

О.Ф. Рабинович,  
д.м.н., зав. отделением заболеваний  
слизистой оболочки рта

И.М. Рабинович,  
д.м.н., профессор, зав. отделом  
терапевтической стоматологии

А.А. Тогонидзе,  
к.м.н., отделение заболеваний слизистой  
оболочки рта

А.А. Безруков,  
аспирант отделения хирургической  
стоматологии

Л.П. Агапитова,  
ординатор отделения заболеваний  
слизистой оболочки рта

ЦНИИСиЧЛХ

## Применение противовирусной терапии в комплексном лечении пациентов с веррукозной формой лейкоплакии

**Резюме.** Статья посвящена результатам комплексного лечения веррукозной формы лейкоплакии с применением препарата Аллокин-Альфа. Эффективность предложенного метода лечения была оценена на основании анализа клинического течения заболеваний, данных микробиологического исследования, оптической когерентной томографии и иммуногистохимического метода.

**Ключевые слова:** веррукозная лейкоплакия, Аллокин-Альфа, ВПЧ-16, оптическая когерентная томография, ПЦР, комплексное лечение, слизистая оболочка рта

**Summary.** This article concentrates on the results of comprehensive treatment of verruciform leukokeratosis with the use of Allokin-Alfa medication. The effectiveness of the suggested treatment mode was evaluated based on the analysis of the clinical course of diseases, data of the microbiological study, optical coherence tomography and immunohistochemical method.

**Key words:** verruciform leukokeratosis, Allokin-Alfa, HPV-16, optical coherence tomography, PCR, comprehensive treatment, tunica mucosa of mouth

Лейкоплакия относится к одной из разновидностей кератозов, характеризующихся хроническим течением и поражающих слизистую оболочку рта и красную кайму губ. Факторы, приводящие к развитию лейкоплакии, полиэтиологичны [1]. Возникновение очага гиперкератоза могут спровоцировать курение, хронические травмы механического, химического и термического генеза, а также генетическая предрасположенность [7, 10]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между возникновением лейкоплакии слизистой оболочки рта (СОР) и вирусом папилломы человека (ВПЧ) [9, 11].

Одной из форм клинического проявления лейкоплакии является веррукозная, которая характеризуется выраженными участками гиперкератоза, возвышающимися над окружающей тканью и имеющими молочно-белый цвет. По клиническим признакам различают бляшечную и бородавчатую разновидность формы веррукозной лейкоплакии.

При бляшечной форме очаги поражения имеют вид возвышающихся над уровнем окружающих тканей молочно-белых бляшек полигональной формы с шероховатой поверхностью (рис. 1). Бородавчатая форма проявляется в виде плотных бугристых образований сероватого цвета, возвышающихся над уровнем слизистой оболочки (рис. 2). При данной форме лейкоплакии очаги гиперкератоза чаще локализуются в местах,

подвергающихся травмированию разрушенными зубами или протезами (слизистая оболочка щек, боковая поверхность языка) [4, 8]. Также выделяют эрозивную стадию веррукозной лейкоплакии, нередко осложненную кандидозной инфекцией полости рта (рис. 3).

Появление уплотнения в основании очага поражения, вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов и обширность процесса ороговения могут свидетельствовать о возможном озлокачествлении процесса [1, 2]. Учитывая возможный риск трансформации очага поражения при веррукозной лейкоплакии в плоскоклеточный рак, обязательным условием являются методы как инвазивной, так и неинвазивной диагностики состояния пораженной ткани слизистой оболочки рта [2].

К инвазивным методам диагностики относят биопсию тканевого материала с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ), к неинвазивным — полимеразную цепную реакцию и оптическую когерентную томографию [6].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод лабораторной диагностики, который позволяет выявить ДНК конкретного микроорганизма, в том числе и вируса папилломы человека.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — получение изображений с разрешающей способностью, приближающейся к клеточному уровню 10–15 мкм, что

предполагает изучение объекта на уровне архитектуры тканей [2]. Данные ОКТ-исследования являются достоверным критерием оценки состояния СОР пациентов с различными формами лейкоплакии до, во время и после лечения.

В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось изучение эффективности лечения веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки рта с применением противовирусного препарата Аллокин-Альфа.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 34 до 72 лет с веррукозной формой лейкоплакии. Сроки наблюдения 3–6–12 месяцев.

С целью определения структуры слизистой оболочки эпителиального комплекса до начала лечения было проведено ОКТ-исследование.

Для выявления самых ранних признаков диспластических изменений в клетках эпителия были применены гистологический и ИГХ методы исследования биоптатов, взятых с элементов поражения, и ПЦР-диагностика. Это дало возможность проследить связь развития лейкоплакии с наличием в исследуемых тканях ДНК вируса папилломы человека ВПЧ-16 и белков, ассоциированных с ВПЧ, — P16<sup>Ink4A</sup> [4].

