

УДК 616. 31:616.516-085.31

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МУКОАДГЕЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПОЛОСТИ РТА

И.В. Фирсова¹, Ю.М. Федотова¹, С.В. Поройский², Ю.А. Македонова^{1, 2}, В.Ф. Михальченко¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии;

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», лаборатория моделирования патологии

В сравнительном аспекте проведено изучение клинической эффективности современных топических мукоадгезивных препаратов, относящихся к различным видам транспортных систем локальной доставки лекарственных веществ. В исследование было включено 90 пациентов с эрозивной формой красного плоского лишая полости рта, в местном лечении которых применялись традиционные формы (мазь) лекарственных средств и препараты с высокими мукоадгезивными свойствами (гель и полимерная пленка). Результаты исследования демонстрируют наиболее активный характер эпителизации и регрессии воспаления слизистой оболочки полости рта у пациентов, применявших мукоадгезивные препараты, и обосновывает их применение в качестве локальной терапевтической системы.

Ключевые слова: красный плоский лишай, мукоадгезивные средства, локальная доставка лекарственных средств, эрозия, полость рта.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-59-64

EFFICIENCY OF TOPICAL APPLICATION OF MUCOADHESIVE DRUGS FOR TREATING RED FLAT LICHEN OF THE ORAL CAVITY

I.V. Firsova¹, Yu.M. Fedotova¹, S.V. Porojskij², Yu.A. Makedonova^{1, 2}, V.F. Mihalchenko¹

FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Therapeutic Dentistry;

SBI «Volograd Medical Scientific Centre», laboratory of pathology modeling

In the comparative aspect, the clinical efficacy of modern topical mucoadhesive drugs belonging to different types of transport systems of local drug delivery was studied. The study included 90 patients with erosive form of red flat lichen of the oral cavity, in the local treatment of which traditional forms (ointment) of drugs and drugs with high mucoadhesive properties (gel and polymer film) were used. The results of the study demonstrate the most active nature of epithelialization and regression of inflammation of oral mucosa in patients using mucoadhesive drugs, and justifies their use as a local therapeutic system.

Key words: lichen planus, mucoadhesive funds, local drug delivery, erosion, oral cavity.

Актуальность выбора лекарственных средств для местного лечения красного плоского лишая (КПЛ) полости рта определяется не только этиологическим характером заболевания, но и анатомо-физиологической особенностью строения слизистой полости рта. Сложность рельефа слизистой оболочки в различных отделах ротовой полости, нарушение микроэкологии, наличие ротовой жидкости создают дополнительные трудности для локальной доставки лекарственного препарата в зону поражения.

Особое внимание клиницисты уделяют эрозивно-язвенной форме КПЛ, изолированно поражающего полость рта, для которой характерно длительное перманентное и, зачастую, атипичное течение. На долю данной формы, по наблюдению различных авторов, приходится 23–46 % всех форм КПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР) [9, 10, 17]. Она трудно поддается лечению, а частота злокачественного перерождения доходит до 1,6 % [4]. В данном контексте очень важным звеном в лечении заболеваний КПЛ могут являться методы локальной доставки лекарственных веществ и стимуляции процессов регенерации тканей СОПР. В патогенетической терапии больных КПЛ с изолированным поражением СОПР применяются лекарственные препараты различных групп: противовоспалительные, седативные, антигистаминные средства, антибиотики, цитостатики, хинолины, системные и наружные глюкокортикостероиды (ГКС), а также ретиноиды [8, 11, 13, 16].

Большинство фармакологических препаратов, используемых для местного лечения стоматологических заболеваний, представлены в традиционных формах в виде растворов, мазей, кремов. Однако они имеют низкую адгезию к слизистой оболочке, быстро смываются ротовой жидкостью, что препятствует созданию необходимой контролируемой концентрации лекарственного средства, а значит, приводит к снижению его терапевтической эффективности. Необходимость использования нескольких препаратов может создать проблему их нерационального расхода, неконтролируемого высвобождения лекарственного вещества (ЛВ), а следовательно, его недостаточной концентрации в очаге поражения.

