

Ю.П. Истомин, Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон

BMP

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН

Ю.П. Истомин, Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

Целью исследования являлась оценка переносимости, безопасности и непосредственных результатов лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон. В исследование включено 40 пациентов (7 мужчин, 33 женщины) с морфологически верифицированной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Средний возраст – 55 ± 14 лет. Суммарное количество пролеченных очагов – 109 (от 1 до 8). Фотолон вводили внутривенно капельно в дозах от 1,7 мг/кг до 2,5 мг/кг. Сеанс облучения (лазер «УПЛ ФДТ», Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм) проводили через 2,5-3 ч после введения препарата: плотность энергии лазерного излучения варьировала от 25 до 100 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,32 Вт/см², продолжительность облучения одного поля, в зависимости от размеров очага лейкоплакии – от 2 до 13,5 мин. Эффективность лечения оценивали через 1-2 мес после ФДТ на основании клинических данных. Полная регрессия патологически измененных очагов зафиксирована в 95% случаев (n=38), частичная – в 5% (n=2). Срок наблюдения варьирует от 1 до 30 мес. Полная эпителизация раневого дефекта получена в течение 3-6 нед после проведенного лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать фотодинамическую терапию пациентам с ограниченной или распространенной лейкоплакией полости рта как простой, хорошо переносимый и эффективный метод лечения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотолон, лейкоплакия, полость рта.

Для цитирования: Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOSENSITIZER PHOTOLON FOR ORAL LEUKOPLAKIA

Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The objective – to assess tolerability, safety and immediate results of treatment of patients with oral leukoplakia using photodynamic therapy (PDT) with a photosensitizer photolon. The study included 40 patients (7 men, 33 women) with morphologically verified leukoplakia of the oral mucosa. The average age – 55 ± 14 years. Number of treated foci – 109 (1 to 8). Photolon was administered intravenously at doses of 1.7-2.5 mg/kg. Photoirradiation («UPL PDT», Belarus, $\lambda = 660 \pm 5$ nm) was performed 2.5-3 h after administration: light exposure dose varied from 25 to 100 J/cm², power density of 0.07 to 0.32 W/cm², the duration of one field photoirradiation – from 2 to 13.5 min and according to its linear dimensions. The effectiveness of treatment was assessed 1-2 months after PDT by clinical data. Complete regression of foci recorded in 95% of cases (n=38), partial – in 5% (n=2). The follow-up period varied from 1 to 30 months. Full-epithelialization of the wound defect occurred within the period of 3-6 weeks after treatment. Photodynamic therapy may be recommended for patients with circumscribed or widespread oral leukoplakia as a simple, well-tolerated and effective option.

Keywords: photodynamic therapy, photolon, oral leukoplakia.

For citations: Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 13–20 (in Russian).

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Лейкоплакия – хроническое поражение слизистых оболочек, характеризующееся ороговением покровного эпителия разной степени выраженности [1].

Основными причинами развития лейкоплакии слизистой оболочки полости рта являются экзогенные раздражители:

- курение, при котором оказывается как химическое, так и термическое воздействие;
- пряности, острые или кислые блюда, чрезмерно горячая пища, спиртные напитки;
- побочное действие лекарственных препаратов;
- постоянное механическое повреждение слизистой оболочки полости рта острым краем зуба, неотшлифованной пломбой, некачественным ортопедическим протезом;
- гальванизм пломб, протезов и иных металлических конструкций в полости рта.

К эндогенным факторам риска можно отнести:

- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- гиповитаминоз (недостаток витамина А);
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (сахарный диабет);
- анемии;
- хронические воспалительные процессы в полости рта;
- нейродистрофические изменения слизистых (при стоматите, гингивите);
- наличие ВИЧ-инфекции;
- наследственная предрасположенность к дискератозам.

Развитие данной патологии характерно для лиц старшего возраста и относится к предраковым заболеваниям с различной степенью потенциальной злокачественности, варьирующей в зависимости от формы заболевания и локализации процесса от 6-7% до 15-20% [2].

