bocharova O.A., Chekalina T.L. et al. Sovremennye aspekty patogeneza i lecheniya leukoplakii slizistoi obolochki polosti rta. Metodicheskoe posobie dlya vrachei. [Modern aspects of the pathogenesis and treatment of leukoplakia of the oral mucosa. A manual for physicians]. Moscow, 2004. 48 p.
7. Rabinovich O.F., Grigoryan A.S., Epeldimova E.L. Institut Stomatologii. 2003. no. 4. pp. 39.
8. Timoshin S.S., Fleishman M.Yu., Zagorodnyaya E.B. et al. Byulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2012. Vol. 154, no. 8. pp. 252–256.
9. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Ballis A.C. Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. P. 3248–3267.
10. Yao Y., Zhou Q. Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 121. pp. 233–240.

### Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Волков А.М., д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.07.2013.