

ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙКОПЛАКІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА

Ю. Г. Коленко, О. В. Линовицька

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

SURGICAL TREATMENT OF ORAL MUCOSA LEUKOPLAKIA

Yu. G. Kolenko, O.V. Lynovytska

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Реферат

Проведене комплексне клініко–лабораторне обстеження 155 пацієнтів з приводу лейкоплакії ротової порожнини. У 25 пацієнтів з приводу верукозної та ерозивно–виразкової форми лейкоплакії проведено хірургічне лікування з використанням ербієвого лазера. Застосування лазерного випромінювання сприяло прискоренню процесів загоєння операційної рани, зменшенню ризику виникнення запальних гнійних ускладнень, профілактиці рецидивів захворювання.

Ключові слова: передракові захворювання; лейкоплакія; хірургічне лікування; ербієвий лазер.

Abstract

Complex clinical and laboratory examination of 155 patients with oral leukoplakia were carried out. In 25 patients with verrucous and erosive–ulcerous forms of leukoplakia are carried out surgery using erbium laser. The use of laser radiation helps accelerate the healing of wounds, reduces the risk of complications of purulent inflammation appearance, and prevent relapses of disease.

Keywords: precancerous diseases; leukoplakia; surgical treatment; erbium laser.

Проблема лікування хворих з приводу лейкоплакії є актуальною в терапевтичній стоматології. Останнім часом, поряд з стандартними консервативними методами, розробляють принципово нову тактику своєчасного, адекватного лікування захворювання з використанням лазерних систем [1 – 3].

Ефективність надання допомоги хворим при лейкоплакії залежить від своєчасної точної діагностики захворювання, вибору оптимального методу лікування [4 – 6]. Консервативні методи лікування прийнятні тільки за плоскої форми лейкоплакії, за верукозної та ерозивно–виразкової форм – лікування має бути хірургічним. Та навіть після хірургічного лікування можливі рецидиви захворювання і, внаслідок травматичності операції, порушення процесу регенерації [7, 8]. Тому необхідний пошук методів, що дозволяють більш обережно висікати уражені ділянки слизової оболонки рота (СОР), сприяють активації репаративних процесів в операційній рані.

В останні роки в хірургії все частіше використовують методи, альтернативні стандартним хірургічним. Висічення ураженої ділянки проводять з використанням низької температури, радіохвильового коагуля-

тора, електрокоагулятора, лазерного випромінювання [6, 9, 10].

Лазерні технології набули значного поширення в різних напрямках стоматології, що зумовлене їх інтра–та післяопераційними перевагами. Операції з використанням лазера не суперечать стандартним процедурам, що застосовують при хірургічному лікуванні. Використання лазерного випромінювання впливає на перебіг хірургічного втручання і подальше загоєння рани. Коагуляція судин, висушування операційного поля забезпечують кращу візуалізацію.

Лазерні світловоди дають можливість проникати у важкодоступні ділянки операційного поля. Лазерний промінь має бактерицидну дію, зменшує набряк, гіперемію в операційній ділянці та больові відчуття, що покращує якість життя пацієнтів після операції. Крім того, промінь лазера має імуномодулюючу дію, прискорює процеси регенерації СОР [4, 6].

Майже всі пацієнти відзначають зникнення або зменшення інтенсивності болю після операції з використанням лазера, часто після такої операції не потрібне зашивання операційної рани, що більш комфортно для пацієнта і значною мірою покращує якість його життя [11].

Сьогодні розроблені високоефективні імпульсні лазери нового покоління, що забезпечують доступність і візуалізацію зони операції, знеболювання, гемостаз, лімфостаз, висічення великої ділянки без подальшого накладення тампону з йодоформом. Після операції спостерігають зменшення вираженості больового синдрому, набряку, прискорення регенерації тканин [2, 11].

У зв'язку з цим становить інтерес вивчення і впровадження в практику лікування верукозної та ерозивно–виразкової форм лейкоплакії СОР з використанням хірургічних лазерів останнього покоління.

Мета дослідження: обґрунтувати, розробити та оцінити алгоритм лікування верукозної та ерозивно–виразкової форм лейкоплакії СОР гістологічної форми SIN2.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене комплексне клініко–лабораторне обстеження 155 пацієнтів, які з приводу лейкоплакії ротової порожнини звернулися на кафедру терапевтичної стоматології в період з 2011 по 2015 р. Чоловіків було 87 (56,1%), жінок – 68 (43,9%). Вік пацієнтів від 25 до 70 років, у середньому (46,6 ± 2,6) року. У хворих виявлені різні форми лейкоплакії: пло-

ска, підвищена; бородавчаста (верукозна) і ерозивно-виразкова.