Наиболее перспективным в данном аспекте терапевтического воздействия является использование лекарственных транспортных систем локальной доставки. В стоматологической практике преимуществом обладают твердые и мягкие формы мукоадгезивных лекарственных средств (пленки и гели) с различными композициями активных и вспомогательных веществ. Важным моментом

местного использования данных препаратов при лечении заболеваний СОПР является возможность визуализации очага патологического процесса, контроля взаимодействия ЛВ с целевыми биологическими мишенями (эрозивными и язвенными поражениями СОПР) и результатов лечения [1, 3, 4].

Мягкие лекарственные средства (МЛС), к которым относятся гели, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которой обусловлены присутствием гелеобразователей, в результате чего они имеют вязкую консистенцию, способны сохранять форму и обладают упругостью и пластичностью. Гель характеризуется хорошей адгезией к слизистой и является, практически, идеальным способом локальной доставки ЛС в труднодоступные участки.

Трансмуккоидные терапевтические системы (ТТС) в виде пленки помимо адгезивных свойств, обеспечивающих их длительную фиксацию на СОПР в течение 2–3, а при необходимости и 5–6 часов до полного рассасывания, изолируют очаг поражения от травмирующих факторов и патогенных микроорганизмов.

С учетом вышеизложенного, нами были выбраны в качестве способа локальной доставки лекарственных веществ в очаг поражения препараты различных лекарственных форм: полимерная муккоадгезивная саморастворимая пленка, гель и мазь.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность биоадгезивных препаратов трансмуккоидного действия при лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая полости рта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 90 человек с верифицированным диагнозом – (L43) «Красный плоский лишай эрозивно-язвенная форма», согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Средний возраст пациентов составил 53 года. На момент первичного осмотра у всех больных была характерная клиническая картина: наличие болезненных эрозий и язв, сочетавшихся с гиперкератотическими папулезными образованиями, типичная локализация элементов поражения на слизистой щек, дорсальной и боковой поверхности языка, красной каймы и слизистой оболочки губ, твердого неба и ретромолярной области. Поверхностная площадь эрозий, в среднем, составляла 1,3 см² на фоне выраженной гиперемии и кровоточивости.

Исследование проводилось в дизайне клинического, проспективного, контролируемого, рандомизированного и сравнительного.

Критерии включения пациентов в исследование. 1. Верификация диагноза: эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая (L43). 2. Информированное согласие пациентов. 3. Пациенты в возрастной категории от 38 до 65 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования. 1. Отсутствие информированного согласия пациентов. 2. Злокачественные новообразования. 3. Психические заболевания. 4. Лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистые, неврологические). 5. Инфекционные заболевания в стадии обострения патологического процесса. 6. Наличие заболеваний слюнных желез, наркотическая и алкогольная зависимость. 7. Лица, получавшие иммуносупрессивную терапию в течение предшествующих 3 месяцев.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась общая базовая терапия: антигистаминный препарат (*Ebastinum* по 10 мг в день в течение 10 дней), иммуномодулятор (*Azoximer bromide* по 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней), анксиолитик (*Fabomotizole* по 10 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца). Для местного орошения эрозивных поражений слизистой полости рта назначали антисептический препарат (*Chlorhexidine bigluconate* 0,05 %), обезболивающий гель на основе лидокаина гидрохлорида.

В комплексной терапии пациентов с эрозивными поражениями слизистой оболочки полости рта при КПЛ для местного применения использовалась полимерная пленка, содержащая комплекс витаминов, в частности: С, Е и β-каротин. β-каротин необходим для нормализации функции эпителиальных клеток, стимулирования регенерации слизистой полости рта. Витамин Е обладает синергическим эффектом и выраженными антиоксидантными свойствами [10].

Аквакомплекс титана глицеросольвата (Тизоль®) – лекарственный препарат в форме геля, обладает высокой транскутанной и трансмуккоидной проводимостью, нетоксичен, не накапливает жидкость в тканях, усиливает их оксигенацию, обеспечивает локальную доставку лекарственных веществ к очагу воспаления на глубину до 4–9 см [5, 6].

