

УДК 616.311-002.446-085.31.014

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА
ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВЕ БИЕНА**

И.Н. Федорова

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования — определение эффективности применения препаратов на основе биена (комплекса сложных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот микробиологического происхождения) при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта.

На основании клинических методов исследования определена эффективность применения препаратов на основе биена — «Репарэф-1» и «Репарэф-2», которые ускоряют регенерацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта, обладают противовоспалительным, обезболивающим действием.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения, слизистая оболочка рта, биен, этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот.

**EFFECACY OF THE TREATMENT IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSA
EROSIVE-ULCEROUS LESIONS WITH MEDICINES ON BIENUM BASIC**

I.N. Feodorova

Belarusian State Medical University

The purpose of this research was to study the efficiency of applying medicines on Bienum basic (complex ethylene ethers of polyunsaturated fatty acids by microbiological origin) in patients with oral mucosa erosive-ulcerous lesions.

The efficacy of application medicines on Bienum basic (ointment «Reparaef-1» and «Reparaef-2») was defined on clinical examination of patients. There was determined that Bienum increases oral mucosa regeneration and decreases the term of healing oral mucosa erosive-ulcerous lesions ($p < 0,05$). Also medicines on Bienum basic possess the anti-inflammatory effect, painkiller acting.

Key words: erosive-ulcerous lesions, oral mucosa, Bien, ethylene ethers of polyunsaturated fatty acids.

Заболевания слизистой оболочки рта, сопровождающиеся эрозивно-язвенными поражениями, постоянно привлекают внимание клиницистов-стоматологов. Это связано с проблемами диагностики, сложностью и трудоемкостью лечения, склонностью к рецидивам, взаимосвязью с системной патологией. Эффективность имеющихся препаратов для местного лечения эрозивно-язвенных поражений пока еще не обеспечивает в достаточной степени положительный результат, а их действия направлены на отдельные звенья патогенеза воспалительного процесса. В связи с этим поиск эффективных методов и средств лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта остается актуальным [4, 5].

На наш взгляд, особый интерес представляет препарат биен, разработанный Научно-фармацевтическим центром РУП «Белмедпрепараты». Биен — уникальный комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), получаемых из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta* и стабилизированный α -токоферола ацетатом (витамином Е), состоящий на 90–95% из высших жирных кислот [10].

Входящие в состав биена линолевая, α -лиノленовая и арахидоновая кислоты относятся к незаменимым («эссенциальным») полиненасыщенным жирным кислотам, которые необходимы для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма, не синтезируются в организме человека и по-

ступают только с пищей. Незаменимые жирные кислоты линолевого и линоленового ряда участвуют в регуляции активности различных транспортных и энергетических мембранных систем. Высокая биологическая активность арахидоновой кислоты обусловлена тем, что она является непосредственным предшественником эйкозаноидов — обширного класса мощных внутреклеточных регуляторов, к числу которых относятся простагландины, лейкотриены, липоксины и другие метаболиты. Арахидоновая кислота является одной из главных ПНЖК организма, которые входят в состав фосфолипидов, стероидных эфиров. Кроме того, она обладает самостоятельной физиологической активностью за счет своей способности модулировать активность ряда важных ферментативных систем организма, таких, например, как протеинкиназа С, АТФаза, аденилат- и гуанилаткиназы и др. [13].

В настоящее время препараты на основе ПНЖК активно исследуются специалистами в различных областях медицины: для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ревматоидного артрита и др. С этими препаратами связывают возможности профилактики болезни Альцгеймера [8, 9, 13, 14].

Биологическая роль ПНЖК состоит в обеспечении структурно-функциональных характеристик биологических мембран. Эти кислоты выполняют структурную роль как компоненты фосфолипидов всех клеточных и субклеточных мембран в организме, определяя жидкостность биомембран и их проницаемость.

