

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Е.А. Горбатова<sup>1\*</sup>, М.В. Козлова<sup>1</sup>, А.В. Зубарев<sup>1</sup>, А.Е. Халмукхамедова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

## MODERN PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH LEUKOPLAKIA OF THE ORAL MUCOUS

Е.А. Gorbatova<sup>1\*</sup>, M.V. Kozlova<sup>1</sup>, A.V. Zubarev<sup>1</sup>, A.E. Khalimukhamedova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

\* E-mail: gorbatova\_k@mail.ru

### Аннотация

Лейкоплакия (ЛП) относится к предопухолевым заболеваниям с риском появления дисплазии от 30 до 70%, по разным литературным источникам. Врачи-клиницисты субъективно выявляют изменения на основе внешнего вида патологического очага. С 2000-х годов в клинической практике стали применять дополнительные методы диагностики – аутофлуоресцентную стоматоскопию, оптическую когерентную стоматоскопию. Данные методики имеют недостатки в определении кератотических изменений слизистой оболочки (СО) и не нашли широкого применения у практикующих врачей-стоматологов.

**Цель исследования** – разработать диагностический алгоритм различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта с применением ультразвукового исследования (УЗИ).

**Материалы и методы.** С 2019 по 2022 г. на кафедрах стоматологии, лучевой диагностики и терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» прошли обследование 53 пациента 25–76 лет с диагнозом ЛП СО, которых в зависимости от формы распределяли на группы: первая – плоская лейкоплакия – 28 больных, вторая – verrucous лейкоплакия – 25 больных. Всем пациентам в первую очередь устранили причины механической травмы. После клинического осмотра направляли на ультразвуковое сканирование элементов поражения СО. На основании данных анамнеза, клинической картины, эхосимиотики принимали решение о маршрутизации пациента и выборе метода лечения. Результаты морфологического исследования считали неоспоримым доказательством характера патологического процесса.

**Результаты.** При первичном клиническом осмотре диагностировали локализацию морфологических элементов ЛП на боковых поверхностях языка – 57%, дистальных отделах щек – 25%, вентральной части языка – 13%, десне – 5%. Результаты УЗИ в В-режиме патологических очагов ЛП в первой группе показали утолщение эпителиального слоя, нечеткую структуру СО, во второй группе выявили однородные гипоэхогенные участки с ровными контурами в слизистом слое СО. При допплеровском картировании у всех пациентов установили наличие микрокровотока вокруг патологического участка и отсутствие внутри. Анализ результатов морфологии патологических очагов обеих групп показал характерные признаки: отсутствие дисплазии, гиперкератоз, акантоз.

**Заключение.** Данные анамнеза, осмотра и УЗИ определяют маршрутизацию пациента и тактику лечения.

**Ключевые слова:** лейкоплакия слизистой оболочки рта, плоская лейкоплакия, verrucous лейкоплакия, диагностика лейкоплакии, ультразвуковое исследование слизистой оболочки рта.

### Abstract

Leukoplakia (LP) is a precancerous diseases with the risk of dysplasia formation from 30 to 70% by various literature sources. Clinicians subjectively identify changes in the pathological focus just examining its outer appearance. Since 2000, additional diagnostic tools such as autofluorescent stomatoscopy (AFS), optical coherent stomatoscopy (OCT) have been used in clinical practice. These techniques can better reveal keratotic changes in the mucous and are widely used by practicing dentists.

**Purpose.** To develop a diagnostic algorithm for various forms of leukoplakia of the oral mucous using sonography.

**Materials and methods.** In 2019–2022, 53 patients (aged 25–76) with LP were examined in the departments of dentistry, radial diagnostics and therapy at the Central State Medical Academy. They were divided into the following groups: Group 1 – flat LP (n=28); Group 2 – verrucous LP (n=25). First of all, causes of mechanical injury were removed in all patients. After clinical examination, they had ultrasound examination for the elements of mucous lesion. Routing of patients and choice of curative modalities were determined after analyzing anamnesis, clinical picture, echosimiotics. Results of morphological test were considered to be an indisputable proof on the nature of pathological process.

**Results.** Localization of LP morphological elements was registered at the initial clinical examinations: lateral surfaces of the tongue – 57%, distal cheeks – 25%, ventral part of the tongue – 13%, gums – 5%. Ultrasound examination of pathological LP foci in B-mode in Group 1 revealed thickening of the epithelial layer, obscure mucous structure; in Group 2 – hypoechoic areas with smooth contours in the mucous layer. At the Doppler mapping, microcirculation around a pathological focus and its absence inside it were found in all patients. Histological examination in both groups revealed characteristic signs: absence of dysplasia, hyperkeratosis, acanthosis.