Всем пациентам было проведено иссечение очага гиперкератоза с использованием радиоскальпеля Ellman DENTO-SURG 90 F.F.P. в пределах здоровых тканей, комбинированно с обычным скальпелем в режиме «разрез — коагуляция» на 6-м уровне мощности с одномоментным гистологическим исследованием тканевого материала. Если очаг лейкоплакии был расположен на языке или губах, то иссечение производилось до мышечного слоя, так как вся слизистая оболочка в очаге лейкоплакии должна быть иссечена до базальной мембраны включительно [3]. В процессе проведения данной операции осуществлялся забор биоптата с участка, с наиболее выраженными изменениями слизистой оболочки по данным ОКТ.

Предварительно (до формирования групп) всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное исследование, включающее и проведение ПЦР-диагностики очагов поражения.

На основании выявления ДНК вирусов нами были сформированы 2 группы:

- контрольная (11 пациентов), где по ПЦР-диагностике не было выявлено ДНК вирусов; проводилась традиционная комплексная терапия — санация полости рта (при необходимости), хирургическое иссечение и последующая комплексная противорецидивная терапия;
- основная (19 пациентов) — с выявлением ДНК вирусов по ПЦР-диагностике; дополнительно также было проведено хирургическое иссечение

с последующей комплексной терапией, включающей в себя назначение противовирусного препарата Аллокин-Альфа.

ОКТ-исследование было проведено всем 30 пациентам.



Рис. 1. Бляшечная форма лейкоплакии полости рта



Рис. 2. Бородавчатая форма веррукозной лейкоплакии нижней поверхности языка и дна полости рта



Рис. 3. Эрозивная форма веррукозной лейкоплакии дна полости рта

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ОКТ-исследования при веррукозной форме лейкоплакии выявлено изменение структуры: слабо дифференцируются два горизонтально ориентированных слоя; верхний слой утолщен, неоднородный, с высокой интенсивностью сигнала; граница между слоями нерезкая, извитая, соответствующая слою базальных клеток эпителия; нижний слой неоднородный, с умеренной интенсивностью сигнала, соответствует соединительнотканной строме.

При анализе результатов ПЦР-диагностики, полученных у 30 пациентов с веррукозной лейкоплакией, вирусносительство было выявлено у 19 пациентов, что составляет 63% от общего количества пациентов, из них у 4 были выявлены ДНК вируса Эпштейна – Барр, у 6 – вирус Herpes Simplex I и II типа. ВПЧ по результатам ПЦР-диагностики был выявлен у 19 пациентов.

По данным гистологического исследования выявлена картина, характерная для веррукозной формы лейкоплакии (рис. 4, 5). По данным ИГХ-исследования выявлено наличие маркеров к ВПЧ и P16<sup>Ink4A</sup>. Интересен факт выявления антигенов (по ИГХ) вирусов как у пациентов контрольной, так и основной групп, в частности положительная реакция на наличие вируса папилломы человека у 7 (64%) из 11 пациентов контрольной группы, в основной группе – у всех 19 пациентов.

Полученные данные обуславливают необходимость проведения тканевой ПЦР-диагностики на выявление ДНК вирусов в пораженных тканях.

Проведенные исследования дали возможность обосновать схему лечения: всем пациентам с веррукозной формой лейкоплакии проводилась санация рта, включающая в себя удаление мягкого и пигментированного зубного налета, снятие зубных отложений, сошлифовывание острых краев зубов, замену амальгамовых и старых пломб, не соответствующих функциональным требованиям, лечение кариеса, удаление зубов, не подлежащих восстановлению. При необходимости было рекомендовано рациональное протезирование с использованием однородных металлов, при наличии частичных или полных съемных протезов – изготовление базиса из бесцветной пластмассы. Пациентам была рекомендована щадящая диета, а именно исключение острой, горячей, пряной, травмирующей пищи, исключение курения.

Назначалась витаминотерапия: витамин Е для нормализации ороговения по 200 МЕ 2 раза в день 21 день; витамин С по 1,0 г в сутки в течение 1 месяца; комплекс витаминов группы В «Мильгамма» 10 раз внутримышечно через день. Местно: антисептические полоскания (Vivax, Listerine, Mexidol-dent), аппликации масляными растворами (Витаон, Каратолин, Тыквеол, масло шиповника). Применялись препараты местного действия: кератопластические препараты – 5% метилурациловая мазь.

Назначение противовирусного препарата Аллокин-Альфа в основной группе пациентов обосновывалось определением антигенов папилломавируса человека высокого риска ВПЧ-16 по результатам ПЦР-диагностики и иммуногистохимического исследования.

Аллокин-Альфа – это противовирусный препарат нового поколения, представляющий собой избирательный стимулятор активности факторов естественного иммунитета, активен в отношении вирусов гриппа, гепатита С и В, первого и второго типа вируса герпеса, а также вируса папилломы человека (в частности, в отношении онкогенных штаммов папилломавируса человека). Основным действующим компонентом препарата является аллоферон. Аллокин-Альфа вводили подкожно дозой 1 мг в разведении с 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Курс составлял 6 инъекций через день.