В I группе – контрольной (30 человек) помимо базового лечения использовали традиционную терапию в виде аппликаций бетаметазона В 0,1%-го (в виде мази) и масляного раствора витамина А. Аппликации проводились 3 раза в день в течение 14 дней. Для снижения риска формирования тахифилаксии (развития толерантности при повторном применении топического гормона) использовали «интермиттирующий» режим, то есть чередовали 3 дня аппликаций и 3 дня без аппликаций бетаметазона В.

Во II группе – сравнения (30 человек) – базовое лечение сочетали с аппликационным нанесением на очаг поражения лекарственной композиции аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®) и бетаметазона В 0,1%-го. Препараты наносили по «сэндвич-методике»: первый слой Тизоль®, второй слой бетаметазон В, третий слой Тизоль®. Лекарственную композицию использовали дважды в день в течение 14 дней. Режим использования топического гормона бетаметазона В был, как и в I группе.

В III группе – сравнения (30 пациентов) – основное лечение дополнялось аппликациями бета-метазона В 0,1%-го и мукоадгезивных полимерных пленок, которые фиксировались в полости рта в течение 2–3 ч, до полного растворения. «Интермиттирующий» режим применения бетаметазона В оставался аналогичным.

Оценку состояния слизистой оболочки полости рта на этапах лечения больных КПЛ проводили на основании измерения общей площади эрозивных поражений СОПР, интенсивности воспалительных симптомов (гиперемии, кровоточивости). Динамику клинических проявлений и сроки эпителизации эрозий оценивали по сокращению общей площади, а также коэффициенту относительного заживления на 7-й, 14-й день, спустя 1 и 3 месяца после лечения.

Коэффициент относительного заживления вычисляли по формуле: $Y = \frac{So - St}{So}$, где So – площадь поражения до лечения, St – площадь поражения к концу срока лечения [2].

Для подтверждения эффективности проводимой терапии проводилось исследование ротовой жидкости пациентов, заключающееся в оценке цитокинового профиля и уровня иммуноглобулинов. Лабораторное исследование проводили до лечения и на 7-й, 14-й день лечения, а также 21-е сутки и 1 месяц после терапии. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) (R & D Systems Inc., Миннеаполис, MN, США) в ротовой жидкости обследуемых лиц определяли количество содержание медиаторов иммунитета с провоспалительным действием – интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферон-альфа (IFN- α) и противовоспалительным действием – интерлейкин-4 (IL-4). А также уровень IgA и IgG с использованием стандартных наборов в соответствии с инструкциями производителя.

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). Различия между сравниваемыми показателями считалось достоверным при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинических симптомов. В ходе проводимой терапии клиническое улучшение наблюдалось у пациентов всех трех групп, однако результаты клинического исследования существенно различались в зависимости от выбранного типа терапии (табл.). На слизистой оболочке полости рта у всех пациентов I группы на 7-е сутки сохранялись эрозии, средний размер поражений составил $(1,17 \pm 0,07)$ см². Только к 14-му дню общая площадь поражений сократилась до статистически значимой разницы по сравнению с состоянием до лечения, $(0,86 \pm 0,04)$ и $(1,3 \pm 0,06)$ см²

соответственно. Коэффициент относительного заживления (Y) составил 0,3.

Изменение площади эрозивных поражений слизистой полости рта у пациентов с КПЛ на фоне проводимой терапии, $M \pm m$, см²

Сроки лечения	Пациенты I группы	Пациенты II группы	Пациенты III группы
До лечения	$1,30 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,06$
7-й день	$1,17 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,03^{**}$	$0,82 \pm 0,06^{*,\#}$
14-й день	$0,86 \pm 0,04^*$	$0,47 \pm 0,02^{**}$	$0,62 \pm 0,03^{*,\#}$
1-й месяц	$0,49 \pm 0,07^*$	$0,07 \pm 0,03^{**}$	$0,24 \pm 0,05^{*,\#}$
3-й месяц	$0,38 \pm 0,08^*$	$0,05 \pm 0,05^{**}$	$0,26 \pm 0,02^{*,\#}$

*Достоверность различий с показателями до лечения, $p < 0,05$; **достоверность различий с показателями I группы, $p < 0,05$; #достоверность различий показателей II и III группы, $p < 0,05$.

