

Р.Т. Алекперов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН

ПОДСЛИЗИСТЫЙ ФИБРОЗ ПОЛОСТИ РТА

Контакты Ризван Таирович Алекперов ralekperov@list.ru
 Contact: Rizvan Tairovich Alekperov ralekperov@list.ru

Введение

Подслизистый фиброз полости рта (ПФПР) является хроническим заболеванием ротовой полости, характеризующимся воспалением и прогрессирующим фиброзом подслизистых тканей — lamina propria и глубже расположенной соединительной ткани (код по МКБ-10 — K13.5). В 1952 г. J. Schwartz применил термин «atrophica idiopathica mucosa oris» для описания фиброзирующего поражения ротовой полости, которое он выявил у 5 женщин индийского происхождения. В 1953 г. S.G. Joshi использовал термин «оральный субмукозный фиброз» (oral submucous fibrosis) для характеристики этого состояния [1], и в настоящее время болезнь описывается под этим названием. ПФПР приводит к выраженной ригидности и в конечном итоге к неспособности открывать рот [2, 3]. Наиболее часто поражается слизистая оболочка щек, но также может вовлекаться любая часть ротовой полости и даже глотка [4]. Состояние значительно ассоциируется с жеванием ореха пальмы арека, основного компонента бетеля [3, 5]. Патогенез заболевания не совсем ясен и считается мультифакториальным. Ряд триггерных факторов вызывают юктаэпителиальную воспалительную реакцию в слизистой оболочке ротовой полости, которая приводит к дальнейшему развитию патологического процесса. Эти факторы включают жевание бетеля, прием в пищу красного стручкового перца, генетические и иммунные нарушения, неполноценное питание и другие факторы [6, 7]. Наиболее значительным из них является жевание бетеля, содержащего плоды ареки (пальмовое растение). Количество плода ареки в бетеле, а также частота и длительность его жевания прямо связаны с развитием ПФПР [8]. Возникновение ПФПР у взрослых и детей, которые не имеют привычки жевать бетель или плоды ареки, указывает на роль генетических и иммунологических факторов в генезе заболевания [9]. О роли генетической предрасположенности свидетельствует также тот факт, что ПФПР развивается у относительно небольшой части людей, употребляющих бетель [2].

Характерными симптомами ПФПР являются прогрессирующее ограничение ротовой апертуры вследствие орального фиброза и рубцевания, боль и чувство жжения во рту при приеме острой пищи и пряностей, повышенная саливация, изменение вкусовых ощущений, потеря слуха при стенозе слуховых (евстахиевых) труб, сухость во рту, гнусавость, затрудненное глотание твердой пищи (при вовлечении пищевода), нарушение движений губ (затруднения при приеме пищи, всасывании, выдувании).

ПФПР подразделяется на три стадии, и клинические проявления на каждой стадии различаются [10, 11]. На I стадии преобладают признаки стоматита, которые включают появление эритематозных пятен, везикул, язв, меланиноподобной пигментации и петехий на слизистой оболочке. Характерной особенностью II стадии являются перфорированные везикулы и язвы, которые заживают с образованием рубцовой ткани. Признаком ранних поражений является побеление слизистой оболочки ротовой полости. Поздние измене-

ния включают вертикальные и циркулярные пальпируемые фиброзные тяжи в слизистой оболочке щек и вокруг губ, которые на фоне светлой окраски придают слизистой оболочке пятнистый, мрамороподобный вид. На этой стадии появляются ограничение открывания рта, уплотнение и уменьшение языка, побеление и затвердение дна ротовой полости. Также отмечаются фиброзирование и депигментация десен, уплотнение мягкого неба со снижением подвижности, побеление и атрофия миндалин, язычок становится сморщенным, наблюдается западение щек, несоразмерное с возрастом или нутритивным статусом. На III стадии вследствие субмукозного фиброза развивается лейкоплакия, а также дефицит речи и слуха из-за поражения языка и евстахиевых труб.

Каких-либо специфических для ПФПР лабораторных тестов не существует. В некоторых работах отмечаются снижение уровня гемоглобина, железа и белков крови, уменьшение содержания витаминов группы В и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Биопсия мягких тканей ротовой полости является наиболее достоверным диагностическим методом. Гистоморфологическое исследование необходимо также из-за часто наблюдаемой малигнизации. Выявляемые при морфологическом исследовании изменения зависят от стадии болезни. На самой ранней стадии выявляются тонкие нити коллагена, выраженный отек, большие фибробласты, расширенные и полнокровные сосуды, а также воспалительные инфильтраты (преимущественно полиморфно-нуклеарные лейкоциты и эозинофилы). Морфологическим признаком ранней стадии является гиалинизация, которая характеризуется утолщенными пучками коллагена, умеренным количеством фибробластов и воспалительных клеток (главным образом лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток). Развернутая стадия болезни гистологически характеризуется плотными пучками и полосами коллагена, субэпителиальной гиалинизацией, распространяющейся в подслизистые ткани (с замещением жировой или фиброваскулярной ткани). Отек на этой стадии не выявляется, но определяются воспалительные клетки (лимфоциты и плазматические клетки). У 25% больных при биопсии выявляется дисплазия [12].

Из-за распространенности привычки жевать бетель в странах Южной Азии ПФПР встречается преимущественно у жителей и выходцев из этого региона. В литературе имеются единичные сообщения о случаях ПФПР у лиц европейского происхождения [13]. В доступной литературе описания случаев ПФПР в России не было найдено.