Всім пацієнтам проведені клінічні й лабораторні дослідження, біопсія ділянки лейкоплакії для гістологічного і гістохімічного дослідження. Біоптат фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (рН 7,4). Після проведення на гістопроекторі заливали в парафін при температурі плавлення 54 °С для гістологічного та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Серійні зрізи товщиною 5 мкм розміщували на скляні пластинки, вкриті полі-L-лізином. Тканинні антигени виявляли з використанням моноклональних антитіл мишей до К8 (TS1, "Thermoscientific") і Ki-67 (MM1, "Thermoscientific"). Імунні комплекси визначали за допомогою системи детекції UltraVision Quanto Detecton System HRP ("Thermoscientific"), зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра. Під час проведення гістологічного дослідження як контроль використовували незмінений епітелій з прилеглих ділянок СОР. Гістологічну оцінку досліджуваного матеріалу проводили за класифікацією ВОЗ (2005). Дослідження проведені у патологоанатомічному відділенні КЛ «Феофанія» ДУС (зав. – канд. мед. наук О. В. Каленська).

Статистична обробка отриманих результатів проведена за програмою Statistica 6.0 стандартними методами. За ненормального розподілу статистичних показників порівняння двох незалежних груп здійснювали за непараметричним методом за U-критерієм Манна-Уїтні. Достовірними вважали відмінності середніх при $p < 0,01$.

В основну групу включені 25 пацієнтів з верукозною та ерозивно-виразковою формою лейкоплакії гістологічної форми СОР SIN2; у контрольну групу – 15 пацієнтів з верукозною та ерозивно-виразковою формою лейкоплакії, яких лікували за стандартними протоколами (2004).

Всім пацієнтам рекомендовано і проведено:

- професійну гігієну з обов'язковим навчанням і контролем протягом усього періоду лікування, інтердентальну гігієну;
- санацію ротової порожнини (заміна старих і амальгамових

пломб; видалення зубів, що не підлягають лікуванню і відновленню; шліфування гострих країв зубів; раціональне протезування з використанням однорідних металів);

- усунення шкідливих звичок;
- функціональне вибіркове пришліфування;
- дієтотерапію (обмеження гарячої, солоної, кислої їжі);
- консультацію лікарів інших спеціальностей з подальшим лікуванням за необхідності;
- біопсію з гістологічним і ІГХ дослідженням.

Лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) для лікування верукозної та ерозивно-виразкової форми лейкоплакії СОР гістологічної форми SIN2 передбачав:

- антисептичне оброблення ротової порожнини;
- хірургічне лікування з використанням випромінювання ербієвого лазера: під інфільтраційною анестезією 4% розчином убестезину 0,5 – 1 мл видаляли уражену СОР сфокусованим променем ербієвого лазера, довжина хвилі 2940 нм, режим абляції, на відстані 0,5 мм від поверхні рани до легкого контакту з тканиною сапфірового фібера (світловода), потужність 4 Вт, тривалість імпульсу 700 мкс в режимі «long», енергія 300 мДж, частота 20 Гц, тривалість експозиції 15 с на 1 см з водно-повітряним спреєм.

Рекомендації для пацієнта.

1. Місцеве лікування: аплікації на ділянку операційної рани 1 – 2 рази на добу лікувального гелю «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітином»® і гелем алое-вера, полоскання бальзамом «Vivax Dent» з пептидним комплексом, «Неовітином»® і гелем алое-вера. Індивідуальна гігієна порожнини рота (ІПР): зубна паста «Vivax Dent» з пептидним комплексом і бетулавітом, зубна щітка типу «Medium».

2. Загальне лікування: внутрішньом'язове введення препарату Ербісол®Екстра 2 мл двічі на добу протягом 10 днів; полівітамінний комплекс «Піковіт Форте» по 1 таблетці двічі на добу.

Ербісол®Екстра є гідролізатом клітинних мембран ембріональної тканини, основні діючі компоненти – низькомолекулярні пептиди та глікопептиди [12]. Він належить до но-

вого покоління ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих засобів. Притаманна препарату м'яка лікувальна дія, завдяки якій гармонізована система взаємодія імуномодулюючого та протизапального ефектів на тлі вираженого мембраностабілізуючого та антиоксидантного впливу реалізується шляхом нормалізації репаративно-регенераторного потенціалу ушкоджених органів і тканин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними комплексного клініко-лабораторного дослідження у 52 (33,5%) хворих діагностована плоска, у 28 (18,1%) – підвищена, у 48 (31%) – бородавчаста, у 27 (17,4%) – ерозивно-виразкова форма лейкоплакії.

Гістологічна оцінка матеріалу проведена за класифікацією лейкоплакії ВОЗ (2005).