Различают следующие клинические формы лейкоплакии [4]:

- плоская;
- веррукозная (бляшечная и бородавчатая);
- эрозивно-язвенная;
- лейкоплакия Таппейнера (никотиновый стоматит);
- мягкая (белый губчатый невус Пашкова).

Плоская лейкоплакия является наиболее распространенной формой заболевания. По данным Н.М. Chen, частота малигнизации плоской формы составляет 1-7% [3]. Для клинического течения данной формы характерно отсутствие объективных ощущений. Отмечается чувство стянутости и жжения слизистых оболочек, при обширных очагах на языке возможно снижение вкусовых ощущений.

Веррукозная форма развивается на фоне плоской лейкоплакии и встречается в двух клинических

формах – бляшечной и бородавчатой. Главным клиническим признаком первой является бляшка перламутрово-белого цвета, возвышающаяся над поверхностью слизистой, имеющая четкие зазубренные границы и шероховатую поверхность, вызывающая у пациентов чувство неудобства, иногда прикусывание. Для бородавчатой формы характерно появление бугристых образований серо-белого цвета. По данным Н.М. Chen, частота малигнизации веррукозной формы составляет 18-47% [3].

Эрозивно-язвенная форма сопровождается возникновением болевых ощущений, особенно при приеме пищи. Эрозии могут быть одиночными и множественными на фоне гиперкератоза. Данная форма наиболее часто малигнизируется.

Лейкоплакия курильщиков Таппейнера характеризуется помутнением слизистой оболочки твердого и мягкого неба, наиболее выраженным по краю десны. На этом фоне в задней части твердого неба появляются мелкие узелки красного цвета с точкой выводного протока малой слюнной железы в центре.

Мягкая лейкоплакия проявляется эпителиальной дисплазией и наследуется аутосомно-доминантным путем. Ее возникновение возможно сразу после рождения с последующим развитием к периоду половой зрелости. Субъективных ощущений не отмечается. Чаще поражается слизистая оболочка щек с развитием диффузного помутнения и возвышением слизистой в виде белой полосы. Очаги поражения мягкие, рыхлые, набухшие, без четких границ. При обширном поражении нарушается речевая функция, затрудняется прием пищи.

Лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта преимущественно консервативное с регрессом патологических очагов при прекращении действия раздражающих факторов. Местное лечение включает санацию полости рта, рациональное и грамотное оказание стоматологической помощи. Рекомендовано назначение поливитаминовых комплексов витаминов А и Е в виде растворов для приема внутрь и аппликационного применения. В случае если у пациента лейкоплакия трансформировалась в веррукозную или эрозивно-язвенную форму, производят хирургическое удаление пораженного участка (иссечение, электро- или криокоагуляцию) с обязательным гистологическим исследованием [1,2,4]. Вместе с тем, высокой остается частота случаев неизлеченности заболевания, что требует поиска новых подходов в лечении, основанных на принципиально иных механизмах воздействия на патологические очаги лейкоплакии.

В последние годы отмечено увеличение интереса к применению лазерных технологий в лечении различных форм лейкоплакии [5]. По данным ряда авторов

[6-8], одним из возможных путей решения данной проблемы является фотодинамическая терапия (ФДТ).

В последние годы отмечен особый интерес к применению данного метода у пациентов с этой патологией. Подавляющее количество исследо-

ваний посвящено использованию 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных в качестве аппликационных лекарственных средств. Результаты основных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1
 Эффективность ФДТ у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта (по данным литературы)

Table 1
 Efficiency of PDT in patients with oral leukoplakia (reported by literature)