Доклинические и клинические испытания препаратов на основе биена показали высокую цитопротекторную и репаративную активность. Они оказывают многостороннее действие на течение эрозивно-язвенного процесса, снижая проявления воспаления, уменьшая боль, очищая рану от некротизированных тканей, стимулируя эпителилизацию [7, 11].

Для лечения эрозивно-язвенных поражений разработаны препараты на основе биена — мази «Репарэф-1» и «Репарэф-2», которые включают биен в адекватном количестве, но выполнены на различных мазевых носителях. Мазь «Репарэф-1» выполнена на сплаве полиэтиленоксидов, которые во многом определяют специфическую активность мази,

способствуют отторжению некротических масс, очищают рану, впитывают раневое отделяемое, оказывают потенцирующее действие на лечебный эффект в целом. Мазь «Репарэф-2» содержит в качестве мазевого носителя глицерогель метилцеллюлозы, благодаря которому при нанесении мази образуется пленка, способствующая локализации препарата на определенном участке [6].

Цель исследования — определение эффективности применения препаратов на основе биена при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1) изучить динамику клинических проявлений поражений слизистой оболочки рта при лечении препаратами на основе биена;

2) определить сроки эпителизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта на фоне лечения препаратами биена;

3) исследовать состояние неспецифической резистентности слизистой оболочки рта пациентов при лечении препаратами на основе биена.

Материалы и методы исследования

Согласно правилам GCP (Good Clinical Practice), нами проведено клиническое испытание препаратов на основе биена — мазей «Репарэф-1» и «Репарэф-2» (разрешение Фармакологического комитета РБ №01-03-09/4462 от 11.06.2003 г.). Под наблюдением находились 76 больных в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 41,2 года) с диагнозами: рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующий герпетический стоматит, многоформная экссудативная эритема, травматическая язва слизистой оболочки полости рта, хроническая трещина красной каймы.

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. 1 и 2 исследуемые группы составили больные (по 23 человека), которым применили лечение препаратами на основе биена (мази «Репарэф-1» и «Репарэф-2» соответственно) в виде регенерирующей симптоматической терапии на фоне проводимого лечения (подана заявка на изобретение № 20030893 с приоритетом от 24.11.2003 г.). В контрольную группу (30 человек) вошли пациенты, которые получали традиционное лечение, и в качестве регенерирующего препарата применяли облепиховое масло [3]. Состав больных этих групп однотипен по нозологическим формам, возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям.

Для клинической оценки эффективности лечения проводили динамическое наблюдение за состоянием эрозивно-язвенных поражений на 1, 3, 7, 10, 14 дни, до полного заживления. Результаты лечения оценивались по следующим параметрам: изменение площади поражения с помощью коллиматорной линейки [2], наличие наложений фибрина, степень гиперемии окружающей слизистой, сроки полной эпителилизации язвенных поражений [5]. Наряду с учетом сроков эпителилизации определяли индекс ускорения заживления язвенного поражения (ИУЗ) на фоне лечения препаратами биена по сравнению с контрольной группой [6].

С помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) нами определялся уровень боли и его изменение в процессе проводимого лечения. Выраженность болевого синдрома и характер болевых ощущений также оценивались по специальному опроснику о характере боли (Short-form McGill Pain Questionnaire) [12].

Для оценки уровня неспецифической резистентности слизистой оболочки рта пациентов определяли реакцию адсорбции микроорганизмов (PAM) эпителием слизистой в динамике лечения [1].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы ANOVA, с определением средних величин, среднеквадратичного отклонения (SD, или σ), среднестатистической ошибки (SE, или m), критерия достоверности Стьюдента (t), вероятности ошибки (P).

Результаты исследования

Основным и наиболее частым симптомом заболеваний слизистой оболочки полости рта является боль. Для клинической оценки динамики болевых ощущений пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой использовали визуальную аналоговую шкалу (VAS), с помощью которой определялся уровень боли в баллах (от 0 до 100) и его изменение в процессе лечения. Следует отметить, что препараты биена обладают легкой анестезирующей активностью, что позволило на фоне стимулирования эпителилизации снизить проявления боли более интенсивно, чем в контрольной группе (рис. 1). На 3-й день лечения уровень боли в группах, получавших лечение препаратами биена, достоверно ниже по сравнению с группой, использовавшей традиционное лечение ($P < 0,05$).

