

Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Шилова Ю.Н.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ ПОСЛЕ КРИОДЕСТРУКЦИИ ОЧАГОВ ВЕРРУКОЗНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия

Представлены результаты изучения морфологических и клинических изменений слизистой оболочки полости рта (СОПР). В эксперименте на лабораторных животных доказано, что при использовании озонотерапии после криодеструкции СОПР происходила более ранняя и полноценная эпителизация дефекта по сравнению с лечением по традиционной схеме. Проведено клиническое обследование 32 пациентов с веррукозной лейкоплакией СОПР, лечение которым проводили по традиционной схеме (криодеструкция и местное противовоспалительное лечение – группа сравнения), а также с использованием в послеоперационном периоде озонированного раствора оливкового масла с известным пероксидным числом (контрольная группа). Для оценки эффективности предложенного способа послеоперационного ведения раны использовали разработанную систему балльной оценки клинических признаков на этапах послеоперационного периода. Выявлено более раннее наступление полной эпителизации при местной озонотерапии по сравнению с традиционным местным лечением.

Ключевые слова: лейкоплакия слизистой оболочки рта; местная озонотерапия; криодеструкция.

Для цитирования: Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Шилова Ю.Н. Оценка эффективности применения местной озонотерапии после криодеструкции очагов веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(4): 184–187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-184-187>

Для корреспонденции: Токмакова Светлана Ивановна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапевтической стоматологии; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. E-mail: agmutterst@mail.ru

Tokmakova S.I., Bondarenko O.V., Shilova J.N.

THE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL APPLICATION OF OZONE THERAPY FOLLOWING CRYOTHERAPY OF LESIONS OF VERRUCOUS LEUKOPLAKIA OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE

Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation

There are presented results of the study morphological and clinical changes of the oral mucosal membrane. In the experiment on laboratory animals the use of ozone therapy following the destruction of the mucous membrane of the mouth was proved to appear earlier with the more complete epithelization of the defect, compared to the treatment implemented according to the traditional scheme. There was performed a clinical examination of 32 patients with verrucous leukoplakia of the oral mucosal membrane, the treatment of which was carried out according to the traditional scheme (cryotherapy and topical anti-inflammatory treatment – group comparison) and with the use of the ozonized solution of olive oil with a known peroxide during the postoperative period (control group). To assess the effectiveness of the proposed method of the management of the postoperative wound there was used a point scoring system of clinical signs at stages of the postoperative period. There was revealed a more earlier onset of the complete epithelization in cases of the application of the local ozone therapy in comparison with traditional local treatment.

Key words: leukoplakia of the oral mucosa; local ozone therapy; cryosurgery.

For citation: Tokmakova S.I., Bondarenko O.V., Shilova J.N. The evaluation of the effectiveness of local application of ozone therapy following cryotherapy of lesions of verrucous leukoplakia of the oral mucous membrane. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(4): 184–187. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-184-187>

For correspondence: Svetlana I. Tokmakova, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Therapeutic Dentistry Department of the Altai State Medical University; Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: agmutterst@mail.ru

Information about authors:

Tokmakova S.I. <http://orcid.org/0000-0003-0437-0079>

Bondarenko O.V., <http://orcid.org/0000-0001-7280-7709>

Shilova J.N., <http://orcid.org/0000-0002-0605-6983>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study has no sponsorship.

Received 31 May 2017

Accepted 22 June 2017

Многообразие клинических форм патологии слизистой оболочки полости рта (СОПР), упорное рецидивирующее течение и возможность озлокачествления некоторых процессов делает актуальной

проблему их своевременной диагностики и эффективного комплексного лечения [1, 2]. Одно из наиболее распространенных заболеваний – лейкоплакия, а ее веррукозная форма имеет выраженную склон-

ность к малигнизации. Тактика лечения лейкоплакии зависит от характера и длительности процесса, состояния иммунитета, микрофлоры, устранения травмирующих факторов, эффективности проводимого консервативного лечения.