Авторы Authors	Клинический диагноз/ пациенты, n Diagnosis/patients, n	Фотосенсибилизатор, мг/кг Photosensitizers, mg/kg	Параметры фотооблучения Characteristics of photoirradiation	Эффективность Efficiency
Sieron A. 2003 [10]	лейкоплакия/n=8 leukoplakia/n=8	5-АЛК 10% раствор 5-ALA 10% solution	λ=635 нм 100 Дж/см ² λ=635 nm 100 J/cm ²	ПР отмечена у 10 из 12 пациентов. CR was in 10 of 12 patients.
Chen H.M. 2004 [11]	веррукозная лейкоплакия/n=5 verrucous leukoplakia/n=5	5-АЛК 20% гель 5-ALA 20% gel	λ=635±5 нм 100 Дж/см ² 3 фракции λ=635±5 nm 100 J/cm ² 3 fractions	У всех пациентов отмечена ПР через 3 мес. В период наблюдения – 3-11 мес локальных рецидивов нет. CR was 3 months later in all patients. At 3–11 months of follow-up there were no local recurrences.
Chen H.M. 2005 [12]	веррукозная гиперплазия/n=8 лейкоплакия/n=8 verrucous hyperplasia/n=8 leukoplakia/n=8	5-АЛК 20% гель 5-ALA 20% gel	λ=635±5 нм 100 Дж/см ² 5 фракций λ=635±5 nm 100 J/cm ² 5 fractions	<u>Веррукозная гиперплазия:</u> у всех пациентов – ПР после 2-5 сеансов; в период наблюдения – 5-14 мес локальных рецидивов нет. <u>Лейкоплакия:</u> 24 очага – 2 сеанса ФДТ – ПР (n=8: через 9 и 11 мес выявлен локальный рецидив), ЧР (n=16). <u>Verrucous hyperplasia:</u> CR after 2–5 sessions in all patients, at 5–14 months of follow-up there were no local recurrences. <u>Leukoplakia:</u> 24 foci – 2 sessions of PDT, CR (n=8: local recurrence was 9 and 11 months later), PR (n=16).
Agha-hosseini F. 2006 [13]	лейкоплакия/ n=13 leukoplakia/n=13	метиленовый синий, 5% раствор methylene blue 5% solution	λ=632 нм 120 Дж/см ² λ=632 nm 120 J/cm ²	Отмечено уменьшение площади патологических очагов на 44,3%. Decrease of pathologic area by 44.3%.
Jerjes W. 2011 [14]	лейкоплакия/ n=128 leukoplakia/n=128	5-АЛК 60 мг/кг фоскан 0,1 мг/кг 5-ALA 60 mg/kg foscan 0,1 mg/kg	λ=630 нм 100 Дж/см ² λ=652 нм 100-200 Дж/см ² λ=630 nm 100 J/cm ² λ=652 nm 100–200 J/cm ²	Частота ПР – 81%, ЧР – 8,2%. Рецидивы выявлены в 11,6% случаев. CR rate – 81%, PR rate – 8.2%. Recurrences were detected in 11.6% of cases.
Jajarm H.H. 2015 [15]	лейкоплакия/ n=25 группа 1 – ФДТ группа 2 – дексаметазон + нистатин leukoplakia/n=25 group 1 – PDT group 2 – dexamethasone + nystatin	толудиновый голубой toluidine blue	λ=630 нм 1,5 Дж/см ² λ=630 nm 1,5 J/cm ²	В опытной группе отмечено уменьшение площади поражения (p<0,005). В период наблюдения в группе ФДТ локальных рецидивов нет. There was decrease of lesion area (p<0.005). Over follow-up duration there were no local recurrences in PDT group.

PDT – photodynamic therapy; CR – complete regression; PR – partial regression

Целью нашего исследования является оценка переносимости, безопасности и непосредственных результатов лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта методом ФДТ с фотолоном.

Материал и методы

ФДТ с фотолоном была проведена 40 пациентам с гистологически верифицированной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Количество пролеченных очагов – 109 (от 1 до 8 у каждого пациента). Количество проведенных сеансов ФДТ – 66 (от 1 до 6). Все пациенты проходили лечение в амбулаторных условиях, предварительно подписав информированное согласие на проведение лечения методом ФДТ. Более подробная информация о пациентах, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Фотолон вводили внутривенно капельно из расчета 1,7-2,5 мг/кг массы тела в затемненном помещении. Раствор для инъекции готовили *ex tempore* из расчета 100 мг фотолон на 100 мл физиологического раствора. Побочных реакций при введении препарата отмечено не было.