При аналізі біопсії за наявності плоскої форми лейкоплакії частіше за даними гістологічного дослідження відзначали лейкоплакію без атипії – у 28 (53,8%) пацієнтів, SIN1 – у 15 (28,8%), SIN2 – у 9 (17,3%). За підвищеної форми лейкоплакії у 2 (7,1%) хворих відзначена лейкоплакія без атипії, у 7 (25%) – SIN1, у 19 (67,9%) – SIN2. За верукозної лейкоплакії в 11 (22,9%) хворих спостерігали SIN1 лейкоплакію, у 24 (50%) – SIN2, у 10 (20,8%) – SIN3. За клінічних ознак верукозної лейкоплакії гістологічно у 3 пацієнтів виявлені рак СОР. За ерозивно-виразкової лейкоплакії гістологічно в 11 (40,7%) хворих спостерігали SIN2 лейкоплакію, у 16 (59,3%) – SIN3.

Нами розроблені диференційовані схеми лікування лейкоплакії СОР залежно від морфологічних і ІГХ параметрів.

В усіх пацієнтів оцінювали ефективність терапії на підставі аналізу змін клінічних проявів захворювання, тривалості періодів ремісії, частоти рецидивів, даних лабораторних (цитологічних) досліджень.

Клінічну ефективність лікування оцінювали по закінченні курсу терапії. Динаміку клінічних проявів захворювання під час лікування аналізували в кожній групі за строками повного або часткового зникнення об'єктивних і суб'єктивних ознак.

Комплексна терапія хворих з приводу лейкоплакії СОР з застосуванням ЛПК мала позитивний вплив на клініко-лабораторні показники.

Так, при використанні ЛПК вже у першу добу після операції відсутність больового синдрому відзначали 17 (68%) пацієнтів основної групи, у контрольній групі – 9 (60%) на третю добу після операції. В основному скарги зберігалися у пацієнтів при локалізації елементів в ділянці рухомої частини слизової оболонки присінку рота з поширенням на спайку губ. Незважаючи на те, що всім хворим після операції рекомендували уникати подразнюючої та твердої їжі, саме це було найчастіше причиною інтенсивного больового синдрому.

У 22 (88%) пацієнтів основної групи вже на 3–тю добу в зоні оперативного втручання спостерігали тільки легку гіперемію, у контрольній групі – лише в 1 (6,7%). На 5–ту добу у 21 (84%) пацієнта основної групи СОР в зоні оперативного втручання була звичайного забарвлення, у контрольній – лише у 3 (20%) пацієнтів.

У контрольній групі на 3–тю добу після операції у 12 (80%) пацієнтів спостерігали значне нашарування фібрину на поверхні рани, в основній групі – у 24 (96%) пацієнтів невелику кількість. На 5–ту добу в усіх пацієнтів основної групи відзначали епітелізацію.

Слабо виражений набряк навколишніх тканин в 1–шу добу після операції висічення СОР спостерігали у 20 (80%) пацієнтів основної групи та у 7 (46,7%) – контрольній групі. На 3–тю добу слабо виражений набряк зберігався у 4 (16%) пацієнтів основної групи, у 21 (84%) – він повністю зник. На 5–ту добу у 24 (96%) пацієнтів основної групи набряку не було, у контрольній групі – він зберігався в 1 (6,7%) пацієнта.

Таким чином, при застосуванні ЛПК перебіг післяопераційного періоду без ускладнень, більш комфортний, з незначною вираженістю больового синдрому і набряку навколишніх тканин.

Площа поверхні рани у пацієнтів основної групи на 3–тю добу зменшилася в 1,6 разу, на 5–ту добу – у 3,3

разу порівняно з вихідною; у пацієнтів контрольної групи – відповідно у 0,8 і 2,2 разу. Звільнення рани від опікового струпу і повну епітелізацію у пацієнтів основної групи спостерігали через $(4,5 \pm 0,5)$ доби. Кінцевим результатом загоєння рани після впливу лазера було утворення ніжнього рубця з невеликим фіброзом.

У пацієнтів при застосуванні ЛПК з приводу лейкоплакії СОР реєстрували позитивну динаміку цитогенетичних показників, проліферації та деструкції ядра, у пацієнтів контрольної групи вона була не такою суттєвою.

Так, кількість клітин з мікроядрами у пацієнтів основної групи після лікування зменшилася у 2,3 разу, у контрольній групі – в 1,6 разу. Кількість клітин з протрузією в основній групі після лікування зменшилася у 4,7 разу, у контрольній групі – у 2,6 разу. Частота виявлення протрузії типу «розбите яйце» у пацієнтів основної групи зменшилася в 4,6 разу. За результатами дослідження після лікування сумарні показники частоти цитогенетичних порушень (сума клітин з мікроядрами і протрузією) в клітинах щічного епітелію становили у пацієнтів основної групи $1,16 \pm 0,36$, контрольної – $2,17 \pm 0,22$, відмінності статистично значущі. Спостерігали позитивну динаміку зменшення показників порушення проліферації клітин щічного епітелію у пацієнтів обох груп після лікування. Так, кількість клітин з двома ядрами у пацієнтів основної групи зменшилася після лікування у 3,5 разу, контрольної – у 2,3 разу. Також відзначали позитивну динаміку зменшення показників апоптозу в клітинах щічного епітелію у пацієнтів основної групи при застосуванні ЛПК.