Из 11 пациентов контрольной группы с веррукозной лейкоплакией только у 3 пациентов не наблюдалось рецидива в месте удаленного очага гиперкератоза. У 8 пациентов через 1–3 месяца после окончания местной и общей терапии отмечалось повторное появление очагов лейкоплакии на месте ранее проведенного иссечения.

У всех 19 пациентов основной группы после проведения курса Аллокина-Альфа наблюдалось уменьшение площади распространения гиперкератоза на участках, иссечение которых не проводилось. В местах проведенного хирургического вмешательства рецидива процесса не наблюдалось.

У всех пациентов до и после лечения был проведен ОКТ-мониторинг (рис. 6, 7). Полученные данные свидетельствуют о постепенном восстановлении слоистой структуры с четким контрастом эпителия и соединительной ткани в отдаленные сроки у пациентов основной группы.

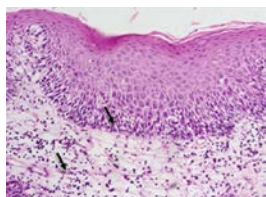


Рис. 4. Гистологическая картина при плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии II степени (гематоксилин-эозин, ув. 200)

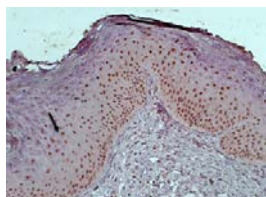


Рис. 5. Положительная ИГХ-реакция при лейкоплакии без атипичии СОР с антителами к белку P16<sup>Ink4A</sup> в ядрах эпителиальных клеток (ДАБ-гематоксилин Майера, ув. 200)

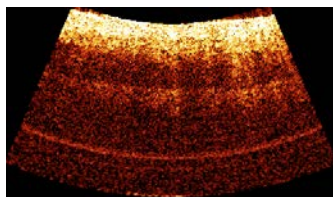


Рис. 6. ОКТ-исследование при веррукозной форме лейкоплакии

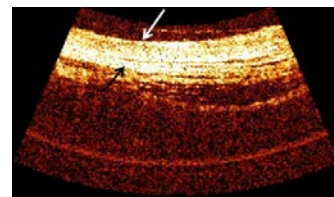


Рис. 7. ОКТ-исследование после лечения: слизистая оболочка без патологических изменений

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования убедительно показали, что применение препарата Аллокин-Альфа при лечении пациентов с веррукозной лейкоплакией является патогенетически обоснованным, способствует снижению риска рецидива после проведенного комплексного лечения.

Включение противовирусного препарата Аллокин-Альфа в комплексную схему лечения пациентов с веррукозной формой лейкоплакии является патогенетически обоснованным, позволяет значительно повысить эффективность лечения, а также снизить риск возможной трансформации в плоскоклеточный рак и рецидива в будущем. Применение данного препарата в комплексном лечении пациентов с веррукозной лейкоплакией можно рекомендовать к внедрению в практическое здравоохранение.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Островский А.Д., Тогоидзе А.А. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии. — *Стоматология*. — 2012; 4: 20—1.
2. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Островский А.Д., Тогоидзе А.А. Оценка эффективности комплексного лечения тяжелых форм лейкоплакии слизистой оболочки рта. — *Клиническая стоматология*. — 2014; 2: 10—4.
3. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Семкин В.А., Абрамова Е.С., Умарова К.В., Агапитова Л.П., Безруков А.А. Оценка эффективности комплексного лечения пациентов с веррукозной формой лейкоплакии слизистой оболочки рта. — *Клиническая стоматология*. — 2016; 1: 32—5.
4. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Тогоидзе А.А. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта. — *Стоматология*. — 2014; 5: 19—22.
5. Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Ивина А.А., Рабинович И.М., Тогоидзе А.А. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта. — *Архив патологии*. — 2014; 1: 32—6.
6. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Островский А.Д. Новые возможности диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. — *Стоматология*. — 2007; спец: 37—40.
7. Cao J., Liu H.W., Jin J.Q. The effect of oral candida to development of oral leukoplakia into cancer. — *Chinese journal of preventive medicine*. — 2007; 41: 90—3.
8. Bagan J. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. — *Oral diseases*. — 2010; 16 (4): 328—32.
9. Varnai A. D. et al. The prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. — *J Oral Pathology & Medicine*. — 2009; 38 (2): 181—7.
10. Lipperheide V. et al. Candida biotypes in patients with oral leukoplakia and lichen planus. — *Mycopathologia*. — 1996; 134. (2): 75—82.
11. Ostwald C. et al. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. — *Medical microbiology and immunology*. — 2003; 192 (3): 145—8.