С целью оптимизации режимов фотодинамического воздействия использовалась флуоресцентная спектрофотометрия. Этот дополнительный метод обеспечивает коррекцию клинических данных эффективности ФДТ, позволяет отслеживать динамику накопления и фотосенсибилизатора в патологически измененных тканях и его выведения из организма (контроль за кожной фоточувствительностью). С ее помощью определяли оптимальное время лазерного воздействия, показания к повторным сеансам облучения, временные параметры. Степень накопления фотосенсибилизатора оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектроанализаторе «ЛЭСА-6» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Последовательно регистрировали сигнал от нормальной и патологически измененной слизистой оболочки. Чтобы избежать влияния неомогенности распределения фотосенсибилизатора в ткани, регистрацию осуществляли не менее чем в 10 различных точках каждой области. Измерения производили по радиусу патологического очага. Диагностическим параметром интенсивности накопления фотосенсибилизатора в ткани является интенсивность сигнала флуоресценции в максимуме спектра (относительные единицы). На основании клинических данных и результатов флуоресцентной диагностики планировали сеанс ФДТ. Специфичность и чувствительность метода была определена с использованием пакета для научных статистических вычислений R-system (версия 2.10.1). Для оценки специфичности и чувствительности флуоресцентной диагностики использовали критерий

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2

Characteristics of patients included into the study

Характеристики пациентов Characteristics of patients	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
ранее леченная лейкоплакия pre-treated leukoplakia	
да yes	5 (12,5%)
нет no	35 (87,5%)
пол sex	
мужчины males	7 (17,5%)
женщины females	33 (82,5%)
возраст, годы age, years	
30-39	5 (12,5%)
40-49	5 (12,5%)
50-59	16 (40%)
60-69	7 (17,5%)
70-79	7 (17,5%)
средний возраст, годы average age, years	55±14
локализация лейкоплакии site of leukoplakia	
щека buccal mucosa	17 (42,5%)
язык tongue	15 (37,5%)
десна gingiva	5 (12,5%)
дно полости рта oral floor	3 (7,5%)
клиническая форма лейкоплакии* clinical type of leukoplakia*	
плоская flat	36 (90%)
веррукозная verrucous	4 (10%)
размеры очага size of the lesion	
<1,5 см <1,5 cm	26 (65%)
>1,5 см >1,5 cm	14 (35%)
этиологический фактор etiologic factor	
курение smoking	
да yes	4 (10%)
нет no	36 (90%)
алкоголь alcohol	
да yes	0 (0%)
нет no	40 (100%)
стоматологические дефекты dental defects	
да yes	17 (42,5%)
нет no	23 (57,5%)

*пациентов с эрозивно-язвенной, мягкой формы и лейкоплакией Танпейнера в исследовании не было

*there were no patients with erosive and ulcerative type, leukoplakia mollis and Tappeiner's leukoplakia in the study

интенсивности сигнала в максимуме флуоресценции на длине волны 660 ± 5 нм [9].

Сеанс облучения проводили через 2,5-3 ч после введения препарата с использованием полупроводниковой лазерной установки «УПЛ ФДТ» (LEMT, Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм). Для подвода излучения применяли волоконно-оптический катетер для ФДТ с линзовым рассеивателем для наружного облучения. Плотность дозы лазерного излучения варьировала от 25 до 100 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,13 Вт/см² (при диаметре светового пятна 1 см – от 0,25 до 0,32 Вт/см²), а продолжительность одного поля облучения – от 2 до 13,5 мин в зависимости от его линейных размеров. Количество сеансов облучения составляло от 1 до 3 в зависимости от размера зоны поражения.

Во время сеанса все пациенты отмечали чувство жжения, покалывания и болевой синдром в зоне воздействия, интенсивность которого зависела от локализации патологического очага. С целью обезболивания за 15-20 мин до начала лечения всем пациентам внутримышечно вводили кеторолак 4 мл, в ряде случаев проводили местное обезболивание лидокаином 2,0%-ым в виде спрея – 2-5 мл.