**Conclusion.** Anamnesis data, clinical examination and sonography specificate patient's routing and tactics of treatment.

**Key words:** leukoplakia of oral mucosa, flat leukoplakia, verrucous leukoplakia, diagnostics, sonography of oral mucous.

**Ссылка для цитирования:** Горбатова Е.А., Козлова М.В., Зубарев А.В., Халмухамедова А.Е. Современные принципы ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 3: 46–50

## Введение

Лейкоплакия (ЛП) относится к предопухолевым заболеваниям с преобладанием процесса пролиферации и отложения кератина в зернистом и шиповатых слоях эпителия слизистой оболочки (СО), вызванным, как считается, в первую очередь местной хронической травмой различного генеза [1, 2].

В клинической классификации на основании внешнего вида морфологического элемента выделяют несколько форм ЛП: плоскую, верукоизнную, эрозивную [2–5].

Надо отметить, что плоская ЛП имеет низкий процент злокачественной трансформации (3–15%). По разным литературным источникам, риск появления дисплазии верукоизнной ЛП составляет от 30 до 70% [2–6]. Врачи-клиницисты субъективно выявляют изменения патологического очага, основываясь на внешнем виде: возвышение морфологического элемента над поверхностью СО, появление бугристости, плотная консистенция при пальпации [5, 7, 8]. Для подобной оценки необходимо наблюдать пациента в динамике, вести фотопротокол, кроме того, иметь достаточный опыт в идентификации заболеваний СО.

Одним из основных критериев, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. В большинстве случаев (67%) при хорошей визуализации диагноз регистрируется на 3-й и 4-й стадиях течения общего количества эпизодов, тогда как на 1-й стадии – в 11% случаев [11].

В этой связи возникает вопрос поиска диагностических методов для объективной оценки изменения тканей СО при ЛП [12, 13].

С 2000-х годов в клинической практике стали применять такие методы, как аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС), оптическая когерентная стоматоскопия (ОКТ).

АФС-диагностика кератотических изменений СО показывает белесоватое свечение изучаемого участка и позволяет определить поверхностные границы патологического процесса [14]. Однако полученные данные не дают представления о состоянии эпителиального слоя СО.

Перспективным диагностическим тестом для верификации лейкоплакии считают оптическую когерентную томографию (ОКТ) [15].

Недостатки ОКТ заключаются в незначительной глубине прохождения сигнала (до 1,5 мм) и сложности интерпретации результатов за счет чрезмерных кератотических слоев, наличия воспалительного процесса. В связи с перечисленными фактами исследователи рассматривают ОКТ как дополнительную методику [16].

При визуальной схожести патологического очага до настоящего времени не объяснены причины доброкачественного течения в одном случае и неопластической трансформации в другом случае [17–19].

Цель исследования – разработать диагностический алгоритм различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта с применением ультразвукового исследования.

## Материалы и методы

С 2019 по 2022 г. на кафедрах стоматологии, лучевой диагностики и терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» прошли обследование 53 пациента (25–76 лет), которых в зависимости от формы ЛП (диагноз по МКБ – «K13.2. Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта») распределяли на группы: первая – плоская лейкоплакия – 28 пациентов, вторая – верукоизнная лейкоплакия – 25 пациентов.

Проводили сбор жалоб и знакомились с анамнезом заболевания, особое внимание уделяли наличию вредных привычек, в первую очередь курению. При внешнем осмотре описывали кожные покровы, красную кайму губ, лимфатические узлы региональной области. В полости рта описывали СО преддверия и свода рта, щек, твердого и мягкого неба, десны, состояния зубов. Выясняли причины хронической травмы: механическую, термическую, химическую.