Спустя месяц после медикаментозной терапии площадь эрозий достигла $(0,49 \pm 0,07)$ см². Только к 3-му месяцу наблюдения основные клинические показатели у пациентов контрольной группы стабилизировались, общая площадь эрозивных поражений не превышала $(0,38 \pm 0,08)$ см². Однако ремиссия продлилась недолго, и к концу третьего месяца клиническая картина достоверно ухудшилась.

Во второй группе на 7-е сутки наблюдения у большинства пациентов общая площадь эрозий сократилась и, в среднем, составила $(0,58 \pm 0,03)$ см², при этом их поверхность была покрыта плотным фибринозным налетом, отсутствовала кровоточивость, что свидетельствует об активном процессе эпителизации. Спустя 14 дней после лечения у пациентов сохранялась тенденция к эпителизации эрозий и средняя площадь составила $(0,47 \pm 0,02)$ см², болезненность, отечность и кровоточивость слизистой отсутствовали. Коэффициент относительного заживления (Y) составил 0,6. Через 1 месяц общая площадь эрозивных поражений у пациентов данной группы составляла $(0,07 \pm 0,03)$ см², а к 3-му месяцу – $(0,05 \pm 0,05)$ см².

На 7-й день лечения у пациентов III группы площадь эрозивных поражений уменьшилась до $(0,82 \pm 0,06)$ см². К 14-му дню лечения у 21 пациента была отмечена активная эпителизация очагов поражения, общая площадь эрозий в группе составила $(0,62 \pm 0,03)$ см². Коэффициент относительного заживления (Y) составил 0,5. Спустя 1 месяц после лечения у пациентов данной группы площадь эрозий в среднем составила $(0,24 \pm 0,05)$ см². Через 3 месяца общая площадь поражений в группе оставалась в пределах $(0,26 \pm 0,02)$ см². На фоне умеренной болезненности, сохранявшейся при приеме пищи, отмечалась общая тенденция стабилизации клинических признаков заболевания.

Динамика иммунологических показателей. Для всех провоспалительных цитокинов наблюдалось статистически значимое снижение в результате терапии. Однако характер снижения в зависимости от выбранной терапии был разным.

Концентрация IL-1 β в I группе (в терапии использовали традиционные формы лекарственных повязок) достоверно снижалась до 14-го дня, ($231,38 \pm 0,9$) пг/мл, по сравнению с началом терапии, ($395,95 \pm 0,7$) пг/мл. С 21-го дня после проведенного лечения наблюдалось относительное повышение показателей, и к 1-му месяцу концентрация IL-1 β достигла ($249,64 \pm 1,2$) пг/мл. Показатели концентрации IL-1 β во II группе (в комплексном лечении применяли композицию Тизоль) и III группе (в комплексном лечении использовали мукоадгезивные полимерные пленки) вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня, ($200,96 \pm 0,7$) и ($182,61 \pm 0,7$) пг/мл соответственно, было более выражено. С 21-го дня значение IL-1 β во II группе незначительно повышается, ($208,26 \pm 0,7$) пг/мл, оставаясь в этих пределах вплоть до конца 1-го месяца наблюдения, ($208,83 \pm 0,6$) пг/мл.

В III группе к 14-му дню концентрация IL-1 β в ротовой жидкости оставалась достоверно ниже показателей до лечения, ($182,61 \pm 0,6$) и ($396,14 \pm 0,7$) пг/мл соответственно ($p < 0,01$). С 21-го дня значение IL-1 β в III группе незначительно повышается, ($193,71 \pm 0,7$) пг/мл, оставаясь в этих пределах до конца 1-го месяца наблюдения (рис. 1).

