

**Эффективность лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта препаратами на основе биена (комплекса этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот)**

Цель исследования – определение эффективности применения препаратов на основе биена при лечении 84 больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта.

На основании экспериментальных, клинических и лабораторных методов исследования определена эффективность применения препаратов на основе биена – мазей «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, регенерация, биен, этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот.

Несмотря на большое количество средств репаративной терапии, разработка более эффективных способов регенерации поражений слизистой оболочки рта, сопровождающихся изъязвлениями, является актуальной. Для местного лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта широко используют масло облепиховое, метилурацил, солкосерил и др. Однако вследствие высокой адаптации слизистой и формирования снижения ее способности к регенерации, эти препараты дают кратковременный эффект, механизм их действия различен, что вызывает необходимость адекватного выбора [1, 2].

На наш взгляд, особый интерес представляет препарат биен, разработанный Научно-фармацевтическим центром РУП «Белмедпрепараты». Биен — уникальный комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), получаемый из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta* и стабилизированный  $\alpha$ -токоферола ацетатом. Входящие в состав биена линолевая,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, дигомо- $\gamma$ -линоленовые и арахидоновая кислоты относятся к «эссенциальным» ПНЖК, биологическая роль которых состоит в обеспечении структурно-функциональных характеристик всех клеточных и субклеточных мембран организма, как компонентов фосфолипидов. Высокая биологическая активность арахидоновой кислоты, содержание которой в биене не менее 15%, обусловлена тем, что в организме она является непосредственным предшественником эйкозаноидов – обширного класса мощных внутриклеточных регуляторов, к числу которых относятся диеновые простаноиды, лейкотриены, липоксины и другие метаболиты [7].

Опыт успешного применения биена в медицинской практике дал возможность создать на его основе препараты, предназначенные для местного применения, – мази «Репарэф-1» и «Репарэф-2», содержащие в своем составе оптимальное количество биена, но выполненные на разных мазевых носителях. Также выпускается мазь «Репарэф», которая экспортируется в Российскую Федерацию (регистрационное удостоверение РФ П № 014907/01 от 11.05.2004 г.) [5].

Мазь «Репарэф-1» выполнена на полиэтиленоксидной основе, которая, оказывая на рану бактериостатическое, выраженное дегидратическое и тромболизирующее

действие, способствует отторжению некротических масс, оказывает потенцирующее действие на лечебный эффект в целом. Для лечения эрозивно-язвенных поражений в фазу репарации и эпителизации предпочтительно использовать линимент биена или мазь «Репарэф-2», которая содержит в качестве мазевого носителя глицерогель метилцеллюлозы, обладающий более мягкими, по сравнению с полиэтиленоксидами, дегидратирующими свойствами, и вместе с этим, обеспечивающий при нанесении мази образование пленки [3, 5].

Доклинические и клинические испытания препаратов биена показали высокую цитопротекторную и репаративную активность, определили показания к его успешному применению в хирургической практике при лечении ран и ожогов [3]. Однако исследование препаратов при лечении патологии слизистой оболочки рта не проводилось.

Цель исследования – определение эффективности применения препаратов на основе биена при лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) нами проведено клиническое испытание препаратов на основе биена, на которое получено разрешение Фармакологического комитета РБ (протокол № 2 от 21.02.03 г.).

В исследовании приняли участие 84 пациента с диагнозами: травматическое изъязвление слизистой оболочки рта, простой герпес губы рецидивирующий (на этапе развития банального изъязвления после вскрытия пузырька). В исследование включены пациенты, соответствующие критериям включения, подписавшие информированное согласие, в возрасте от 39 до 52 лет (как однотипные по скорости регенерации тканей) [4].

Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. В контрольной группе пациенты получали традиционное лечение [1]. В опытную группу № 1 включены больные, которым, в соответствии с фазами раневого процесса, применили лечение мазями «Репарэф-1» и «Репарэф-2». В опытной группе № 2 пациентам наряду с местным симптоматическим лечением мазями, назначали внутрь препарат «Биен» в капсулах (приорит. справка ЕАПВ № 200500459 от 06.04.2005 г.) [2]. Состав больных в группах не имел статистически значимых различий по возрасту, полу, нозологическим формам патологии слизистой оболочки рта, сопутствующим заболеваниям.

Результаты лечения оценивали по данным динамического клинического наблюдения, на основании изучения комплекса объективных показателей: выраженность боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS), степень гиперемии с помощью колориметрической линейки, динамика площади эрозивно-язвенного поражения и интенсивность регенерации по индексу регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР) [2, 8].

Исследование ротовой жидкости включало определение скорости слюноотделения, рН, а также в биохимическое исследование для определения содержания гликопротеинов,  $\alpha$ -амилазы, малонового диальдегида.

Экспериментальное исследование проведено на 85 половозрелых крысах линии Вистар. После воспроизведения язвенного поражения слизистой оболочки рта животные были разделены на 3 группы: группа 1 (контрольная) – аппликации плацебо; группа 2 (опытная) – аппликации мазью «Репарэф-1» и группа 3 (опытная) –

аппликации линиментом «Биен» на область изъязвления. Результаты лечения оценивали по данным морфологического исследования и визуального наблюдения за состоянием слизистой оболочки рта. Эксперимент выполнен в лаборатории экспериментальной медицины ЦНИЛ БГМУ в соответствии с принципами Всемирного общества защиты животных (WSPA) [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы ANOVA, с определением средних величин, среднеквадратичного отклонения (SD), среднестатистической ошибки (SE), критерия достоверности Стьюдента (t), уровня значимости (p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные экспериментального исследования демонстрируют, что процессы регенерации экспериментальных язв на фоне применения препаратов биена развивались эффективнее по сравнению с контрольной группой. Анализ морфологических данных показал, что при лечении мазью «Репарэф-1» процессы восстановления слизистой более активно происходили на первом этапе раневого процесса: выраженное очищение язвенной поверхности от наложений фибрина, увеличение общего количества выселяющихся нейтрофилов, раннее появление макрофагов, формирование грануляционной ткани с мощными кровеносными сосудами, большим количеством фибробластов.

С целью детального исследования восстановления слизистой нами изучена динамика индекса ИРСОР, который выявил более эффективное влияние мази «Репарэф-1» на процесс регенерации на первом этапе раневого процесса, тогда как на втором и третьем этапах ИРСОР выше в группе 3 (опытной) при использовании линимента «Биен» (табл. 1).

Таблица 1

Динамика индекса регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР) экспериментальных животных в зависимости от фазы раневого процесса

Исследуемые группы	ИРСОР (I фаза раневого процесса), балл M±SE (±SD)	ИРСОР (II - III фазы раневого процесса), балл M±SE (±SD)	ИРСОР среднее значение индекса за период заживления, балл M±SE (±SD)
Группа 1 контрольная (n=29)	4,7±0,52 (±2,5)	7,0±0,77 (±3,3)	6,6±0,21 (±0,8)
Группа 2 опытная (n=28)	12,9±0,65 (±3,0)	12,9±1,73 (±5,9)	14,3±0,60 (±2,2)
Группа 3 опытная (n=28)	11,7±0,74 (±3,4)*	16,8±1,47 (±5,2)*	15,2±0,63 (±2,5)
	p 1-2 < 0,001 p 2-3 > 0,05 p 1-3 < 0,001	p 1-2 < 0,01 p 2-3 > 0,05 p 1-3 < 0,001	p 1-2 < 0,001 p 2-3 > 0,05 p 1-3 < 0,001

p 1-2-достоверность различий показателей в 1-й и 2-й группе; p 2-3-достоверность различий показателей во 2-й и 3-й группе; p 1-3-достоверность различий показателей в 1-й и 3-й группе

\*-достоверность различий показателей по парному критерию Стьюдента в разные сроки лечения (p < 0,01)

В опытных группах регенерация завершилась на 6-8 сутки, в группе контроля – на 14-16 сутки. Средние сроки лечения экспериментальных язв в 2 раза меньше в опытных группах по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Проведенные экспериментальные исследования позволили заключить, что препараты биена благоприятно влияют на регенерацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта экспериментальных животных и могут быть рекомендованы к клиническому изучению их эффективности.

