

О.Ф. Рабинович,  
д.м.н.

И.М. Рабинович,  
профессор

А.Д. Островский,  
к.м.н.

А.А. Тогонидзе

Отделение заболеваний слизистой  
оболочки рта ЦНИИС и ЧЛХ, Москва

## Оценка эффективности комплексного лечения тяжелых форм лейкоплакии слизистой оболочки рта

**Резюме.** Статья посвящена результатам комплексной терапии эрозивной и веррукозной лейкоплакии. Эффективность была подтверждена с использованием оптической когерентной томографии.

**Ключевые слова:** лейкоплакия, оптическая когерентная томография, лечение, слизистая оболочка рта

**Summary:** the article is dedicated to combination therapy results of erosive and verrucose leukoplakia. Efficiency was estimated with optical coherence tomography.

**Key words:** leukoplakia, optical coherence tomography, treatment, therapy, oral mucosa

Своевременная и эффективная диагностика неопластических заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся процессами пара- и гиперкератоза, остается актуальной проблемой в стоматологии. В последние годы увеличилась частота встречаемости пациентов с такими заболеваниями, как различные формы лейкоплакии, предонкологические заболевания и тяжелые формы плоского лишая. При различных неблагоприятных экзо- и эндогенных факторах возможна трансформация вышеуказанных заболеваний в плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (Гладкова Н.Д., Масленникова А.В., Балалаева И.В., Высельцева Ю.В. и др. 2006; Muller M.G., Valdes T.A., 2003; Tearney G.J., Jang I.K., Vouma B.E., 2006).

В связи с этим эффективное инвазивное и особенно неинвазивное определение признаков нарушений ороговения клеток и их малигнизация является актуальной задачей в стоматологии. К инвазивным методам диагностики относят биопсию тканевого материала с последующим изучением состояния клеточных структур.

Одним из современных методов неинвазивного исследования клеточных структур является оптическая когерентная томография (ОКТ) — получение прижизненных изображений с разрешающей способностью, приближающейся к клеточному уровню 10–15 мкм, что, как минимум, в 10 раз превышает разрешение других методов визуализации — ядерно-магнитного резонанса, высокочастотного УЗИ, рентгеновской компьютерной томографии — и предполагает изучение объекта на уровне архитектоники тканей.

Лейкоплакия относится к одной из разновидностей кератозов, характеризующихся хроническим течением и поражающих слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ. Факторы, приводящие к развитию лейкоплакии, полиэтиологичны (Машкиллейсон А.Л., 1970; Altini M., 1991; Feller L., 2011). К ним относятся курение, хронические травмы механического, химического и термического генеза, генетическая предрасположенность. В то же время выявлена определенная связь развития лейкоплакии с наличием локальной хронической кандидозной инфекции (Field E.A., Martin M.V., 1989; Bagan J., Scully C., 2010). Гистологически для лейкоплакии характерно наличие очагов гиперкератоза с явлениями хронического воспаления в участках слизистой, в норме не подвергающихся ороговению. Общепризнанна принадлежность лейкоплакии к предракам, как атрофически-дегенеративным изменениям тканей слизистой оболочки полости рта (Amagasa T., Yamashiro M., Uzawa N., 2011).

Критерием оценки состояния явились данные по изучению ОКТ-изображений слизистой оболочки полости рта в норме (Гладкова Н.Д., Фомина Ю.В., 2003). При изучении ОКТ-изображений неизменной слизистой оболочки щеки и боковой поверхности языка наблюдалась слоистая структура с двумя горизонтально ориентированными слоями; граница между слоями ровная и непрерывная. В нижнем слое были видны области низкой яркости, которые соответствуют железам и их выводным протокам.

Главным прогностическим признаком изображений слизистой оболочки является слоистая структура,

соответствующая различным гистологическим зонам (рис. 1).

При исследовании веррукозной формы лейкоплакии клинически наблюдали появление плотных, бугристых образований серовато-белого цвета, возвышающихся на 2–3 мм над окружающей слизистой оболочкой, без инфильтрата в основании.