Контрольные осмотры осуществлялись через 7 сут; 1, 3 и 6 мес после проведенного лечения. Непосредственные результаты лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта оценивали, руководствуясь критериями ВОЗ:

- полная регрессия (ПР) – полное исчезновение всех проявлений болезни, установлено как визуально, так и пальпаторно и подтверждено негативными результатами морфологического исследования в течение 1-2 мес после лечения;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение патологического очага (или образований) на 50% и более, или когда при клинически полном отсутствии патологии при морфологическом исследовании выявились опухолевые клетки;
- уменьшение опухоли менее чем на 50% или отсутствие изменения размеров опухоли расценивалось как отсутствие эффекта (БЭ).

Результаты и обсуждение

Осложнений, связанных с введением фотолона, не было отмечено. В ранние сроки после лечения (на 2-6 сут) в зоне лечения развивался геморрагический некроз с выраженной экссудацией и отеком окружающих тканей, сопровождающийся наруше-



Рис. Пациент Б., 1972 г.р., клинический диагноз: лейкоплакия слизистой тела языка, плоская форма, доза облучения – 100 Дж/см²; а – до ФДТ; б – 7 сут после ФДТ; в – 1 мес после ФДТ

Fig. Patient B., 1972 year of birth, diagnosis: leukoplakia of the mucosa of tongue's body, flat type, light dose – 100 J/cm²; а – before PDT; б – 7 days after PDT; в – 1 month after PDT

Таблица 3

Эффективность ФДТ лейкоплакии слизистой оболочки полости рта

Table 3

Efficiency of PDT of oral leukoplakia

Пациент Patient	Локализация Site	Клиническая форма Clinical type	Число сеансов ФДТ, n Number of PDT sessions, n	Доза фотолона, мг/кг Dose of photolon, mg/kg	Плотность дозы лазерного излучения, Дж/см ² Laser irradiation dose, J/cm ²	Эффект Effects
1	щека/buccal mucosa	веррукозная/verrucous	2	1,7	80; 100	ПР/CR
2	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	1,7	100	ПР/CR
3	губа/lip	плоская/flat	3	1,8	40; 40; 70	ПР/CR
4	язык/tongue	веррукозная/verrucous	3	2	100; 50; 40	ЧР/PR
5	язык/tongue	плоская/flat	1	2	70	ПР/CR
6	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
7	язык/tongue	веррукозная/verrucous	2	2	50; 100	ЧР/PR
8	десна/gingiva	плоская/flat	3	2	30; 40; 50	ПР/CR
9	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
10	губа/lip	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
11	язык/tongue	плоская/flat	2	2	50; 50	ПР/CR
12	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
13	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
14	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
15	щека/buccal mucosa	плоская/flat	2	2	40; 50	ПР/CR
16	язык/tongue	плоская/flat	2	2	40; 40	ПР/CR
17	язык/tongue	плоская/flat	2	2	30; 40	ПР/CR
18	десна/gingiva	плоская/flat	2	2	25; 40	ПР/CR
19	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
20	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
21	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2,5	40	ПР/CR
22	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
23	язык/tongue	плоская/flat	3	2	30; 40; 40	ПР/CR
24	десна/gingiva	плоская/flat	3	2	25; 30; 40	ПР/CR
25	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
26	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
27	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
28	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
29	щека/buccal mucosa	плоская/flat	3	2,5	40; 40; 40	ПР/CR
30	язык/tongue	плоская/flat	3	2	40; 40; 30	ПР/CR
31	щека /buccal mucosa	плоская/flat	1	2,5	40	ПР/CR
32	щека /buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
33	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
34	язык/tongue	веррукозная/verrucous	1	2	60	ПР/CR
35	десна/gingiva	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
36	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
37	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
38	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
39	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
40	десна/gingiva	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR

PDT – photodynamic therapy; CR – complete regression; PR – partial regression

нием целостности слизистой оболочки, с последующим образованием фибриновых наложений. В ряде случаев у пациентов отмечался отек мягких тканей лица различной степени выраженности, который исчезал через 1-5 сут. В течение 3-7 сут после проведенного лечения пациенты отмечали болевые ощущения различной степени выраженности в области воздействия, которые хорошо купировались назначением ненаркотических анальгетиков и седативных препаратов.