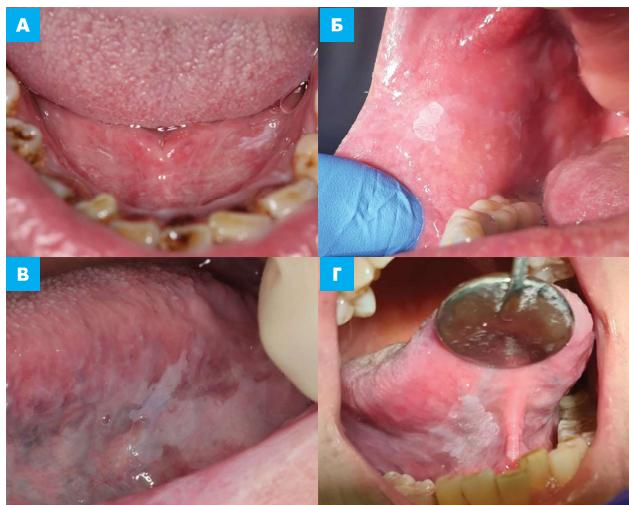
Всем пациентам рекомендовали исключить острые, кислые, пряные продукты и соблюдать температурный режим приема пищи, отказаться от курения. В первую очередь устранили причины механической травмы, выполняли профессиональную гигиену, лечили кариес и его осложнения, заменяли пломбы с нарушением краевого прилегания, ортопедические конструкции, не выполняющие свои функции.

После клинического осмотра всех пациентов направляли на ультразвуковое сканирование элементов поражения СО. Исследование выполняли на ультразвуковом аппарате экспериментального класса с использованием трансортального доступа и линейного датчика с частотой 22 МГц, сканирующей поверхностью 30 мм и возможностью визуализации слизистой, подслизистой оболочки и мышц на глубине 0,1–5,0 см. Диагностику проводили по следующей методике. Пациента укладывали на кушетку. На рабочую часть датчика наносили гель для ультразвукового исследования (УЗИ). Обследуемый открывал рот, на морфологический элемент СО устанавливали сканирующую часть датчика перпендикулярно к поверхности. В В-режиме определяли 3D-размеры патологического очага, структуру, гомогенность, границы, подлежащие ткани. Изучали характеристики микропотовока (объем, скорость, особенности гемодинамики капилляров) в программе допплеровского цветного картирования (оформлена заявка на патент № 2022103180).

Результаты УЗИ сравнивали с одноименным непораженным отделом СО другой стороны в указанных режимах.

На основании данных анамнеза, клинической картины, эхосемиотики принимали решение о маршрутизации пациента и выборе метода лечения.

Пациентов первой и второй групп с ЛП направляли на удаление морфологических элементов с последующей гистологической верификацией биологического материала.



**Рис. 1. Клинические проявления ЛП пациентов первой группы:** А – пациент Р., 48 лет, клиническое проявление ЛП на дне полости рта слева – белесоватое пятно со звездчатыми контурами, при пальпации эластичное; Б – пациентка К., 32 года, клиническое наблюдение ЛП в углу рта справа – пятно белого цвета, овальной формы, мягкой консистенции; В – пациент Л., 65 лет, на боковой поверхности и корне языка слева протяженное помутнение эпителия серо-белого цвета неправильной формы, мягкой консистенции; Г – пациентка П., 67 лет, на вентральной поверхности языка справа обширное кератотическое пятно с шероховатыми участками, мягкое

Результаты морфологического исследования считали неоспоримым доказательством характера патологического процесса.

Эффективность ультразвукового сканирования определяли на основании метода описательной статистики. Для расчета чувствительности истинно положительные случаи делили на сумму истинно положительных и ложноотрицательных, умножали на 100%.

Полученные данные анализировали статистическими методами и считали достоверными, если значения находились в рассчитанном диапазоне с вероятностью не менее 95% ( $p=0.041$ ).

### Результаты

При первичном клиническом осмотре диагностировали локализацию морфологических элементов ЛП на боковых поверхностях языка – 57%, дистальных отделах щек – 25%, вентральной части языка – 13%, десне – 5%.

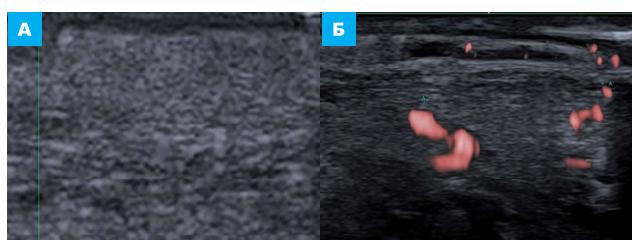
У 65% больных с плоской формой ЛП наблюдали локализованные элементы в виде пятен белесоватого перламутрового цвета неправильной формы со звездчатыми границами, мягкие при пальпации (рис. 1 А, Б); и у 35% обследуемых – обширные зоны помутнения эпителия с неровными границами, мягкой консистенции (рис. 1 В, Г).