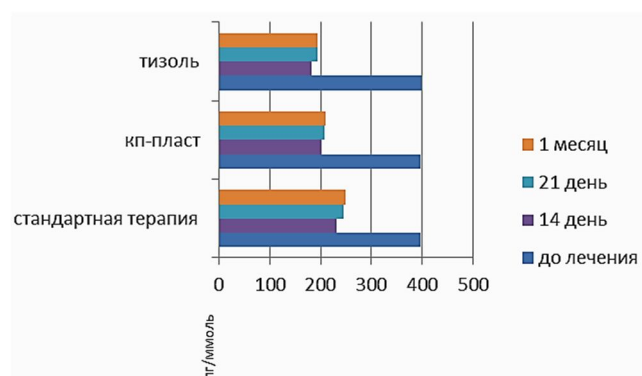


Рис. 1. Динамика концентрации IL-1 β в ротовой жидкости пациентов на фоне лечения

Концентрация FNO- α в I группе достоверно снижалась до 14-го дня, с момента начала терапии, ($3,816 \pm 0,01$) и ($1,784 \pm 0,01$) пг/мл соответственно. С 21-го дня наблюдалось относительное повышение показателей FNO- α , ($1,802 \pm 0,01$) пг/мл, и через 1 месяц достигли ($1,827 \pm 0,01$) пг/мл, сохранив при этом достоверное различие с показателями первичного обследования пациентов данной группы ($p < 0,01$). Показатели концентрации FNO- α во II и III группах также снижались, при этом статистически значимо отличались от значений I группы как на 14-й день терапии, ($1,784 \pm 0,01$); ($1,508 \pm 0,01$) и ($1,472 \pm 0,01$) соответственно, так и к 21-му дню наблюдения, ($1,802 \pm 0,01$); ($1,724 \pm 0,01$) и ($1,645 \pm 0,01$), при этом достоверных различий выявлено не было (рис. 2).

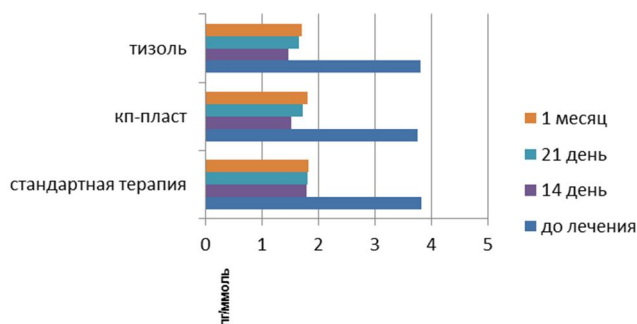


Рис. 2. Динамика концентрации FNO- α в ротовой жидкости на фоне лечения

Для противовоспалительного цитокина IL-4 характерным явилось достоверное повышение значений концентраций, после начала терапии в I группе, ($11,96 \pm 0,07$) пг/моль, до 14-го дня, ($25,35 \pm 0,08$) пг/моль. Начиная с 21-го дня наблюдалось относительное снижение показателей, ($21,45 \pm 0,07$) пг/моль, и к 1-му месяцу наблюдения достигло значения ($19,85 \pm 0,08$) пг/моль, сохраняя достоверную разницу с показателями на начало терапии пациентов данной группы ($p < 0,01$).

Во II группе значения IL-4 были значительно выше, чем I группе, на протяжении всего исследуемого периода. В III группе наблюдалась аналогичная тенденция повышения концентрации IL-4, которая достигла максимального значения к концу терапии (14-й день) – ($27,09 \pm 0,08$) пг/моль, а к месяцу наблюдения составила ($21,57 \pm 0,07$) пг/моль. При этом достоверных различий между II и III группой выявлено не было (рис. 3).