У подавляющего большинства пациентов сигнал флуоресценции в очаге лейкоплакии через 3 ч был выше в сравнении с интактной слизистой оболочки полости рта в 2,5-3 раза. Данный феномен сохранялся в течение 24 ч. У 4 пациентов границы флуоресценции патологического очага превышали видимые на 0,5-1,0 см. Чувствительность ФД при лейкоплакии слизистой оболочки полости рта составила 66,5%; специфичность – 73,5%.

У 38 из 40 пациентов при контрольном осмотре через 1-2 мес после лечения отмечена полная регрессия подвергнутых ФДТ патологических очагов. У 2 пациентов, имеющих веррукозную форму лейкоплакии с выраженным экзофитным компонентом, – частичная регрессия (табл. 3).

В связи с развитием очагов некроза и появлением фибриновых наложений в зоне воздействия возникла необходимость в постоянной обработке полости рта растворами антисептиков (противовоспалительные травяные сборы, фурацилин). С третьих суток осуществляли аппликации солкосерилом, гелем метрогил дента, облепиховым маслом с целью ускорения отторжения фибриновых наложений и участков некроза, а также стимуляции заживления и эпителизации [9]. На фоне проводимых мероприятий полная эпителизация раневого дефекта происходила в сроки 3-6 нед в зависимости от локализации, клинической формы роста и размеров патологического очага и параметров ФДТ.

Особенности кровоснабжения слизистой оболочки орофарингеальной зоны и высокая всасывающая способность слизистой оболочки полости рта способствовали развитию явлений аутоинтоксикации, связанной с резорбцией продуктов распада в результате некроза ткани. Эти явления купировались назначением обильного щелочного питья (минеральной воды), витаминов, антигистаминных препаратов [9].

Следует отметить хорошие функциональные и косметические результаты ФДТ с фотолоном, которые зарегистрированы у 100% пациентов. На месте резорбированных патологических тканей формировался нежный белесоватый рубец (рис. б).

Пациентам с частичной регрессией (табл. 3) было проведено повторное лечение методом ФДТ (1 и 2 сеанса облучения). Эффективность лечения через 1-2 мес оценена, как полная регрессия.

У одной пациентки через 4 мес после проведенного лечения отмечено появление новых очагов лейкоплакии слизистой оболочки полости рта в области предшествующего лечения методом ФДТ. Пациентке проведен повторный курс ФДТ с достижением полной регрессии при контрольном наблюдении через 3 мес.

Все пациенты находятся под динамическим наблюдением. Срок наблюдения варьирует от 1 до 30 мес.

Заключение

На основании анализа результатов нашего исследования метод ФДТ можно рекомендовать пациентам с локализованной и распространенной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта как простой, хорошо переносимый (минимальный риск развития осложнений и побочных реакций) эффективный метод, не требующий госпитализации пациентов в стационар, что позволяет существенно сократить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Wall I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2015. – Vol. 20, No. 6. – P. 685-692.
2. Silverman S., Gorsky M., Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients // *Cancer.* – 1984. – Vol. 53. – P. 563-568.
3. Машкиллеисон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. – М.: Медицина, 1970. – 280 с.
4. Chen H.M., Yu C.H., Tsai T. et al. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2007. – Vol. 4. – P. 44-52.

REFERENCES

1. Van der Wall I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 2015, Vol. 20, No. 6, pp. 685-692.
2. Silverman S., Gorsky M., Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients, *Cancer*, 1984, Vol. 53, pp. 563-568.
3. Mashkilleison A.L. *Predrak krasnoi kaimy gub i slizistoi obolochki rta* [Pre-cancer of vermilion border and oral mucosa]. Moscow, Meditsina Publ., 1970. 280 p.
4. Chen H.M., Yu C.H., Tsai T., Hsu Y.C., Kuo R.C., Chiang C.P. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2007, Vol. 4, pp. 44-52.

