

Тактика ведения пациентов с лейкокератозами слизистой оболочки рта

В.Д. Шишкин¹✉, Ю.А. Македонова^{1,2}, М.В. Кабытова¹, Л.А. Девятченко¹, А.И. Бондарчук¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Лейкоплакия является наиболее часто встречающимся предраковым поражением слизистой оболочки ротовой полости. Распространенность данного заболевания неуклонно растет в последние несколько лет. Кроме того, рекомендуется проводить различие между этим состоянием и другими возможными поражениями, имеющими сходную клиническую картину. Столь стремительный рост заболеваемости связан с набирающей популярность вредными привычками. Нами было проведено скрининговое обследование пациентов методом аутологичного флуоресцентного исследования слизистой оболочки полости рта. Исходя из результатов обследования, пациентам составляли план лечения с учетом рисков злокачественной трансформации. Все пациенты были под динамическим наблюдением. Исходя из результатов исследования, пациенты, имеющие в анамнезе лейкокератоз, должны регулярно посещать врача-стоматолога.

Ключевые слова: лейкоплакия, хроническая травма, злокачественная трансформация, аутофлуоресценция, биопсия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Management tactics for patients with leukokeratosis of the oral mucosa

V.D. Shishkin¹✉, Yu.A. Makedonova^{1,2}, M.V. Kabytova¹, L.A. Devyatchenko¹, A.I. Bondarchuk¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Leukoplakia is the most common precancerous lesion of the oral mucosa. The prevalence of this disease has been steadily increasing in the last few years. In addition, it is recommended to distinguish between this condition and other possible lesions with a similar clinical picture. Such a rapid increase in morbidity is associated with bad habits that are gaining popularity. We conducted a screening examination of patients by autologous fluorescence examination of the oral mucosa. Based on the results of the examination, a treatment plan was drawn up for patients, taking into account the risks of malignant transformation. All patients were under dynamic supervision. Based on the results of the study, patients with a history of leukokeratosis should regularly visit a dentist.

Keywords: leukoplakia, chronic trauma, malignant transformation, autofluorescence, biopsy

Лейкокератоз полости рта (ОЛК) – это состояние, когда на слизистой оболочке полости рта возникают различной формы белесоватые пятна, несколько выступающие на слизистой оболочке щеки, языка и мягкого неба, в результате длительной физической или химической стимуляции. Белые бляшки лейкокератоза полости рта имеют нечеткие границы, и эластичность слизистой оболочки при пальпации остается не сниженной. При клиническом обследовании можно определить различные раздражающие факторы. После устранения этих факторов проявление заболевания может значительно ослабнуть или полностью исчезнуть.

При хронической травматизации слизистой происходит два явления – гиперкератоз и паракератоз. Оба этих процесса являются иницирующими факторами развития лейкоплакии.

Лейкоплакия полости рта в основном встречается среди населения в возрасте от 30 до 70 лет, пре-

имущественно у мужчин (4,3 % по сравнению с 1,9 % женщин). Из всех обратившихся к врачу с этим заболеванием у 5,6 % выявляют предраковые состояния, а у 4,9 % – ранний рак [1, 2].

Лейкоплакия полости рта проявляется распространенными или локальными очагами поражения, представляющими собой сероватые или белые бляшки самой различной локализации.

Некоторые формы заболевания, например, волосатая лейкоплакия (EBV-позитивное белое поражение языка, EBVposWLT), проявляются исключительно у людей с иммунодефицитными состояниями при таких заболеваниях, как ВИЧ-инфекция, СПИД, случаи которых за последние несколько лет значительно увеличились.

Лейкоплакия имеет множество триггеров развития, которые можно разделить на 3 категории: инфекционные, пищевые и токсические [3].

Алкоголь в настоящее время не считается причинным фактором лейкоплакии. Лейкоплакия может встречаться у пациентов с дефицитом железа или хроническими инфекциями, вызванными *Candida albicans* или вирусами папилломы.

Чаще всего лейкоплакия проявляется у людей, употребляющих табачные изделия, примерно в 68 % случаев. Чаще всего в данном случае очаги локализируются в основном в области дна полости рта [4].

Возникновение фиброзных изменений подслизистой оболочки полости рта может быть связано с опытом жевания ореха бетель. Это проявляется в виде появления мраморообразных изменений на слизистой оболочке полости рта, уменьшения ее эластичности при пальпации, возможного поражения фиброзного канатика, а также появления болей и дискомфорта при контакте с острой и раздражающей пищей. В более поздних стадиях у пациентов наблюдается ограничение открывания рта, затруднение глотания.