Однако терапевтические методы не всегда приводят к полному структурному и функциональному восстановлению. Единственный метод лечения лейкоплакии при затяжном или рецидивирующем характере заболевания, наличии осложнений – хирургический. Хирургическое лечение характеризуется развитием раневого процесса, течение и исход которого зависят от вида и тяжести травмы. В связи с этим возникает необходимость использования специальных щадящих методов вмешательства.

Одно из научных направлений кафедры терапевтической стоматологии Алтайского государственного медицинского университета – применение низких температур для лечения заболеваний СОПР. Сотрудниками кафедры разработаны и запатентованы криологические методики при эрозивно-язвенных и гиперкератотических поражениях СОПР [3].

Криовоздействие практически безболезненно, абсолютно бескровно, не сопряжено с нарушением целостности покровов, следовательно, не инвазивно, безопасно в отношении передачи инфекции при процедуре. Известно, что в результате охлаждения в организме активизируются механизмы терморегуляции, болеутоления и регенерации. В результате восстановление поврежденных тканей происходит гораздо быстрее и эффективнее [4]. Еще одно ценное достоинство метода – стимуляция иммунной реактивности. Патологически измененные нежизнеспособные ткани (а при криовоздействии денатурации белка не происходит) становятся антигенами и, находясь в контакте с организмом, стимулируют продукцию специфических антител, активизируют фагоцитоз, направленный против подобных патологических элементов во всем организме. Заживление происходит без образования деформирующих рубцов.

Однако эффект от проведенного криолечения нередко снижается из-за наличия воспалительных явлений в области послеоперационной раны, а также возможного присоединения вторичной инфекции и, как следствие, медленной регенерации. Именно поэтому актуальны поиск и разработка наиболее эффективных способов послеоперационного ведения криораны. Послеоперационное лечение должно быть направлено на купирование воспалительной реакции, предупреждение вторичного инфицирования и стимулирование процессов регенерации. Физико-химические свойства и биологическое действие озона, определяющие бактерицидный, противовоспалительный, антигипоксический и иммунокорректирующий эффекты, служат прямой предпосылкой для использования озонотерапии в послеоперационном периоде [5, 6].

Цель данного исследования – оценка эффективности применения местной озонотерапии после криодеструкции очагов веррукозной лейкоплакии СОПР по сравнению с традиционными методами лечения.

Материал и методы

Исследование включало экспериментальную и клиническую части. Для изучения структурных изменений СОПР был проведен эксперимент на лабо-

раторных животных – 10 кроликах. СОПР подвергали криовоздействию жидким азотом в течение 60 с автономными аппликаторами из пористого никелида титана овально-цилиндрической формы. В качестве хладагента использовали жидкий азот. Особые качества аппликаторов (способность впитывать жидкий азот и осуществлять криовоздействие, полная автономность, удобство манипулирования в полости рта, способность не прилипать к замораживаемым тканям) обеспечили им преимущества перед другими видами криоинструментов [3].

Опытную группу составили 5 кроликов, у которых после криодеструкции участка СОПР на поверхность криораны наносили озонированное оливковое масло. Кроликам опытной группы проводили аппликации стандартизированного озонированного оливкового масла с известным пероксидным числом «ОТРИ 6000» на поверхность криораны на 15 мин, далее – 4 раза в сутки в течение 10 дней. За счет большого пероксидного и кислотного числа данный препарат имеет ярко выраженное противовоспалительное действие, обладает бактерицидными, противовирусными и фунгицидными свойствами. Кроме того, он стимулирует репаративные процессы.

Группу контроля составили 5 кроликов, у которых на СОПР применяли криовоздействие жидким азотом без аппликаций озонированного оливкового масла.

Объектом для морфологического исследования были участки слизистой оболочки, взятой из очагов экспериментального повреждения, которые фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Забор материала производили на 2, 4, 7, 10 и 14-е сутки. Полученный материал подвергали стандартной гистологической обработке, заливке в парафин и окраске срезов гематоксилином и эозином (толщина среза – 3–5 мкм). Биоптаты изучали в световой микроскоп при увеличении в 100 и 200 раз.