По данным ранее проведенных исследований с использованием ОКТ, выявлено (Фомина Ю.В., 2003; Островский А.Д., 2008), что ОКТ-изображение бляшечной формы веррукозной лейкоплакии, локализованной на неороговевающем в норме эпителии характеризуется следующими признаками: изображение слоистое (визуализируются три горизонтально ориентированных слоя — между обычными для ОКТ двумя слоями образуется неоднородный слабо рассеивающий (темный) слой, соответствующий зоне взаимопроникающих удлиненных акантотических эпителиальных выростов и папилломатозных стромальных сосочков с находящимися в них расширенными капиллярами); граница между слоями нерезкая, извилистая, местами прерывистая; верхняя граница изображения неровная за счет веррукозных выростов; верхний слой неоднородный; высота увеличена по сравнению с нормой; яркость высокая, особенно у поверхности; нижний слой неоднородный, умеренной яркости; визуализируются линейные структуры низкой яркости с контрастными границами, что соответствует накоплению в строме межтканевой жидкости (рис. 2).

Гистотомографическое сопоставление при бляшечной форме веррукозной лейкоплакии: верхняя граница изображения неровная за счет мощных веррукозных выростов, линейные очаги затемнения соответствуют наличию акантоза и клеточной инфильтрации (рис. 3).

При эрозивной форме веррукозной лейкоплакии клинически наблюдали очаг резко ограниченный от здоровых тканей, часто полигональной формы, размер варьировал от 0,2×1,0 до 1,5×2,0 см. Поверхность очага покрыта тонкими плотно сидящими чешуйками серовато-белого цвета с эрозией на поверхности.

Оптические признаки эрозивной формы в лейкоплакии: контраст между слоями значительно снижен или потерян; глубина информативного изображения не более 1 мм (рис. 4).

К значительному усилению рассеивающих свойств ткани и потере структурности оптических образов приводит увеличение плотности клеточных компонентов, нарастающая в процессе канцерогенеза потеря клеточной и тканевой дифференцировки. Подобные ОКТ-признаки могут наблюдаться при начальной малигнизации эрозивной формы веррукозной лейкоплакии

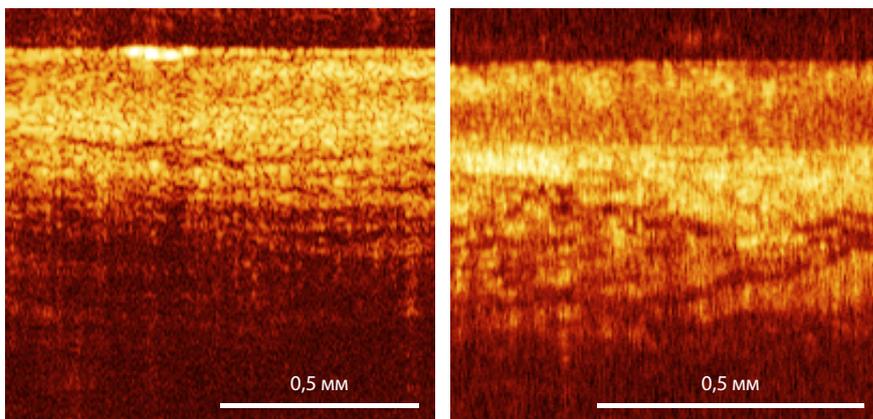


Рис. 1. ОКТ-изображение слизистой оболочки в норме: слизистая оболочка щеки (слева) и слизистая оболочка боковой поверхности языка

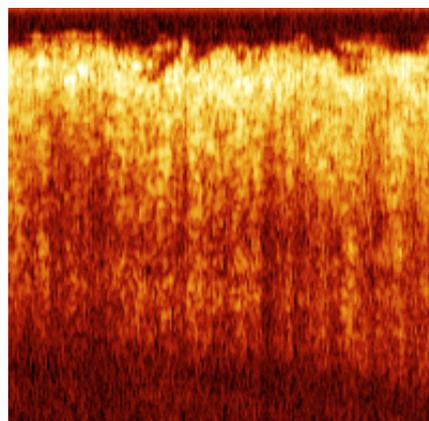


Рис. 2. ОКТ-изображение веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки нижней боковой поверхности языка

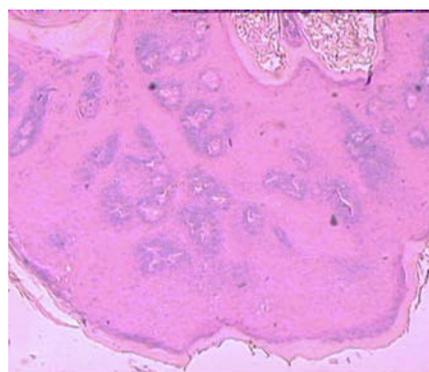


Рис. 3. Гистологическая картина веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки щеки