Восстановление целостности тканей слизистой оболочки рта под влиянием про-

водимого лечения оценивали при каждом посещении пациента. Препараты биена — мази «Репарэф-1» и «Репарэф-2» — показали более эффективную динамику уменьшения размеров эрозивно-язвенных поражений по сравнению с традиционным лечением (рис. 2) ($P > 0,05$).

Анализ частоты и сроков заживления язвенных поражений слизистой оболочки рта в процессе терапии препаратами на основе биена и традиционными средствами продемонстрировал достоверно более высокие темпы при использовании препаратов биена. На 7-й день лечения полное заживление произошло у $74,4 \pm 9,0\%$ больных, использовавших мазь «Репарэф-1», у $77,2 \pm 9,2\%$ больных, использовавших мазь «Репарэф-2», и у $48,1 \pm 9,4\%$ пациентов, применявших облепиховое масло ($P < 0,05$).

Сроки применения препаратов зависели от наступления положительного терапевтического эффекта и составили 10,5 дня в контрольной группе, 8,2 дня — в 1 исследуемой группе при использовании мази «Репарэф-1» и 7,7 дня — во 2 исследуемой группе, применявшей мазь «Репарэф-2» ($P > 0,05$).

Показателем способности препаратов биена стимулировать регенерацию является индекс ускорения заживления, который определялся сроками эпителизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта в исследуемых и контрольной группах. Так, применение мази «Репарэф-1» позволило ускорить заживление на 21,9%, а мази «Репарэф-2» — на 26,7% по сравнению с контрольной группой (табл.).

В комплексе клинических и цитологических методов исследования реакция адсорбции микроорганизмов (PAM) эпителием служит ценным критерием оценки неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта, а также оценки динамики физиологических и патологических процессов в ней. Активность PAM повысилась в течение курса лечения во всех группах, но с лучшей динамикой у пациентов, которым применяли препараты на основе биена (рис. 3). При использовании препаратов на основе биена количество пациентов с хорошим уровнем резистентности увеличилось с $27,3 \pm 8,91\%$ до $42,8 \pm 9,8\%$, а с неудовлетворительным — уменьшилось с $54,5 \pm 9,9\%$ до $16,8 \pm 7,6\%$ ($P < 0,01$) и фактически стало соответствовать PAM у практически здоровых пациентов.

Таблица

**Влияние регенерирующих препаратов
на процесс заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта**

Группа наблюдения	Используемый препарат	Площадь язвенного поражения в мм^2 в разные сроки наблюдения ($M \pm SD$)		Срок заживления язвенного поражения, сутки ($M \pm SD$)	Индекс ускорения заживления, %
		на 7-й день лечения	на 10-й день лечения		
1 исследуемая группа	Мазь на основе биена («Репарэф-1»)	8,2 \pm 1,4	—	8,2 \pm 1,5	21,9
2 исследуемая группа	Мазь на основе биена («Репарэф-2»)	7,0 \pm 1,5	—	7,7 \pm 1,3	26,7
Контрольная группа	Масло облепихи	14,3 \pm 2,7	5,5 \pm 1,0	10,5 \pm 2,1	—