В ходе клинической части было проведено обследование и лечение 32 больных с веррукозной формой лейкоплакии СОПР в возрасте 30–75 лет. После заключения онколога проводили криодеструкцию очага поражения жидким азотом с использованием автономных криоаппликаторов из пористого никелида титана в течение 90 с.

В зависимости от выбора послеоперационного ведения раны все больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 16 пациентов, которым после вмешательства на область криовоздействия наносили стандартизированное озонированное масло на 15 мин 4 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения включили 16 пациентов с традиционной схемой лечения (криодеструкция и местное противовоспалительное лечение).

Для унифицирования данных и сравнительного анализа эффективности предложенного способа лечения разработана система балльной оценки клинических признаков на этапах послеоперационного периода: 3, 5, 7, 10, 14-е сутки.

- Оценку проводили следующим образом:
- болевой синдром: от 0 (отсутствие боли) до 4 баллов (нестерпимая боль);
 - состояние слизистой оболочки в зоне оперативного вмешательства: от 0 (нормальная окраска) до 5 баллов (гиперемия, ишемия);
 - состояние раневой поверхности, наличие и коли-

- чество фибринозного налета и крионекроза (до 2 баллов);
- характер раневого отделяемого: отсутствует – 0, серозный экссудат – 1, геморрагический – 2 балла;
- грануляционная ткань: обильная – 0, первые признаки – 1, отсутствие – 2 балла;
- степень эпителизации: полная – 0, неполная – 1 балл.

Производили подсчет баллов как по отдельному признаку, так и общего суммарного балла. Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10.0. Различия считали значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Непосредственно после криовоздействия в слизистой оболочке исследуемой и контрольной зон обеих групп отмечали образование замороженного участка белого цвета, превосходящего по размеру диаметр рабочей поверхности наконечника криоаппликатора на 1–3 мм, который оттаивал в течение 40–50 с.

Через 1 сут после криодеструкции у кроликов опытной группы в области воздействия на участке СОПР визуально определяли гиперемию, отечность и петехии. На светооптическом уровне отмечали отсутствие покровного многослойного плоского эпителия в месте воздействия. Подлежащая ткань находилась в состоянии умеренно выраженного отека, была пропитана фибрином, среди нитей которого отмечено значительное количество нейтрофилов с эозинофильной цитоплазмой. Выявлены набухшие мышечные волокна, гомогенная сарколема, нечеткая поперечная исчерченность, которая была видна не во всех волокнах. Отмечено активное фагоцитирование поврежденных мышечных волокон макрофагами и нейтрофилами. Сосуды были полнокровными, тромбы в сосудах отсутствовали.

В группе контроля визуально и на светооптическом уровне отмечали аналогичные изменения участка слизистой оболочки.

На 4-й день в опытной группе после аппликаций озонированного оливкового масла наблюдали дефект слизистой оболочки, покрытый фибринозным налетом. Морфологически отмечали некротические массы, которые были менее выражены, чем в контрольной группе. Лейкоцитарный вал отсутствовал. В мышечном слое продолжался фагоцитоз поврежденных мышц нейтрофилами. Сосуды были полнокровными.

В контрольной группе также отмечали сохранение язвенного дефекта, покрытого фибринозным налетом. Микроскопически язва захватывала все слои СОПР. Массивная лейкоцитарная инфильтрация достигала глубины 3 мм. На дне язвы определяли некротизированные мышечные волокна, в подлежащих тканях – небольшое количество сосудов и экстравазаты.

На 7-е сутки в опытной группе после аппликаций озонированного оливкового масла отмечали выраженные признаки эпителизации. В тканях была видна активная регенерация покровного многослойного плоского эпителия, который покрывал новообразованную соединительную ткань в виде толстого пласта. Отмечена регенерация мышечных волокон, некоторые из которых находились в состоянии ваку-

ольной дистрофии. Сосуды были умеренно полнокровными.

В контрольной группе в этот период отмечали лишь начальные признаки регенерации без четкого разделения на слои.