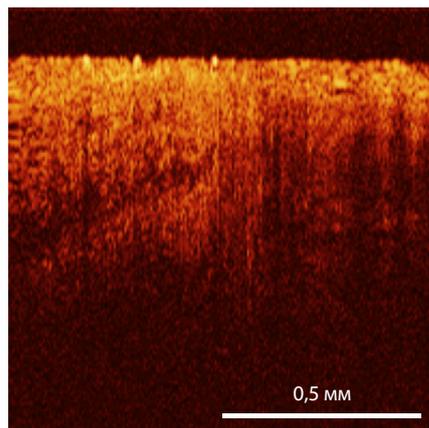


Рис. 4. ОКТ-изображение эрозивной формы лейкоплакии на слизистой оболочке нижней губы

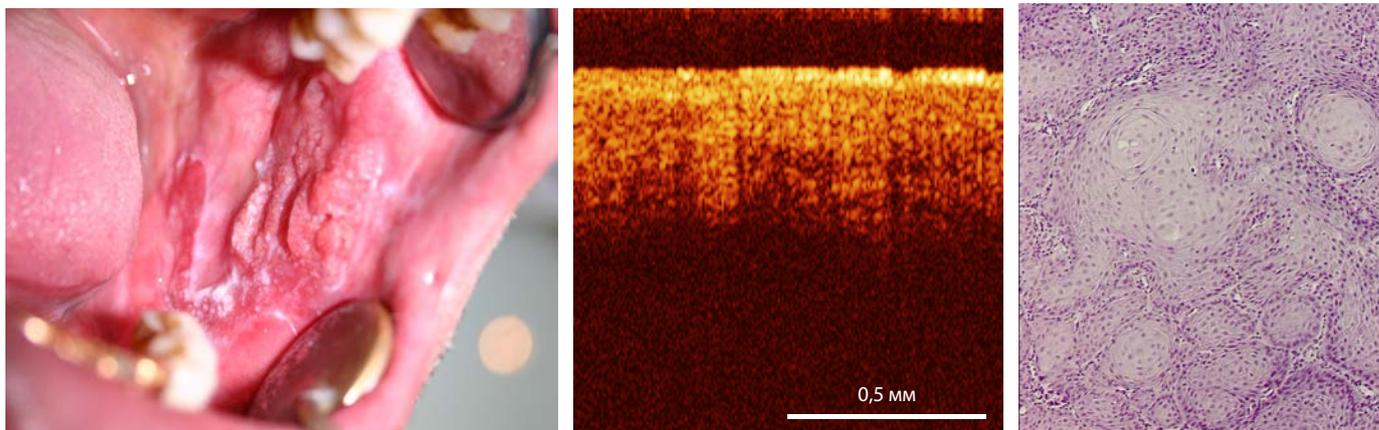


Рис. 5. Клиническая картина эрозивной формы лейкоплакии с малигнизацией (слева), ОКТ-изображение, гистологическая картина (справа)

(Гладкова Н.Д., Фомина Ю.В., 2003; Рабинович О.Ф., Островский А.Д., 2008).

В связи с изложенным, целью данного исследования явилось неинвазивное изучение состояния клеточных структур после комплексной терапии тяжелых форм лейкоплакии.

Под нашим наблюдением находилось 24 пациента с различными формами лейкоплакии, из них 19 пациентов с веррукозной формой и 5 пациентов с эрозивной формой лейкоплакии.

Алгоритм лечения включал в себя терапевтическую подготовку пораженных тканей к хирургическому воздействию, хирургические манипуляции и последующую противорецидивную терапию. Терапевтическая подготовка включала в себя:

- санацию полости рта;
- витамин Е назначали как препарат, нормализующий процесс ороговения и улучшающий метаболизм в пораженных тканях (местно и внутрь);
- комплекс витаминов группы В назначали как общеукрепляющее лечение, учитывая положительное влияние этой группы витаминов на обмен веществ (мильгамма);
- антимикотические препараты общего действия (дифлюкан, флюкостат и др.), а также местные противогрибковые препараты — клотримазол-крем, кандид и 10% бура в глицерине — применяли по показаниям для воздействия на грибы рода *Candida*, которые являются одним из этиологических факторов возникновения данной патологии;
- кератопластические мази — 5% метилурациловую мазь, комбинированную мазь (разработанную в отделении заболеваний слизистой оболочки рта ЦНИИС и ЧЛХ), «Солкосерил» — дентальную адгезивную пасту.

Хирургическое лечение заключалось в полном удалении патологически измененных тканей слизистой оболочки полости рта методом лазерной абляции. В процессе проведения данной процедуры осуществлялся забор биопсийного материала из участка с наиболее выраженными изменениями по данным ОКТ.