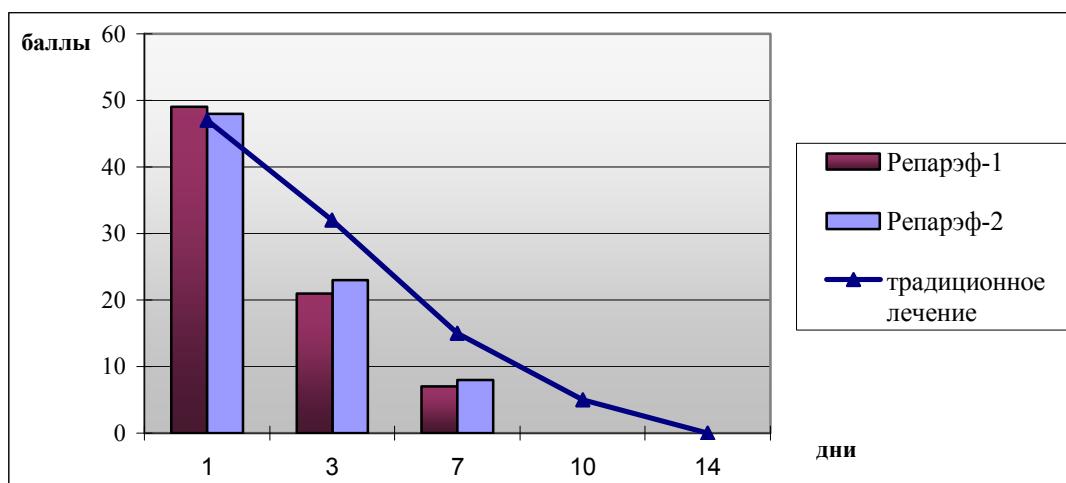


Рис. 1. Динамика выраженности боли в области эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта на фоне проводимого лечения по данным визуальной аналоговой шкалы (VAS)

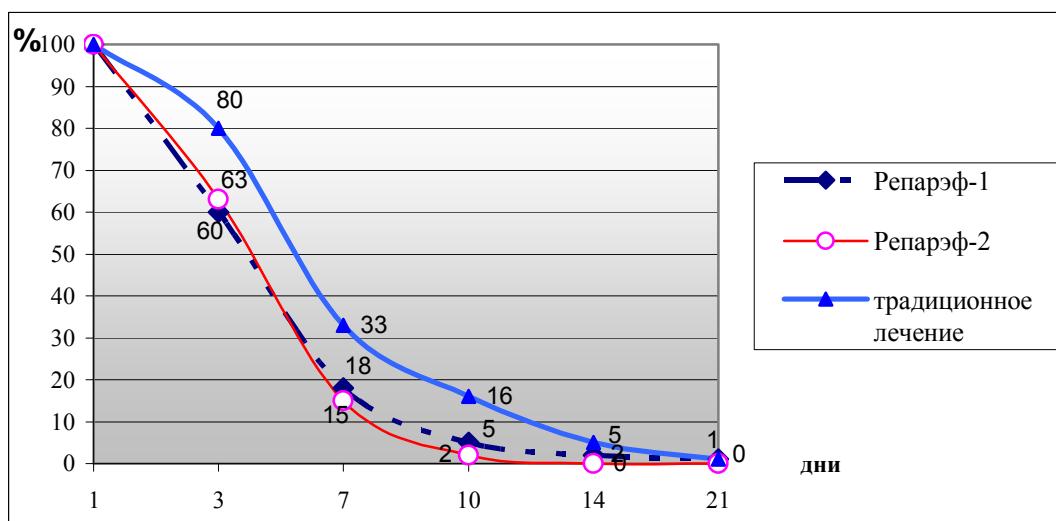


Рис. 2. Динамика размеров эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта в процентах от исходного уровня в зависимости от проводимого лечения