Для клинической картины verrucousной формы ЛП характерны кератотические бляшки, выступающие над СО, с бугристой матовой поверхностью, неровными контурами, при пальпации мягко-эластической консистенции (рис. 2).

По результатам УЗИ в ЛП в первой группе установили размеры патологических очагов: локализованных в длину –  $0.8 \pm 0.65$  см, в ширину –  $0.5 \pm 0.34$  см; распространенных в длину –  $2.7 \pm 1.3$  см, в ширину –  $1.7 \pm 0.67$  см.



**Рис. 2. Клинические проявления ЛП пациентов второй группы:** А – пациент Н., 57 лет, на боковой поверхности языка слева бляшка неправильной формы, выступающая над поверхностью СО; Б – пациент Ж., 43 года, на альвеолярной десне слева области зуба 3.6 гиперкератотическая бляшка; В – пациентка Р., 61 год, на боковой поверхности языка слева в проекции зубов 3.5, 3.6 одиночные гиперкератотические бляшки белесоватого цвета, с блестящей поверхностью, шероховатые, мягкие, возвышающиеся над поверхностью СО; Г – пациент М., 35 лет, на боковой поверхности языка справа в проекции зубов 4.4, 4.5 перламутровые бляшки, расположенные над поверхностью СО, мягкой консистенции

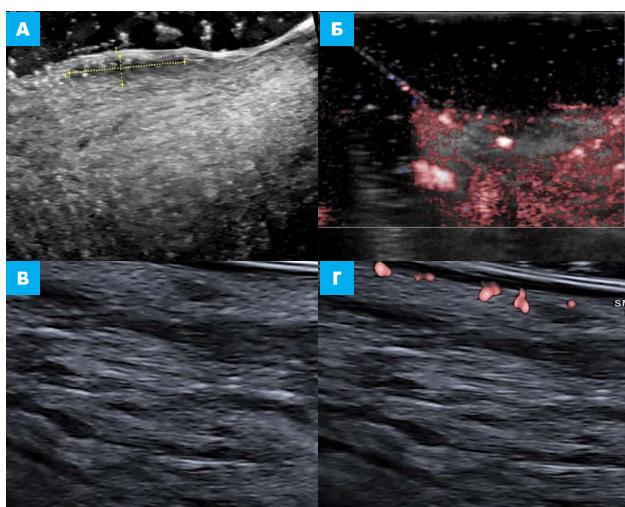


**Рис. 3. Картина ультразвукового сканирования пациентки П., 67 лет, с плоской ЛП (первая группа):** А – эхограмма языка в В-режиме (утолщение и уплотнение эпителиального слоя СО языка); Б – эхограмма языка в режиме допплеровского картирования (выявлен выраженный микропроток вокруг кератотического пятна СО языка с его отсутствием в центре)

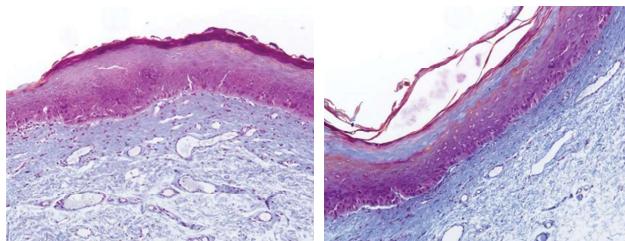
Кроме того, выявили утолщение и уплотнение эпителиального слоя, нечеткую структуру СО, выраженный микропроток по границам элемента и его отсутствие в центре (рис. 3).

По данным ультразвукового сканирования кератотических элементов, у пациентов второй группы обнаружили однородные гипоэхогенные участки с ровными контурами в слизистом слое СО и размерами: линейным –  $0.5 \pm 0.23$  см, поперечным –  $0.6 \pm 0.34$  см. Допплеровское картирование показало наличие микропротока вокруг патологического очага и отсутствие внутри (рис. 4).

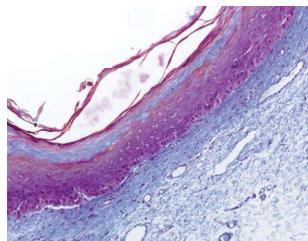
Прижизненное патологоанатомическое изучение образцов СО с плоской ЛП выявило, что фрагменты ткани покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием с эффектом утолщения за счет гиперкератоза и акантоза. Собственная пластинка СО умеренно инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами.