На 10-е сутки в опытной группе произошло заживление криораны. При микроскопическом изучении отмечена эпителизация с участками эпителия неравномерной толщины и неполным восстановлением поверхностного слоя. Подслизистая ткань характеризовалась умеренно выраженными явлениями продуктивного воспаления. Выявлено умеренное количество фибробластов с крупными округлыми базофильными ядрами, которые продуцировали молодую соединительную ткань. Мышечные волокна и сосуды находились в состоянии регенерации.

В контрольной группе при осмотре очагов обморожения отмечали признаки активной регенерации язвы. Подслизистая ткань характеризовалась выраженными явлениями продуктивного воспаления.

На 14-е сутки в опытной группе после аппликаций озонированного оливкового масла криорана была полностью эпителизирована. Место воздействия было покрыто широким слоем зрелого многослойного плоского эпителия. В подлежащей ткани воспалительные инфильтраты не определяли, подслизистая ткань была представлена зрелой соединительной тканью, богатой кровеносными сосудами. Мышечный слой был хорошо выражен.

В контрольной группе отмечали тонкий слой многослойного плоского эпителия с неглубокими акантоцическими тяжами. В подлежащей ткани определяли воспалительные инфильтраты, расположенные преимущественно в мышечном слое, состоящие из лейкоцитов, макрофагов и тучных клеток. В отдельных мышечных волокнах имелись дистрофические изменения.

При анализе клинических наблюдений получены следующие результаты. После проведенного лечения в контрольной группе уже на 3-и сутки после криодеструкции очагов веррукозной лейкоплакии более половины пациентов отмечали исчезновение болевого синдрома. Болевой синдром в среднем составлял $1,00 \pm 0,13$ балла, что было достоверно ниже показателя группы сравнения ($1,77 \pm 0,11$). Несмотря на то, что всем больным в послеоперационном периоде было рекомендовано избегать приема раздражающей и твердой пищи, именно этот факт стал в большинстве случаев причиной интенсивных болевых ощущений. На 5-е сутки болевого синдрома оценили в $0,56 \pm 0,13$ баллов, что в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Аналогичную тенденцию прослеживали во все периоды наблюдения, а на 14-е сутки в контрольной группе болевого синдрома не отмечали.

Анализ состояния СОПР вокруг зоны оперативного вмешательства и характеристика отека окружающих тканей также подтвердили преимущества использования озонированного масла после криодеструкции веррукозной лейкоплакии. На 3–5-е сутки наблюдения у большинства пациентов контрольной группы отмечали умеренную и легкую гиперемию СОПР, отсутствие цианоза краев раны. Исследуемый показатель на 3-и сутки в контрольной группе в среднем составил $1,75 \pm 0,12$ баллов, на 5-е сутки – $0,88 \pm 0,16$ баллов, что было достоверно ниже, чем

в аналогичные периоды наблюдения в группе сравнения.

Клиническими критериями эффективности стали сроки очищения раневой поверхности, интенсивность процессов эпителизации раны, отражающие интенсивность процессов регенерации. Наиболее высокие темпы эпителизации были отмечены в контрольной группе: на 10-е сутки у большинства больных отмечали полную регенерацию: исследуемый показатель составил $0,33 \pm 0,11$ балла, в то время как в группе сравнения – $0,76 \pm 0,13$ балла, что свидетельствует о неполной эпителизации у преимущественного большинства пациентов.

Анализ динамики суммарного балла клинических параметров выявил различия течения раневого процесса при использовании предложенного метода. Так, на 3-и сутки он составил 6,12 балла в группе контроля и был достоверно ниже суммарного показателя группы сравнения почти на 30%. На 5-е сутки исследуемый показатель контрольной группы также был ниже, чем в группе сравнения (3,88 и 6,72 баллов соответственно). Через неделю отмечали значительное уменьшение суммарного показателя в контрольной группе (0,88 баллов), в то время как в группе сравнения он уменьшился только до 3,88 баллов. На последующих этапах наблюдения суммарный показатель в контрольной группе приближался к нулю, а в группе сравнения достигал 2,62 балла на 10-е сутки и 0,44 балла на 14-е сутки.