По данным визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) препараты биена обладают легкой анестезирующей активностью, что позволило на фоне стимулирования эпителизации 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 контрольной группой, использовавшей традиционное лечение ( $p < 0,05$ ).

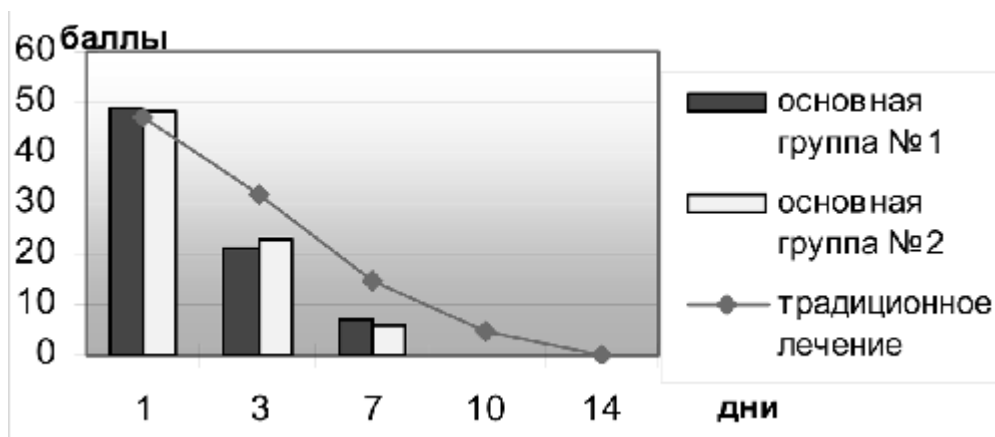


Рис. 1 Динамика выраженности болевой чувствительности в области эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта на фоне проводимого лечения по данным визуальной аналоговой шкалы (VAS)

Интенсивность регенерации, определяемая по ИРСОР, достоверно выше при лечении мазями «Репарэф-1» и «Репарэф-2», а также у больных основной группы №2, принимавших «Биен» внутрь, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

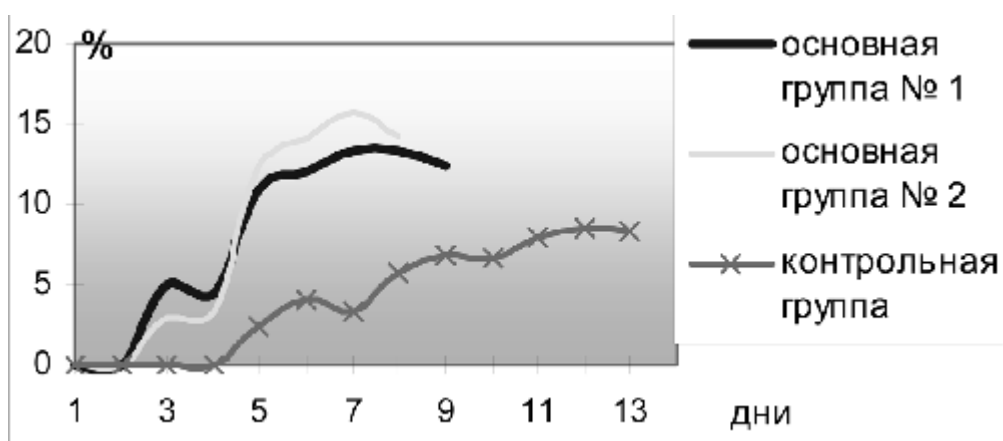


Рис. 2 Динамика индекса регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР) в исследуемых группах пациентов