Кроме того, OLK также необходимо дифференцировать с другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта, такими как пятна и родинки белого цвета, пятна на слизистой оболочке при сифилисе и другими схожими состояниями.

При проведении дифференциальной диагностики врачам необходимо учесть различные клинические признаки и характеристики поражений полости рта. Например, красный плоский лишай в полости рта может проявляться в виде неправильных сетчатых или кольцеобразных белых линий на слизистой оболочке полости рта. Такие линии содержат маленькие белые папулы и могут сопровождаться гиперемией или эрозией. Кроме того, при поражении задней поверхности языка красный плоский лишай проявляется в виде белых пятен или бляшек.

Однако при наличии OLK идентификация данных признаков может быть затруднена [5]. Для точной диагностики поражений рекомендуется применять гистопатологическое исследование. Данный вид исследования позволяет определить структуру поражения, проникновение в окружающие ткани и другие клинические признаки, которые помогут врачам оценить состояние болезни OLK [6, 7]. Также для диагностики лейкоплакии сегодня применяется метод аутологичного флуоресцентного исследования. Следует помнить, что лейкоплакия имеет высокие риски озлокачествления. В связи с этим у пациентов с лейкоплакией появляется необходимость искать потенциальные неинвазивные биомаркеры для выявления злокачественной трансформации. Это связано с тем, что такие биомаркеры играют важную роль в разработке индивидуальных стратегий ведения пациентов с лейкоплакией, особенно у лиц, находящихся в группе высокого риска и имеющих поражения в полости рта [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести первичный скрининг лейкокератозов среди населения с последующим динамическим наблюдением после проведенного лечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено комплексное обследование 184 пациентов с OLK, из них 53 мужчины и 131 женщина. Большее число женщин связано с тем, что они чаще посещают врача-стоматолога и более тщательно следят за здоровьем полости рта. Средний возраст составил ($57,6 \pm 2,3$) года. Для клинической диагностики лейкоплакии применялся метод аутологичного флуоресцентного исследования слизистой оболочки полости рта. Этот метод основан на сравнении пораженной и нормальной тканей для создания спектральных паттернов источника света с одинаковой длиной волны, чтобы определить изменения клеток ткани. Аутологичное флуоресцентное исследование может быть использовано для нескольких целей, включая первоначальный скрининг рака, подтверждение места биопсии и определение диапазона поражений высокого риска. Этот метод также позволяет проводить неинвазивный динамический мониторинг состояния лейкоплакии. Внедрение этой новой системы клинической диагностики и лечения лейкоплакии может привести к более точному и раннему выявлению заболевания, а также выбору оптимального метода лечения для пациентов. Это важный шаг в повышении эффективности и результативности борьбы с лейкокератозами.

Применение аутологичного флуоресцентного исследования – один из традиционных методов скрининга для клинической диагностики и лечения лейкоплакии. В первую очередь это связано с его преимуществом в виде неинвазивности.

Ввиду сложного патогенеза и риска злокачественной трансформации лейкоплакии существует следующая схема диагностики и лечения. При белом налете слизистой оболочки полости рта, который не исчезает в течение 2–4 недель после устранения причины, для постановки диагноза рекомендуется провести аутологичное флуоресцентное исследование. Для уточнения диагноза необходимо провести биопсию.

Пациентов с OLK, которая не сопровождается аномальной гиперплазией эпителия, ведут через динамическое наблюдение. Пациентам с аномальной гиперплазией рекомендуется фотодинамическая терапия при отсутствии противопоказаний к ней.

Метод фотодинамической терапии представляет собой использование света определенной длины волны для облучения пораженных участков, которые были предварительно обработаны фотосенсибилизатором. Это приводит к запуску серии химических и биологических реакций, которые наносят необратимые повреждения и могут привести к гибели

аномально пролиферирующих клеток, что приводит к разрушению пораженной ткани. Для фотодинамической терапии ОЛК не требуется введение фотосенсибилизаторов через вену. В практике обычно используется 5-аминокетовалериановая кислота в качестве фотосенсибилизатора. Чтобы обогатить область активной клеточной пролиферации фотосенсибилизатором, можно нанести его влажным способом или внести местную инъекцию. При всех видах ОЛК допустимо использование фотодинамической терапии. Лечебный эффект будет более заметен при наличии гетерогенной ОЛК с гиперплазией эпителия, которая может быть умеренной или тяжелой, а также при высокой экспрессии Ki-67 в пораженных тканях.