5. Москалик К.Г., Козлов А.П. Современное состояние и перспективы применения лазеров в онкологии // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 33, № 2. – С. 3-11.
6. Sobaniec S., Bernaczyk P., Pietruski J. et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus // *Lasers Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28. – P. 311-316.
7. Pietruska M., Sobaniec S., Bernaczyk P. et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Vol. 11, No. 1. – P. 34-40.
8. Selvam N.P., Sadaksharam J., Singaravelu G., Ramu R. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study // *J. Can. Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11. – P. 464-467.
9. Sieroń A., Adamek M., Kawczyk-Krupka A. et al. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia // *J. Oral Pathol. Med.* – 2003. – Vol. 32, № 6. – P. 330-336.
10. Chen H.M., Chen C.T., Yang H. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy // *Oral Oncol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 630-637.
11. Chen H.M., Yu C.H., Tu P.C. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy // *Lasers Surg. Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 114-122.
12. Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A. et al. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 33-38.
13. Jerjes W., Upile T., Hamdoon Z. et al. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia // *Lasers Surg. Med.* – 2011. – Vol. 43. – P. 192-199.
14. Jajarm H.H., Falaki F., Sanatkhan M. et al. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, No. 5. – P. 1475-1480.
15. Нейман О.И., Яськевич Л.С., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия с фотолоном предраковых заболеваний слизистой оболочки oroфарингеальной зоны: результаты лечения // *Онколог. журн.* – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 77-80.
5. Moskaliuk K.G., Kozlov A.P. Current state and opportunities for application of lasers in oncology, *Vopr. onkol.*, 2006, Vol. 33, No. 2, pp. 3-11. (in Russian).
6. Sobaniec S., Bernaczyk P., Pietruski J.K., Cholewa M., Skurska A., Dolinska E., Duraj E., Tokajuk G., Paniczko A., Olszewska E. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus, *Lasers Med. Sci.*, 2013, Vol. 28, pp. 311-316.
7. Pietruska M., Sobaniec S., Bernaczyk P., Cholewa M., Pietruski J.K., Skurska A., Dolinska E., Duraj E., Tokajuk G. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2014, Vol. 11, No. 1, pp. 34-40.
8. Selvam N.P., Sadaksharam J., Singaravelu G., Ramu R. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study, *J. Can. Res. Ther.*, 2015, Vol. 11, pp. 464-467.
9. Sieroń A., Adamek M., Kawczyk-Krupka A., Mazur S., Ilewicz L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia, *J. Oral Pathol. Med.*, 2003, Vol. 32, No. 6, pp. 330-336.
10. Chen H.M., Chen C.T., Yang H., Kuo M.Y., Kuo Y.S., Lan W.H., Wang Y.P., Tsuimin T., Chiang C.P. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy, *Oral Oncol.*, 2004, Vol. 40, pp. 630-637.
11. Chen H.M., Yu C.H., Tu P.C., Yeh C.Y., Tsai T., Chiang C.P. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy, *Lasers Surg. Med.*, 2005, Vol. 37, pp. 114-122.
12. Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A., Djavid G.E., Fateh M., Beitollahi J.M. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus, *Lasers Surg. Med.*, 2006, Vol. 38, pp. 33-38.
13. Jerjes W., Upile T., Hamdoon Z., Moose C.A., Akram S., Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia, *Lasers Surg. Med.*, 2011, Vol. 43, pp. 192-199.
14. Jajarm H.H., Falaki F., Sanatkhan M., Ahmadzadeh M., Ahrari F., Shafae H. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial, *Lasers Med. Sci.*, 2015, Vol. 30, No. 5, pp. 1475-1480.
15. Neiman O.I., Yas'kevich L.S., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy with photolon for pre-cancer diseases of oropharyngeal mucosa: results of the treatment, *Onkolog. Zhurn*, 2010, Vol. 4, No. 4, pp. 77-80. (in Russian).