На 7-й день лечения полное заживление произошло у  $48,3 \pm 9,44\%$  больных, применявших масло облепиховое, у  $74,1 \pm 8,59\%$  больных основной группы №1, у  $82,1 \pm 7,38\%$  больных основной группы №2 ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

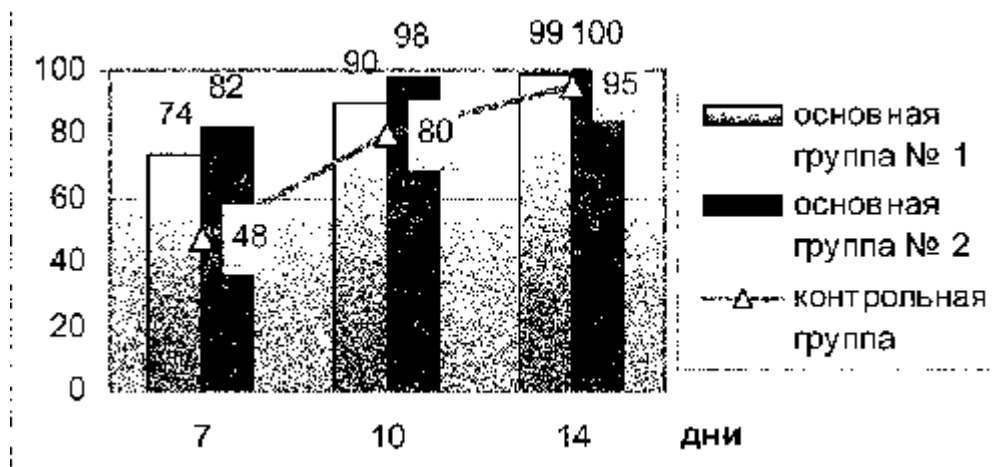


Рис. 3 Регенерация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта (в %) в зависимости от проводимой терапии и сроков лечения

Средние сроки лечения составили  $7,5 \pm 2,2$  дня в опытной группе № 1,  $6,7 \pm 2,0$  дня в опытной группе № 2 и  $9,4 \pm 2,9$  дня в контрольной группе.

Исследование ротовой жидкости больных проводили до и по окончании лечения (табл. 2).

Таблица 2

Данные исследования ротовой жидкости больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта ( $M \pm SE$ )

Исследуемые группы		Скорость секреции ротовой жидкости, мл/мин.	pH ротовой жидкости	Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	Гликопротеины, мг/100 мл	Амилаза, мг крахм/мл в час
Контрольная группа	До лечения	$0,4 \pm 0,05$	$6,2 \pm 0,12$	$1,91 \pm 0,32$	$23,1 \pm 5,21$	$1002,4 \pm 84,4$
	После лечения	$0,34 \pm 0,06$	$6,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,42$	$16,6 \pm 2,53^*$	$840,3 \pm 78,1^*$
Основная группа № 1	До лечения	$0,49 \pm 0,07$	$6,3 \pm 0,15$	$1,93 \pm 0,51$	$18,9 \pm 4,36$	$1035,3 \pm 114,4$
	После лечения	$0,36 \pm 0,08$	$6,5 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,45$	$17,4 \pm 3,35$	$1279,8 \pm 63,0^*$
Основная группа № 2	До лечения	$0,51 \pm 0,07$	$6,1 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,57$	$21,7 \pm 4,72$	$1026,4 \pm 74,4$
	После лечения	$0,35 \pm 0,06$	$6,5 \pm 0,16$	$1,78 \pm 0,42$	$16,7 \pm 2,55^*$	$1235,3 \pm 88,1^*$