Однако при назначении данного вида терапии следует учитывать следующие противопоказания к проведению: наличие порфирии, нарушений свертывающей системы крови, беременность, тяжелые системные заболевания в анамнезе пациента (например, неконтролируемая гипертония, болезни сердца, диабет, серьезные повреждения печени и почек или злокачественные опухоли), а также все пациенты, у которых в анамнезе имеется аллергия на свет, порфирин или анестетики. В сравнении с обычными способами лечения ОЛК, фотодинамическая терапия обладает несколькими преимуществами. Она менее травматична, требует меньше времени, имеет низкую токсичность, обладает хорошей селективностью, позволяет повторять лечение и обеспечивает сохранность функциональности области лечения.

Пациентам, у которых по результатам биопсии подтверждено, что это инфильтрирующий рак, для лечения рекомендуется хирургические методы лечения.

Кроме того, все пациенты с ОЛК нуждаются в регулярном наблюдении каждые 1–3 месяца, чтобы своевременно быть в курсе изменений в их состоянии. Интервал в 2–4 недели для наблюдения за возможной регрессией или исчезновением белого новообразования после устранения возможных причинных факторов является оптимальным периодом перед взятием биопсии. Взятие биопсии при гомогенной лейкоплакии и особенно при неоднородной лейкоплакии должно быть стандартным правилом.

Приведенная выше схема диагностики и лечения рекомендуется для врачей-стоматологов, занимающихся клинической диагностикой и лечением ОЛК.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ОЛК были разделены на две категории в зависимости от наличия или отсутствия аутофлуоресценции: группа с потерей аутофлуоресценции (LAF, $n = 124$) и группа с сохранением аутофлуоресценции (RAF, $n = 60$), с учетом результатов AFI. Интересно отметить, что разница в частоте зло-

качественной трансформации (MTR) между группой LAF (14,52 %) и общей MTR (10,33 %) была незначительной, в то время как MTR в группе RAF (1,67 %) значительно ниже общей MTR. Результаты регрессионного анализа Каплана – Мейера и Кокса показали, что группа LAF не может прямо различать поражения с высоким риском, в то время как группа RAF значительно отличается в поражениях с низким риском. Следует отметить, что анализ ROC-кривой в зависимости от времени показал 100%-ю чувствительность и отрицательную прогностическую ценность (NPV) AFI для прогнозирования злокачественной трансформации на протяжении 2-летнего и 5-летнего наблюдения соответственно. Кроме того, анализ калибровочной кривой и кривой принятия решения подтвердил высокую прогностическую ценность и клиническую значимость результатов.

Так, для стратификации риска злокачественной трансформации ОЛК использовался метод оценки AFI с применением VELscore. Требуется провести дополнительное исследование, чтобы определить, является ли консервативное лечение подходящим для пациентов с ОЛК с использованием RAF-визуализации из-за низкой частоты и риска злокачественной трансформации, а также высокой специфичности и NPV.

Также было проведено исследование слюны. Проанализированы следующие биомаркеры слюны: интерлейкин-1-альфа, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин 6-8, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), медь, цинк и лактатдегидрогеназа. IL-6 и TNF- α демонстрировали статистически значимые отклонения при сравнении HC с OL и OL с OC. Всего проанализировано 13 сывороточных биомаркеров, включая IL-6, TNF- α , С-реактивный белок, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, альбумин, белок, β 2-микроглобулин, фукозу, связанную с липидами сиаловую кислоту (LSA) и общую сиаловую кислоту (TSA). LSA и TSA показали статистически значимые отклонения при сравнении HC с OL и OL с OC.

Исследование данных биомаркеров говорит о том, что IL-6 и TNF- α в слюне обладают высокой прогностической ценностью в отношении ухудшения ОЛК, а уровни концентрации LSA и TSA в сыворотке также потенциально могут служить биомаркерами ухудшения ОЛК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты, имеющие в анамнезе ОЛК, должны регулярно посещать врача-стоматолога для медицинского наблюдения. Это необходимо, поскольку точная прогнозируемость рака ОЛК до сих пор не достигнута. Такое постоянное наблюдение способно сократить частоту возникновения ОЛК и рака и повысить шансы выживания у пациентов, страдающих от данного заболевания.

Методом выбора для раннего обнаружения рака является гистопатологическое исследование. Несомненно, также важная роль отводится клиническому обследованию. При визуальной консультации врач определяет цвет, форму и границы поражения, а также наличие эрозии. Использование медицинской лупы позволяет рассмотреть более тонкую структуру маленьких скрытых поражений и очагов OLK, что может быть полезно при клинической диагностике и принятии решений при постановке диагноза.