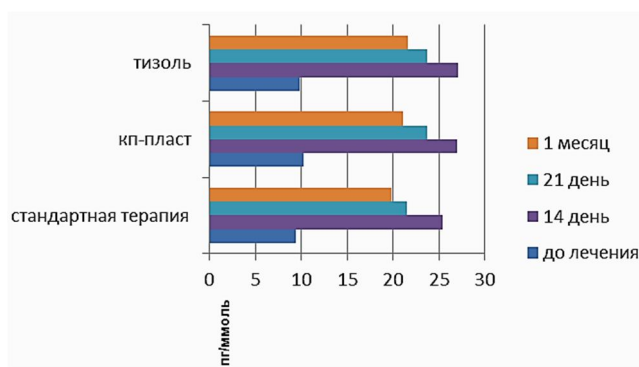


Рис. 3. Динамика концентрации IL-4 в ротовой жидкости на фоне лечения

Уровень цитокина IL-8 достоверно снижался во всех группах на фоне терапии и к 14-му дню его концентрация достигла минимальных значений, ($273,61 \pm 0,9$), ($245,78 \pm 0,9$) и ($225,86 \pm 0,8$) пг/моль соответственно ($p < 0,01$). Однако с 21-го дня наблюдался незначительный рост показателей, и к 1-му месяцу они достигли значений, характеризующих стабилизацию воспалительного процесса, ($296,42 \pm 0,9$), ($273,33 \pm 0,8$) и ($247,47 \pm 0,9$) пг/моль соответственно.

Динамика изменения концентрации иммуноглобулинов соответствовала картине воспаления. Концентрация IgA продолжала нарастать, даже после начала лечения, вплоть до 7-го дня терапии во всех группах, $(0,38 \pm 0,003)$, $(0,36 \pm 0,002)$ и $(0,35 \pm 0,002)$ МЕ/мл соответственно. При этом средние значения во II и III группах были ниже, чем в I, но статистически не различались. Однако к 14-му дню терапии наблюдалось некоторое снижение показателей, $(0,36 \pm 0,003)$, $(0,35 \pm 0,002)$ и $(0,29 \pm 0,002)$ МЕ/мл соответственно. При этом средние значения во II и III группах были статистически значимо ниже, чем в I. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1-го месяца после начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения демонстрируют, в основном, положительную динамику клинической симптоматики у пациентов с эрозивной формой КПЛ на фоне использования различных форм ЛВ. Однако процесс эпителизации очагов поражения наиболее активно проходил в группе, где назначали Тизоль® (II группа). Значительное сокращение площади эрозий отмечалось и в группе, пациенты которой применяли полимерные мукоадгезивные пленки (III группа). На протяжении всего периода лечения общая площадь эрозий в II и III группах статистически значимо различалась со значениями I группы, где использовались ЛС традиционных форм (мазь и масляный раствор). Коэффициент относительного заживления, отражающий динамику регенеративного процесса эпителизации СОПР, демонстрирует более активный характер эпителизации и восстановление эпителиального покрова именно во II и III группах, что подтверждает адекватность выбора способа локальной доставки лекарственного вещества. Использование аквакомплекса титана глицеросольвата (Тизоль®) позволило не только добиться быстрого купирования явлений воспаления, активации эпителизации эрозивных поражений, но и сохранить удовлетворительное клиническое состояние СОПР на длительный срок, что согласуется с результатами клинических наблюдений Ронь Г.И., Акмаловой Г.М., Емельяновой И.В. [7]. Высокая адгезия и трансмукоидные свойства Тизоля® и полимерной пленки позволяют создать благоприятные условия для создания терапевтической концентрации лекарственных веществ в зоне поражения, что способствует пролонгированному их действию. Кроме того, титан, входящий в состав препарата Тизоль обладает антиоксидантным и цитопротекторным свойством, стимулирующим процессы восстановления ткани.

Настоящее исследование показало значительное снижение уровня IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- α в ротовой жидкости больных после лечения, что подтверждает их роль в воспалительном процессе и иммунопатогенезе КПЛ [11, 14]. В ходе исследования выявлено, что значения концентрации IFN- γ

в ротовой жидкости статистически значимо снижались при всех типах терапии, однако более низкие значения зафиксированы в группе пациентов, использовавших гель Тизоль, что свидетельствует о снижении и нейтрализации воспаления, а также отсутствии факторов, вызывающих иммунный ответ. Выявленное повышение IL-4 сопоставимо со снижением значений до 14-го дня исследуемых провоспалительных цитокинов, так как именно их повышенные концентрации и стимулировали (в том числе) активную выработку IL-4. В то же время повышение концентрации IL-4 способствовало снижению концентраций исследуемых провоспалительных цитокинов, так как он подавляет активность макрофагов и синтез данных цитокинов [15].