У 10 пациентов с наиболее агрессивным течением лейкоплакии (по данным ОКТ) было проведено классическое иссечение в условиях стационара с одномоментным гистологическим исследованием тканевого материала. У двух из этой группы по данным гистологического исследования наблюдалась малигнизация процесса (рис. 5).



Рис. 6. Очаг эрозивной формы лейкоплакии дна полости рта до (вверху) и после проведенного лечения (внизу)



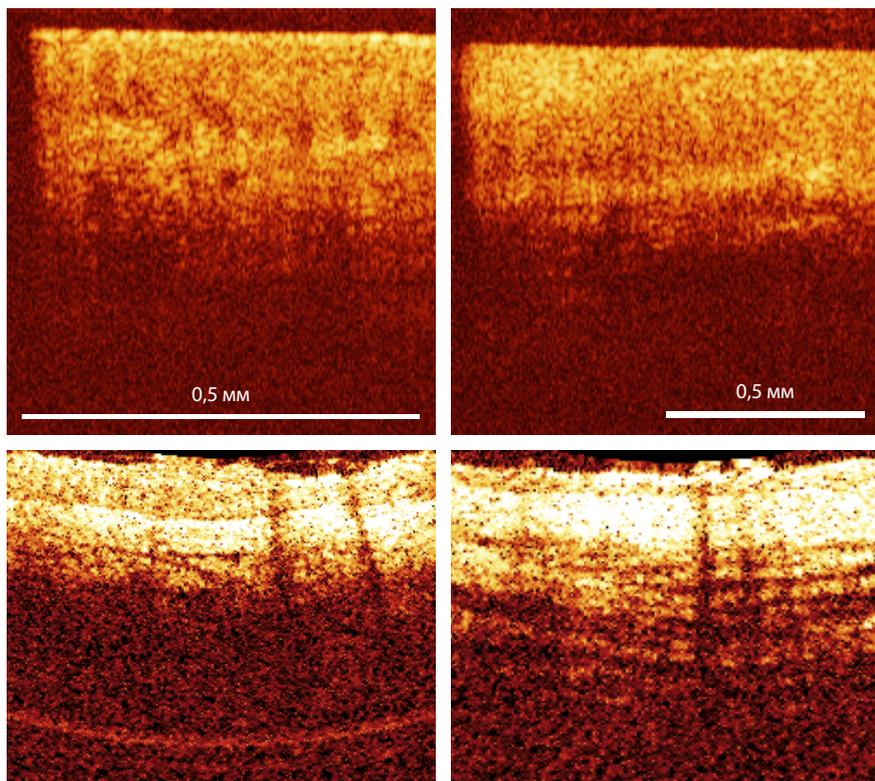


Рис. 7. ОКТ-изображение эрозивной формы лейкоплакии дна полости рта до проведенного лечения (вверху слева), через месяц после проведенного лечения (вверху справа) и в отдаленные сроки через 3 (внизу слева) и 9 месяцев

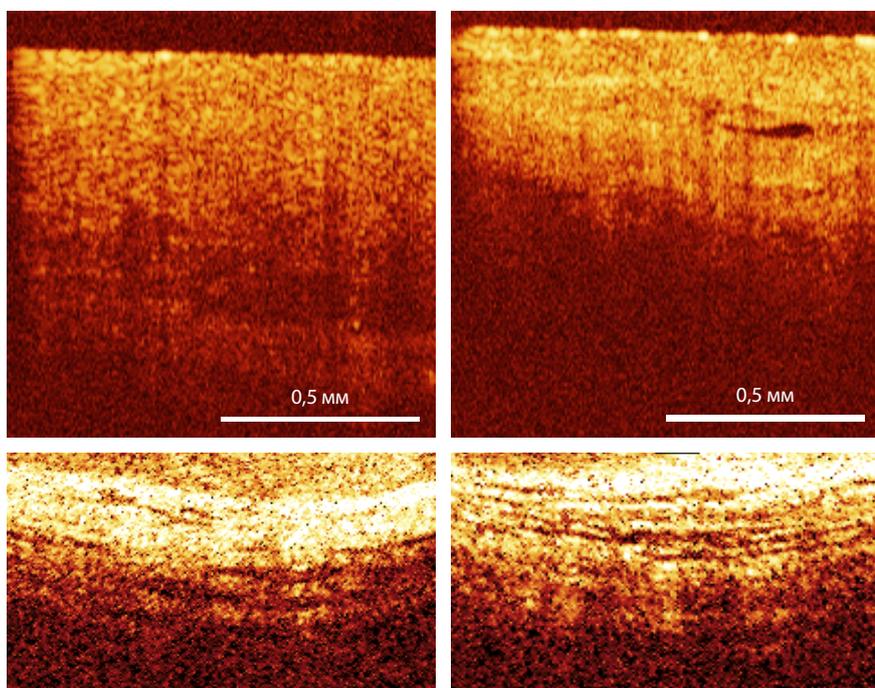


Рис. 9. ОКТ-изображение веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки боковой поверхности языка до лечения (вверху слева), через 1 (вверху справа), 3 (внизу слева) и 9 месяцев