Исходя из возможности развития OLK, необходимо принимать меры по его управлению и предотвращению. Эти меры включают в себя поддержание гигиены полости рта, устранение раздражающих факторов, применение лекарственных препаратов, проведение хирургических процедур, физиотерапия и регулярный мониторинг.

Первым шагом для эффективного управления OLK и предотвращения развития является устранение раздражающих факторов. Рекомендуется агитировать пациентов за здоровый образ жизни. Это подразумевает настоятельные рекомендации бросить курить и жевать табак, ограничить употребление алкоголя, а также активно жевать орех бетель. Кроме того, не рекомендуется употреблять острую и раздражающую пищу.

При проведении стоматологической диагностики и лечения у пациентов с OLK также настоятельно рекомендуется провести санацию полости рта, научить пациента самостоятельно поддерживать гигиену полости рта. Данные мероприятия помогут частично замедлить прогрессирование OLK и снизить риск развития рака.

Дополнительно к устранению раздражающих факторов вторым подходом в лечении OLK является медикаментозное лечение. В случае OLK, связанной с кандидозной инфекцией, могут использоваться противогрибковые препараты для лечения.

Для эффективного удаления поражений OLK доступны различные методы лечения, такие как хирургическое и лазерное иссечение, криотерапия и фотодинамическая терапия. Однако, несмотря на проведение операции по удалению первоначального очага поражения, существует вероятность повторного возврата OLK в течение пяти лет. Литературные данные показывают, что эта вероятность составляет 49 % [9, 10]. Это может быть связано с наличием регионарной онкологии в тканях слизистой оболочки полости рта, которая окружает очаги OLK. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и разработки более эффективных методов лечения данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Владислав Денисович Шишкин – студент стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

Юлия Алексеевна Македонова – заведующая кафедрой стоматологии, доктор медицинских наук, профессор, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский универ-

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Македонова Ю.А., Шкарин В.В., Емельянова О.С. и др. Скрининг как этап профилактики развития заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении злокачественных новообразований. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2023;23(4):336–345. doi: 10.33925/1683-3031-2023-689.
2. Shkarin V.V., Poroyskiy S.V., Makedonova Yu.A. et al. Systematization of the routing scheme of patients with diseases of the mucosa of the mouth. *Endodontics Today*. 2023;21(2):136–143. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2023-21-2-136-143.
3. Evren I., Brouns E.R., Wils L.J. et al. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: A long-term follow-up study. *Oral Oncology*. 2020;110:105014. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105014.
4. Gilvetti C., Soneji C., Bisase B., Barrett A.W. Recurrence and malignant transformation rates of high grade oral epithelial dysplasia over a 10 year follow up period and the influence of surgical intervention, size of excision biopsy and marginal clearance in a UK regional maxillofacial surgery unit. *Oral Oncology*. 2021;121:105462. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105462.
5. Jäwert F., Nyman J., Olsson E. et al. Regular clinical follow-up of oral potentially malignant disorders results in improved survival for patients who develop oral cancer. *Oral Oncology*. 2021;121:105469. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105469.
6. Makedonova Yu.A., Aleksandrina E.S., Dyachenko S.V. et al. Analysis of crystallograms of oral fluid in the dynamics of treatment of patients with pathology of the oral mucosa. *Endodontics Today*. 2022;20(1):64–71. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2022-20-1-64-71.
7. Onda T, Hayashi K, Katakura A, Takano M. Oral leukoplakia and oral cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2023;90(2):79–80. doi: 10.3949/ccjm.90a.22044.
8. Sciubba J., Epstein J. Is no biopsy appropriate for oral potentially malignant lesion(s) without loss of autofluorescence using VELscope®? A large prospective diagnostic study. *Oral Oncology*. 2020;102:104474. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104474.
9. Sridharan G., Ramani P., Patankar S. Serum metabolomics in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017; 13(3):556–561. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1233_16.
10. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology*. 2020;102:104550. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104550.

ситет; старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Мария Викторовна Кабытова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mashan.hoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3755-6470>

Лилия Анатольевна Девятченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; liliadeviatla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1785-194X>

Анастасия Ивановна Бондарчук – студентка стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; naukavolgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2160-3779>

Статья поступила в редакцию 05.03.2024; одобрена после рецензирования 17.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladislav D. Shishkin – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

Yulia A. Makedonova – Head of the Department of Dentistry, MD, Professor, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Maria V. Kabytova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mashan.hoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3755-6470>

Lilia A. Devyatchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; liliadeviatla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1785-194X>

Anastasia I. Bondarchuk – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; naukavolgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2160-3779>

The article was submitted 05.03.2024; approved after reviewing 17.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.