Таким образом, лекарственные препараты на мазевой основе являются менее эффективными топическими средствами для лечения слизистой оболочки полости рта. Использование биоадгезивных полимерных пленок и гелей трансмукоидного действия для местного лечения КПЛ полости рта показало статистически лучшие клинические результаты, что обосновывает их применение в качестве локальной терапевтической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автина Н.В., Панкрушева Т.А., Автина Т.В., Спичак И.В. Микробиологические исследования при разработке стоматологической пленки антибактериального действия // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 120–121.
2. Амирасланов Ю.А. Лечение ран в управляемой абактериальной среде: Научный обзор / Ю.А. Амирасланов, В.М. Матасов, В.Ф. Хотинян. – М.: ВНИИМИ, 1981. – 48 с.
3. Железняковская Л.Д., Долинина Д.Г., Оконенко Л.Б. Стоматологические пленки на основе растительных экстрактов // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 35–37.
4. Зазулевская Л.Я., Валов К.М. Особенности проявления красного плоского лишая в полости рта // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 1. – С. 126–128.
5. Козин В.А. Фармакотерапевтическая эффективность геля «Тизоль» при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2007. – 23 с.
6. Ларионова К.Д. Патогенетическое обоснование местного применения лекарственной композиции с высокой транскутанной активностью в лечении ожоговых ран: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2014. – 24 с.
7. Ронь Г.И., Акмалова Г.М., Емельянова И.В. Оценка клинической эффективности новой композиции Тизоля с триамцинолоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2015. – № 2. – С. 13–15.
8. Силин Д.С. Дифференцированный подход к рациональной фармакотерапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с учетом клинической формы поражения / Д.С. Силин, А.И. Конопля // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 155–160.
9. Фирсова И.В., Поройский С.В., Македонова Ю.А., Питерская Н.В., Михальченко В.Ф. Эффективность рг-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (57). – С. 105–108.

10. Ханова С.А., Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 197–202.

11. Ali S., Wahbi W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis // Oral Dis. – 2017. – № 23 (7). – P. 913–918.

12. Kalogerakou F., Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K., Antoniadis D.Z. Detection of T cells secreting type 1 and type 2 cytokines in the peripheral blood of patients with-oral lichen planus // Hippokratia. – 2008. – № 12 (4). – P. 230–235.

13. Mattsson U., Magnusson B., Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2010. – № 110 (1). – P. 19–25.

14. Noha A. Ghallab, Naglaa El-Wakeel and Olfat G. Shaker. Levels of Salivary IFN-gamma, TNF- α , and TNF Receptor-2 As Prognostic Markers in (Erosive) Oral Lichen Planus // Mediators of Inflammation. – 2010. – № 1. – P. 1–7.

15. Rui Lu Jing Zhang, Wei Sun, Gefei Du and Gang Zhou. Inflammation related cytokines in oral lichen planus: an overview. – 2013. – № 44 (1). – P. 1–14.

16. Yun Wu et all., Gang Zhou, Hong Zeng, Chun-rong Xiong, Mei Lin and Hong-mei Zhou. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2010. – № 110 (2). – P. 188.

17. Schiffer M., S-C Yeoh, Coleman H. and Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses // Australian Dental Journal. – 2010. – № 55. – P. 23–38

REFERENCES

1. Avtina N.V., Pankrusheva T.A., Avtina T.V., Spichak I.V. Mikrobiologicheskie issledovaniya pri razrabotke stomatologicheskoy plenki antibakterial'nogo dejstviya [Microbiological research in the development of dental film antibacterial action]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of new medical technologies], 2010, Vol. 17, no. 1, pp. 120–121. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Amiraslanov YU.A. Lechenie ran v upravlyaemoj abakterial'noj srede: Nauchnyj obzor [Treatment of wounds in a controlled abacterial environment: Scientific review]. Moscow: VNIIMI, 1981. 48 p.