Рис. 8. Очаг веррукозной формы лейкоплакии на слизистой оболочке боковой поверхности языка до проведенного лечения (вверху) и после



Рис. 10. Очаг веррукозной формы лейкоплакии дорсальной поверхности языка до лечения (вверху) и после



После проведенного комплексного лечения очагов веррукозной и эрозивной форм лейкоплакии был проведен ОКТ-мониторинг. У пациентов клинически отмечали полную эпителизацию в течение месяца.

В отдаленные сроки слизистая оболочка в данных участках клинически соответствовала норме (рис. 6, 8, 10).

По данным ОКТ отмечали восстановление слоистой структуры с хорошим контрастом эпителия

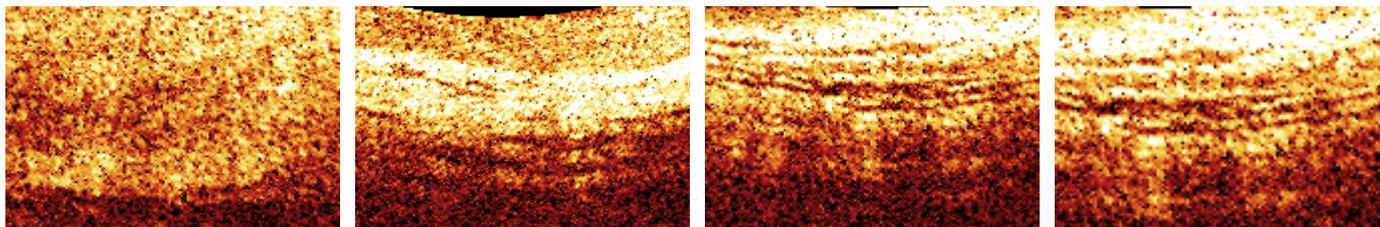


Рис. 11. ОКТ дорсальной поверхности языка (слева направо): до проведенного лечения, через 1 месяц и в отдаленные сроки через 3 и 9 месяцев

и соединительной ткани; дифференцировали 2 горизонтально ориентированных слоя. На ОКТ-изображениях в отдаленные сроки сохраняется слоистая структура, границы между слоями четкие, непрерывные, нижний слой более контрастный, что соответствует оптическим признакам слизистой оболочки в норме (рис. 7, 9, 11).

Всем пациентам была назначена противорецидивующая терапия, которая заключалась в следующем:

- динамическое наблюдение после проведенного лечения;
- ежегодная санация полости рта;
- отказ от вредных привычек (курение и алкоголь);
- курс поливитаминов;
- ротовые ванночки оливковым маслом.

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно показали, что метод ОКТ способен визуализировать морфологические структуры слизистой оболочки полости рта на уровне слоев и внутритканевых элементов в норме и при патологии. Результаты теста позволяют сделать вывод о том, что ОКТ является высокоинформативным диагностическим методом в распознавании неоплазии полости рта. Возможности ОКТ визуализировать структуру слизистой оболочки полости рта на уровне слоев и внутритканевых элементов могут быть использованы в целях дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных состояний, а также мониторинга пациентов в отдаленные сроки после проведенного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Островский А.Д.

Новые возможности в диагностике лейкоплакии слизистой оболочки рта. — *Стоматология*. — 2007; 2.

2. Гладкова Н.Д. (ред.) Руководство по оптической когерентной томографии. — М.: Физматлит, 2007.

3. Машкиллейсон А.Л. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. — В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. — М., 1984. — С. 323—348.

4. Charoenbanpachon S., Krasieva T., Ebihara A., Osann K. Acceleration of ALA induced PpIX fluorescence development in the oral mucosa. — *Lasers in Medicine and Surgery*. — 2003; 3 (32): 185—8.

5. Фомина Ю.В., Урутина М.Н., Леонтьев В.К. и др. Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта. Сообщение 1. Нормальная слизистая оболочка. — *Стоматология*. — 2004; 3: 15—21.