**Рис. 4. Картинка ультразвукового исследования пациентов с веррукозной ЛП (вторая группа):** А – пациентка Р., 61 год, УЗИ-снимок эхограммы языка в В-режиме (на боковой поверхности языка однородный гипоэхогенный участок с ровными контурами); Б – пациентка Р., 61 год, УЗИ-снимок эхограммы языка в режиме допплеровского картирования (определен микрокровоток вокруг кератотического пятна); В – пациент Н., 57 лет, УЗИ-снимок эхограммы языка в В-режиме (определен ровный гипоэхогенный участок округлой формы с ровными границами); Г – пациент Н., 57 лет, УЗИ-снимок эхограммы языка в режиме допплеровского картирования, выявлено отсутствие микрокровотока внутри гипоэхогенной зоны



**Рис. 5. Морфологическая картина плоской ЛП (первая группа):** пациентка П., 67 лет, плоская ЛП, гистологическое исследование № 3436/2021 (эпителиальный пласт увеличен, умеренная инфильтрация лимфоцитами, полнокровие сосудов собственной пластинки СО)



**Рис. 6. Морфологическая картина веррукозной ЛП (вторая группа):** пациентка Р., 61 год, веррукозная ЛП, гистологическое исследование № 1174/22 (выражены гиперкератоз и акантоз, отшнурованы акантотические тяжи эпителиального слоя)

трирована лимфоцитами и плазмоцитами, капиллярная сеть незначительно расширена с явлениями полнокровия сосудов (рис. 5).

Во второй группе с веррукозной ЛП в гистологических исследованиях преобладало увеличение эпителиального пласта с отшнурованными акантотическими тяжами, в базальном слое обнаружены эпителиоциты с единичными типичными фигурами митозов (рис. 6).

Анализ результатов морфологии патологических очагов первой и второй групп показал характерные признаки: отсутствие дисплазии, гиперкератоз, акантоз.

С помощью метода описательной статистики установлено совпадение результатов ультразвукового сканирования и данных морфологического исследования, во всех случаях подтверждено доброкачественное течение ЛП.

нированного и данных морфологического исследования, во всех случаях подтверждено доброкачественное течение ЛП.

### Обсуждение

Визуальный осмотр кератотических элементов ЛП не позволил оценить характер течения заболевания. С помощью диагностики с применением ультразвукового сканирования и допплеровского картирования определены 3D-размеры патологических изменений СО (ширина, длина и глубина), установлены характерные особенности микрокровотока. Кроме того, УЗИ-информация о глубине изменений СО помогла спланировать объем оперативного вмешательства.

Совокупность данных анамнеза, внешнего вида элемента и результатов УЗИ дала возможность принять решение о маршрутизации пациента и тактике лечения.

В нашем исследовании лечение ЛП состояло в хирургическом иссечении морфологических элементов или применении фотодинамической терапии (ФДТ). Обоснованием выбора данного способа терапии послужили следующие факты:

- 1) ранее проведенные исследования, посвященные эффективности консервативного лечения ЛП, показали, что местное применение растворов ретиноидов не устраняет проявления ЛП, через 3–6 месяцев возникает рецидив заболевания [20–22];

- 2) удаление патологического очага СО предотвращает развитие неопластической трансформации ЛП [23].

Таким образом, с учетом анамнеза, на основании осмотра и с помощью объективных УЗИ-данных о кератотическом поражении СО была определена маршрутизация пациентов: с одиночным пятном или бляшкой направляли в отделение хирургической стоматологии; с распространенными очагами – на курс ФДТ.

### Выводы

1. Установлены характерные для доброкачественного течения эхо-признаки форм ЛП:

- плоская – утолщение эпителиального слоя, нечеткая структура СО, отсутствие микрокровотока внутри патологического очага и выраженный микрокровоток по периферии;
- веррукозная – однородный гипоэхогенный очаг округлой формы с ровными границами, микрокровоток вокруг элемента и его отсутствие в центре.

2. Использование ультразвукового сканирования кератотических очагов ЛП СО позволяет получить заключение о размерах (продольном, поперечном), глубине поражения и планировать объем хирургического вмешательства.

3. По данным анамнеза, осмотра и УЗИ определяют маршрутизацию пациента и тактику лечения.

### Литература

- Гилева О.С. и др. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 3–9. [Gileva O.S. et al. Precancerous diseases in the structure of pathology of the oral mucosa // Problemy stomatologii (Problems of dentistry). – 2013. – № 2. – P. 3–9. In Russian].