3. ZHeleznyakovskaya L.D., Dolinina D.G., Okonenko L.B. Stomatologicheskie plenki na osnove rastitel'nyh ekstraktov [Dental films based on plant extracts]. *Farmaciya* [Pharmacy], 2012, no. 7, pp. 35–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Zazulevskaya L.YA., Valov K.M. Osobennosti proyavleniya krasnogo ploskogo lishaya v polosti rta [Features manifestations of lichen planus in the oral cavity]. *Vestnik KazNMU* [KazNMU Bulletin], 2013, no. 1, pp. 126–128. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kozin V.A. Farmakoterapevticheskaya effektivnost' gelya «Tizol» pri lechenii yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Avtoref. dis. kand. med. nauk [Pharmacotherapeutic efficacy of Tizol gel in the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer. Ph. D. (Medicine) Thesis]. Ulan-Ude, 2007. 23 p.

6. Larionova K.D. Patogeneticheskoe obosnovanie mestnogo primeneniya lekarstvennoj kompozicii s vysokoj transkutannoj aktivnost'yu v lechenii ozhogovyh ran. Avtoref. dis. kand. med. nauk [Pathogenetic rationale for the topical application of the drug composition with high

transcutaneous activity in the treatment of burn wounds. Ph. D. (Medicine) Thesis]. Nizhnij Novgorod, 2014. 24 p.

7. Ron' G.I., Akmalova G.M., Emel'yanova I.V. Ocenka klinicheskoy effektivnosti novoj kompozicii Tizolya s triamcinalonom v kompleksnom lechenii pacientov s erozivno-yazvennoj formoj krasnogo ploskogo lishaya slizistoj obolochki rta [Evaluation of the clinical efficacy of Tisol composition with triamcinolone in the complex treatment of patients with erosive and ulcerative forms of lichen planus of the oral mucosa]. *Stomatologiya* [Dentistry], 2015, no. 2, pp. 13–15. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Silin D.S. Differencirovannyj podhod k racional'noj farmakoterapii krasnogo ploskogo lishaya slizistoj obolochki polosti rta s uchetom klinicheskoy formy porazheniya [Differentiated approach to rational pharmacotherapy of lichen planus of the oral mucosa, taking into account the clinical form of the lesion]. *Kurskij nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk Scientific and Practical Gazette «Man and His Health»], 2011, no. 4, pp. 155–160. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Firsova I.V., Porojskij S.V., Makedonova YU.A., Pitereskaya N.V., Mihal'chenko V.F. Effektivnost' prp-terapii pri erozivno-yazvennoj forme krasnogo ploskogo lishaya slizistoj obolochki polosti rta [The effectiveness of prp-therapy in erosive and ulcerative forms of red flat lichen of the oral mucosa]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2016, no. 1 (57), pp. 105–108. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Hanova S.A., Sira S.V., Chebotarev V.V., Sira A.G. Krasnyj ploskij lishaj slizistoj obolochki polosti rta, sovremennye metody mestnogo lecheniya [Lichen planus of the oral mucosa, modern methods of local treatment]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2014, no. 2, pp. 197–202. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Ali S., Wahbi W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*, 2017, no. 23 (7), pp. 913–918.

12. Kalogerakou F., Albanidou-Farmaki E., Markopoulos A.K., Antoniadis D.Z. Detection of T cells secreting type 1 and type 2 cytokines in the peripheral blood of patients with-oral lichen planus. *Hippokratia*, 2008, no. 12 (4), pp. 230–235.

13. Mattsson U., Magnusson B., Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2010, no. 110 (1), pp. 19–25.

14. Noha A. Ghallab, Naglaa El-Wakeel and Olfat G. Shaker. Levels of Salivary IFN-gamma, TNF- α , and TNF Receptor-2 As Prognostic Markers in (Erosive) Oral Lichen Planus. *Mediators of Inflammation*, 2010, no. 1, pp. 1–7.

15. Rui Lu Jing Zhang, Wei Sun, Gefei Du and Gang Zhou. Inflammation related cytokines in oral lichen planus: an overview, 2013, no. 44 (1), pp. 1–14.

16. Yun Wu et all., Gang Zhou, Hong Zeng, Chun-rong Xiong, Mei Lin and Hong-mei Zhou. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2010, no. 110 (2), pp. 188.

17. Schiffer M., S-C Yeoh, Coleman H. and Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Australian Dental Journal*, 2010, no. 55, pp. 23–38.

Контактная информация

Фирсова Ирина Валерьевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ivfirsova@volgmed.ru