\*-различия показателей в группе до и после лечения по парному критерию

Стьюдента статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Повышенный уровень гликопротеинов в ротовой жидкости пациентов до лечения представляет собой ответную реакцию на патологический (воспалительный и (или) деструктивный) процесс во рту и зависит от степени его выраженности. После заживления эрозий и язв слизистой оболочки рта концентрация гликопротеинов снизилась во всех исследуемых группах ( $p < 0,05$ ). По концентрации малонового диальдегида в ротовой жидкости можно судить об антиоксидантных свойствах используемых препаратов: до лечения уровень малонового диальдегида в группах практически одинаков, затем отмечается его снижение у пациентов основных групп ( $p < 0,05$ ). Содержание  $\alpha$ -амилазы после проведенного лечения снизилось у пациентов контрольной группы и повысилось в основных группах ( $p < 0,05$ ). Повышение уровня  $\alpha$ -амилазы до значений практически здоровых пациентов ( $1168$  мг крахм/мл в час), на наш взгляд, свидетельствует о благоприятной динамике физиологических процессов во рту на фоне лечения препаратами биена (табл. 2).

## Выводы

Приведенные экспериментальные данные позволяют заключить, что препараты биена благоприятно влияют на регенерацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта. Под влиянием препаратов биена эффективно сокращаются сроки эпителизации экспериментальных изъязвлений по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Наблюдением за больными с изъязвлениями слизистой оболочки рта (травматические изъязвления слизистой оболочки рта, простой герпес губы рецидивирующий) установлено выраженное лечебное действие препаратов биена, которое отразилось в обезболивающем эффекте (по показателям субъективных ощущений, визуальной аналоговой шкалы), противовоспалительном действии (по показателям колориметрической шкалы, параметрам ротовой жидкости), ускорении репаративного процесса (по данным индекса интенсивности регенерации ИРСОР), что дает возможность использовать разработанный метод лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта в стоматологии.

Авторы выражают глубокую признательность зав. лабораторией экспериментально-биологической клиники (вивария) ЦНИЛ БГМУ Л.В. Будько, ст. научному сотруднику лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ В.Г. Безкровной за оказанную помощь при проведении исследования.

## Литература

1. Временные протоколы обследования и лечения стоматологических больных в амбулаторно-поликлинических условиях. – Минск: МЗ РБ, Бел ЦМТ, 2002.
2. Дедова Л.Н., Федорова И.Н., Петров П.Т. // Достижения медицинской науки Беларуси. Вып. IX. – Мн.: ГУ РНМБ, 2004. – С. 124,125.
3. Леонович С.И., Кондратенко Г.Г., Харитончик А.В. и др. // Первый Бел. Междун. Конгресс хирургов. – Витебск, 1996. – С. 237, 238.
4. Мелешевич А.В. Возрастная периодизация скорости регенерации поврежденных тканей // XII съезд хирургов Республики Беларусь. – Мн.: БГМУ, 2002. – С. 271-273.
5. Патент ВУ 1468. Средство для лечения ран, ожогов и дерматологических нарушений / Кутузова И.В., Бабанова Н.К., Царенков В.М., Петров П.Т., Скрипко А.Д., Дунец Л.Н.
6. Чемикосова Т.С., Алехин Е.К., Сперанский В.В., Мингазов Г.Г. Моделирование экспериментального стоматита // Казанский вестник стоматологии. – 1996. – № 2. – С. 48.
7. Claffey N. Essential oil mouthwashes: a key component in oral health management // J Clin Periodontol. 2003; 30 Suppl 5: 22-4.
8. Dennis C. Turk, Ronald Melzack. Handbook of pain assessment. – The Guilford Press, 2000. – P. 35-52.
9. Feodorova I., Dedova L., Petrov P. Efficacy of Topical Bienum in the Treatment of Oral Mucosal Ulcerative Disorders. 3th International Congress, Constanta, 27-30/05 2004. – P. 51.
10. Seymour R. Additional properties and uses of essential oils // J Clin Periodontol. 2003; 30 Suppl 5:19-21