2. Villa A. et al. Leukoplakia – a diagnostic and management algorithm // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – V. 75. – № 4. – P. 723–734.
3. Bagan J. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update // *Oral Dis.* – 2010. – V. 16. – № 4. – P. 328–332.
4. Рабинович О.Ф. и др. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии // *Стоматология.* – 2014. – Т. 93. – № 5. – С. 75–81. [Rabinovich O.F. et al. Clinic, diagnosis and treatment of various forms of leukoplakia // *Stomatologiya (Dentistry).* – 2014. – V. 93. – № 5. – P. 75–81. In Russian].
5. Латышева С.В. и др. Клинические аспекты лейкоплакии слизистой оболочки рта // *Современная стоматология.* – 2013. – № 1 (56). – С. 28–31. [Latysheva S.V. et al. Clinical aspects of leukoplakia of the oral mucosa // *Sovremennaya stomatologiya (Modern dentistry).* – 2013. – № 1 (56). – P. 28–31. In Russian].
6. Семкин В.А. и др. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз // *Стоматология.* – 2017. – Т. 96. – № 1. – С. 72–76. [Semkin V.A. et al. Leukoplakia: clinical and pathomorphological diagnosis // *Stomatologiya (Dentistry).* – 2017. – V. 96. – № 1. – P. 72–76. In Russian].
7. Ронь Г.И. и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: аспекты клинической диагностики и лечения // *Проблемы стоматологии.* – 2006. – № 2. – С. 3–7. [Ron G.I. et al. Leukoplakia of the oral mucosa: aspects of clinical diagnosis and treatment // *Problemy stomatologii (Problems of dentistry).* – 2006. – № 2. – P. 3–7. In Russian].
8. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – Н. Новгород: НГМА. – 2000. – С. 123. [Lukinykh L.M. Diseases of the oral mucosa. – N. Novgorod: NGMA. – 2000. – P. 123. In Russian].
9. Foy J.P. et al. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2013. – V. 46. – № 4. – P. 579–597.
10. Abati S. et al. Oral cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – V. 17. – № 24. – P. 9160.
11. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой и др. ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. – 2021. – С. 239. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, and others, the Russian Center for Information Technologies and Epidemiological Research in the Field of Oncology, P.A. Herzen Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. – P. 239. In Russian].
12. Carrard V.C. et al. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2018. – V. 23. – № 1. – P. e59–e64.
13. Capella D.L. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2017. – V. 83. – P. 585–593.
14. Пурсанова А.Е. и др. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлюoresцентной диагностики // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 4. – С. 151–151. [Pursanova A.E. et al. Evaluation of the effectiveness of therapy of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education).* – 2018. – № 4. – P. 151–151. In Russian].
15. Гладкова Н.Д. и др. Руководство по оптической когерентной томографии. – М.: Физматлит. – 2007. – С. 296. [Gladkova N.D. et al. Manual of optical coherence tomography. – Moscow: Fizmatlit. – 2007. – P. 296. In Russian].
16. Семкин В.А. и др. Диагностическая ценность метода когерентной томографии у больных с лейкоплакией слизистой оболочки рта // *Стоматология.* – 2018. – Т. 97. – № 1. – С. 37–39. [Semkin V. A. et al. Diagnostic value of the method of coherent tomography in patients with leukoplakia of the oral mucosa // *Stomatologiya (Dentistry).* – 2018. – V. 97. – № 1. – P. 37–39. In Russian].
17. Villa A., Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition // *Oral Dis.* – 2018. – V. 24. – № 1–2. – P. 179–183.
18. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management // *Oral Oncol.* – 2020. – V. 102. – P. 104550.
19. Bewley A.F. et al. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma // *Clin Dermatol.* – 2017. – V. 35. – № 5. – P. 461–467.
20. Garewal H.S. et al.  $\beta$ -carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1999. – V. 125. – № 12. – P. 1305–1310.
21. Chiesa F. et al. Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the synthetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results // *Eur J Cancer B Oral Oncol.* – 1992. – V. 28. – № 2. – P. 97–102.
22. Nagao T. et al. Treatment of oral leukoplakia with a low dose of beta carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial // *Int J Cancer.* – 2015. – V. 136. – № 7. – P. 1708–1717.
23. Безруков А.А. и др. Хирургическое лечение пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта // *Стоматология.* – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 53–60. [Bezrukov A.A. et al. Surgical treatment of patients with leukoplakia of the oral mucosa // *Stomatologiya (Dentistry).* – 2016. – V. 95. – № 5. – P. 53–60. In Russian].