После криолечения исчезновение участков лейкоплакии наблюдали в 100%. Сроки эпителизации составляли в среднем 10–12 дней. Прослежены положительные отдаленные результаты.

Заключение

Таким образом, изучение динамики морфологических изменений СОПР в опытной группе показало, что при одинаковой экспозиции криовоздействия регенерация криораны после аппликаций озонированного оливкового масла наступала раньше на 2–3 дня по сравнению с контрольной группой. Это можно объяснить длительным дезинфицирующим и стимулирующим эффектами озона, который при медленном высвобождении в процессе аппликаций озонированного оливкового масла способствует сокращению сроков эпителизации криораны и повышению эффективности лечения патологических процессов СОПР.

Проведенное клиническое исследование показало, что использование озона в послеоперационном периоде позволяет достичь более раннего исчезновения боли, уменьшения отека и гиперемии, наступления полной эпителизации. Это свидетельствует о более высокой эффективности предложенного метода (с использованием местной озонотерапии) послеоперационного ведения криораны у пациентов с веррукозной лейкоплакией по сравнению с традиционным местным противовоспалительным лечением.

Наиболее короткие сроки очищения, гранулирования и эпителизации раневой поверхности обусловлены положительными эффектами озонированного оливкового масла.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова И.В. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога. *Институт стоматологии*. 2009; (45): 52–3.
2. Бондаренко О.В., Антонов И.В., Сысоева О.В. Онкопрофилактика при эрозивно-язвенной форме плоского лишая слизистой оболочки рта. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; (1): 15–6.
3. Бондаренко О.В., Токмакова С.И., Сысоева О.В., Лепилов А.В., Старокожева Л.Ю., Попов В.А. и др. Морфологические изменения тканей слизистой оболочки рта при криодеструкции в сочетании с препаратом ангиопротекторного и гемостатического действия. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013; [2(74)]: 56–60.
4. Токмакова С.И., Улько Т.Н., Сысоева О.В., Бондаренко О.В., Старокожева Л.Ю. Анализ консультативного приема кафедры терапевтической стоматологии АГМУ и современные технологии в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Кафедра*. 2009; (30–31): 42–5.
5. Янова Н.А., Дурново Е.А., Хомутшншкова Н.Е. Оптимизация хирургического лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Нижегородский медицинский журнал*. 2008; 2(вып. 2): 236–9.
6. Guenesi A.S., Andolfatto C. et al. Ozonized oils: a qualitative and quantitative analysis. *Braz. Dent. J.* 2011; 22(1): 37–40.

REFERENCES

1. Anisimova I.V. Oncological alertness in the practice of a dentist. *Institute of dentistry*. 2009; (45): 52–3. (in Russian)
2. Bondarenko O.V., Antonov I.V., Sysoeva O.V. Cancer prevention with erosive-ulcerative form lichen planus of the oral mucosa. *Siberian journal of Oncology*. 2012; (1): 15–6. (in Russian)
3. Bondarenko O.V., Tokmakova S.I., Sysoeva O.V., Lepilov A.V., Popov V.A. Morphological changes in tissues of the oral mucosa with cryodestruction in conjunction with the angioprotective and haemostatic medication. *Medical science and education of Ural*. 2013; [2(74)]:56–60. (in Russian)
4. Tokmakova S.I., Ulko T.N., Sysoeva O.V., Bondarenko O.V., Starokozheva L.Y. Analysis of consultations of the Department of therapeutic dentistry of Altai state medical University and modern technologies in the complex treatment of diseases of the oral mucosa. *Cafedra*. 2009; (30–31): 42–5. (in Russian)
5. Yanova N.A., Durnovo E.A., Komotchkov N.E. Optimization of surgical treatment of diseases of the mucosa of the oral cavity. *Nizhny Novgorod medical journal*. 2008; 2(вып. 2): 236–9. (in Russian)
6. Guenesi A.S., Andolfatto C. et al. Ozonized oils: a qualitative and quantitative analysis. *Braz. Dent. J.* 2011; 22(1): 37–40.

Поступила 31.05.17

Принята к печати 22.06.17