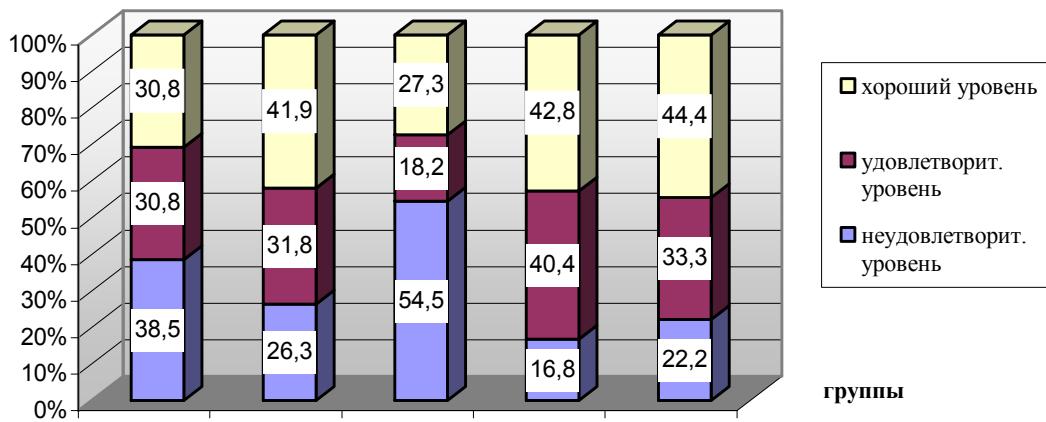


Рис. 3. Показатели реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителием слизистой оболочки рта до и после лечения в различных группах пациентов

Выходы

1. Применение разработанного способа лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта препаратами на основе биена — мазями «Репарэф-1» и «Репарэф-2» — способствует уменьшению выраженности болевого симптома, снижению воспалительных явлений.

2. Препараты на основе биена достоверно ускоряют регенерацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта на 21–27% по сравнению с традиционным лечением.

3. Лечение с использованием препаратов на основе биена стимулирует локальную неспецифическую резистентность эпителия слизистой оболочки полости рта у больных с эрозивно-язвенными поражениями.

Таким образом, с целью улучшения результатов лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта рекомендуется использовать препараты биена: мази «Репарэф-1» и «Репарэф-2».

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленчук Т.А. Клиническая и цитологическая характеристика эпителия слизистой оболочки полости рта при прорезывании зубов и формировании прикуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985. — 24 с.
2. Белясова Л.В. Колиматорная линейка // Здравоохранение Беларуси. — 1988. — № 11. — С. 57–58.
3. Временные протоколы обследования и лечения стоматологических больных в амбулаторно-поликлинических условиях. — М.: МЗ РБ, Бел ЦМТ, 2002.
4. Даревский В.И. Экспериментальная терапия эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта (Экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1991.
5. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. проф. Е.В. Боровского, проф. А.Л. Машкиллайсона — М.: МЕДпресс, 2001. — С. 7–40.
6. Кутузова И.В., Тенцова А.И., Лукерина Е.А., Демина Л.М., Селезнев А.С. Разработка состава многокомпонентной мази с биеном и исследование ее антибактериальной, местноанестезирующей и ранозаживляющей активности // Фармация. — 1995. — № 5. — С. 31–37.
7. Леонович С.И., Кондратенко Г.Г., Харитончик А.В. и др. Первый опыт применения препарата «Биополиен» // Первый Бел. Междунар. Конгресс хирургов. — Витебск, 1996. — С. 237–238.
8. Мустафина О.К. Экспериментальное обоснование соотношения полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -6 и ω -3 в рационе. Авт. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
9. Нузов Б.Г. Комплексное лечение гнойных ран с использованием ненасыщенных жирных кислот и растительных стероидов. Авт. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
10. Патент BY 1468, «Средство для лечения ран, ожогов и дерматологических нарушений».
11. Царенков В.М., Петров П.Т., Скрипко А.Д. Биен — препарат для лечения ран, язв, ожогов // Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 16–20 апреля 1996 г., — М.: Фармединфо, 1996. — С.232.
12. Dennis C. Turk, Ronald Melzack. Handbook of pain assessment. — The Guilford Press, 2000. — P. 35–52.
13. Elson M. Haas. Staying Healthy with Nutrition: The Complete Guide to Diet and Nutritional Medicine. — Newcastle, 1998. — P. 147–169.
14. Sharma N, Charles C.P. et al // Journal of American Dental Association. — 2004. — Vol. 135. — P. 496–504.

Поступила 14.04.2005