Аналіз індексу мічених антитіл до білка Ki-67 ядер клітин епітелію свідчив про виражену тенденцію до нормалізації проліферативної активності у пацієнтів основної групи. Так, при використанні ЛПК індекс проліферації за Ki-67 значно зменшився. Змінився і розподіл Ki-67 позитивних клітин в шарах епітелію, зменшилася кількість проліферуючих клітин власної пластинки СОР.

Таким чином, застосування ЛПК в комплексі терапії хворих при лейкоплакії СОР сприяло вираженому зменшенню морфологічних ознак ураження СОР, проліферативної активності епітелію уражених ділянок.

Пацієнти перебували під спостереженням протягом 1,5 року. В основній групі в одного пацієнта через 12 міс виник рецидив захворювання внаслідок загострення процесу у травному каналі. У контрольній групі через 6 міс рецидив виник в 1 хворого, через 12 міс – ще у 3.

Отримані результати свідчили про високу ефективність ЛПК при лікуванні лейкоплакії СОР, перспективність подальшого впровадження ЛПК в стоматологічну практику.

ВИСНОВКИ

1. Після видалення ураженої ділянки СОР з використанням випромінювання ербієвого лазера загоєння рани під нашаруванням фібрину відбувалося у середньому через $(7,0 \pm 0,5)$ доби, при висіченні СОР скальпелем загоєння відбувалося під тампоном з йодоформом через фазу грануляції протягом $(14,0 \pm 1,5)$ доби.

2. Після висічення ділянки верукозної або ерозивно-виразкової лейкоплакії СОР з застосуванням лазерного випромінювання без антимікробної і протизапальної терапії на 3–тю добу у 95% пацієнтів відсутні больовий синдром і набряк навколишніх тканин. Після стандартного лікування, незважаючи на призначення антибіотиків і нестероїдних протизапальних засобів, 56% пацієнтів скаржилися на біль, у 62% – зберігався набряк.

3. Застосування випромінювання ербієвого лазера в хірургічному лікуванні пацієнтів з приводу верукозної та ерозивно-виразкової форми лейкоплакії сприяло прискоренню процесів загоєння операційної рани, у два рази швидше порівняно з контрольною групою. Застосування лазерних технологій сприяло зменшенню ризику виникнення запальних гнійних ускладнень, попередженню рецидивів захворювання.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abbas N. Printsipy ispolzovaniya lazernykh sistem v stomatologii. Dental Market. 2005;(2):7–8. [In Russian].
2. Bagramov RI, Aleksandrov MT, Sergeev YUN. Lazery v stomatologii, chelyustno–litsevoy i rekonstruktivno–plasticheskoy khirurgii. Moskva: Tekhnosfera; 2010. 576 s. [In Russian].
3. Reykhanyan A. Klinicheskoe primeneniye EnYAG i SO₂ lazerov v implantologii. Dental Market. 2007;(2):59–61. [In Russian].
4. Gamaleya NF. Mekhanizmy biologicheskogo deystviya izlucheniya lazerov. In: Pletnev SD, redaktor. Lazery v klinicheskoy meditsine. Moskva: Meditsina;1996:133–46. [In Russian].
5. Lazarikhina NM. Primeneniye erbievogo lazera dlya khirurgicheskogo lecheniya radikulyarnykh kist chelyustey [dissertatsiya]. Moskva;2008. 144 s. [In Russian].
6. Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, et al. Effects of EnYAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: A 2–year follow–up split–mouth clinical study. Periodontology. 2007;78(7):1195–200.
7. Azevedo LH, Galletta VC, C de Paula Eduardo, et al. Treatment of oral verrucous carcinoma with carbon dioxide laser. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65(11):2361–66.
8. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. Oral Oncol. 2003;39(8):759–69.
9. Shugaylov IA. Perspektivy razvitiya lazernykh tekhnologiy dlya diagnostiki i lecheniya stomatologicheskikh zabolevaniy. Innovatsionnaya stomatologiya. 2010;(1):72–80. [In Russian].
10. Krishnamurthy V, Pagarel SS, Sachdev PD. Ablation of oral leukoplakia with CO₂ laser: a clinical study. Scientific Journal. 2009;3:23–30.
11. Van As G. Erbium lasers in dentistry. Dent Clin NAm. 2004;48:1017–59.
12. Dzeman NA. Dostizheniya i perspektivy primeneniya preparata Erbiol v stomatologii. Eskulap Dentist. 2008;(1–2):38–43. [In Russian].