В связи с редкостью этого заболевания в европейской популяции и обусловленной этим трудностью диагностики приводим описание случая ПФПР, диагностированного на поздней стадии заболевания.

Женщина 37 лет, русская, проживает в регионе Северного Кавказа, обратилась в НИИР РАМН с жалобами на невозможность открыть рот вследствие спаянности губ и щек с деснами. Также из-за сформировавшихся спаек губы полностью не смыкались, вследствие чего стал невозможным полноценный прием пищи, отмечались слюнотечение и нарушение артикуляции.

Из анамнеза выяснилось, что осенью 2007 г. в связи с болью в полости рта обратилась к стоматологу. Со слов пациентки, по поводу предполагаемого кандидоза слизистой оболочки ротовой полости были назначены противогрибковые препараты. На фоне лечения развился афтозный стоматит. Течение стоматита было рецидивирующим с короткими интервалами — около 1,5–2 мес между обострениями. В июле 2008 г. на слизистой оболочке губ, щек, на языке, небе и деснах появилась сыпь из герпетиформных пузырьков с последующим их вскрытием и образованием болезненных афт. Возникновение сыпи сопровождалось субфебрильной лихорадкой. Одновременно пузырьки появились и на слизистой оболочке гениталий, в дальнейшем они полностью заживали с образованием депигментированных участков. Диагностирована герпетическая инфекция (герпетический гингивостоматит, генитальный герпес), по поводу которой пациентка несколько раз лечилась в инфекционной больнице с хорошим эффектом.

При обследовании в связи с очередным рецидивом осенью 2008 г. выявлена железодефицитная анемия. В анализах крови — IgG-антитела к вирусу простого герпеса I и II типов. Проводилось лечение противовирусными, противогрибковыми и антибактериальными препаратами, внутримышечные инъекции нормального человеческого иммуноглобулина. На фоне лечения нормализовалась температура тела, отмечалось заживление афт с эпителизацией.

При повторном обследовании в той же больнице летом 2009 г. изменения слизистой оболочки ротовой полости, которые описывались как язвенно-некротические, расценивались не как признак герпетической инфекции, а как проявление синдрома Стивенса—Джонсона. В дальнейшем пациентка обратила внимание на болезненную отечность и уплотнение губ, ограничение открывания рта. При очередном обострении стоматита осенью 2009 г. по скорой помощи пациентка госпитализирована в дерматологическую клинику в Москве.

При обследовании выявлялись гиперемия и отечность губ с их уплотнением; в толще губ пальпировались участки уплотнения. На слизистой оболочке губ и в области десневого края имелись множественные эрозии, покрытые сероватым гнойным налетом. На внутренней поверхности щек и по линии смыкания губ выявлялись папилломатозные разрастания. Субъективно ощущались боль и жжение в полости рта, гиперсаливация. Согласно выписному эпикризу, уже в это время отмечалось ограничение подвижности нижней челюсти (затруднения при открывании рта). Проводилась дезинтоксикационная, антиаллергическая и противогрибковая терапия.

В анализах крови наблюдались снижение уровня гемоглобина до 86 г/л, общего белка до 49 г/л, повышение СОЭ до 48 мм/ч. Установлен диагноз: очаговая склеродермия; афтозный стоматит неясной этиологии. В течение 2010 г. наблюдались быстро прогрессирующее уменьшение ротовой апертуры, затруднения артикуляции, приема пищи и глотания вследствие образования спаек между губами и деснами. После повторных рецидивов афтозного стоматита, каждый из которых длился около 1–1,5 мес, отмечались прогрессирующие микростомии, деформация губ и, как следствие, потеря способности нормального приема пищи.

С целью восстановления способности нормального приема пищи в июле 2010 г. по месту жительства проведена реконструктивная пластическая операция, которая не дала желаемого эффекта. Для дальнейшего лечения направлена в ЦНИИ стоматологии, где была рекомендована консультация в НИИР РАМН для исключения очаговой склеродермии или системного заболевания соединительной ткани.

При осмотре обращают на себя внимание выраженная деформация и неполное смыкание губ (см. рисунок), слюнотечение. Губы практически полностью спаяны с деснами, из-за чего речь пациентки невнятная, гнусавая. На коже губ и в области носогубных складок видны линейные белесоватые участки послеоперационной рубцовой ткани. Пальпаторно в толще мягких тканей периоральной области определяются тяжистые уплотнения, которые полностью блокируют движения нижней челюсти и делают невозможным нормальный прием пищи. По этой же причине ротовая полость недоступна для осмотра. Со слов пациентки, ей приходится проталкивать измельченную или протертую пищу в оставшийся зазор между зубами, глотать еду практически не прожевывая. По внутренним органам изменений не выявляется. В анализах крови содержание антицентральных антител, анти-ScI-70-антител и антинуклеарного фактора было без изменений. Больная никогда не курила и не употребляла наркотические средства, не имеет каких-либо особых диетических пристрастий. На основании данных анамнеза, результатов осмотра и лабораторных исследований очаговая склеродермия и системные ревматические заболевания были исключены. Установлен диагноз: подслизистый фиброз полости рта, и пациентка была направлена в ЦНИИ стоматологии для реконструктивного лечения по восстановлению функций височно-нижнечелюстного сустава и преддверия полости рта.



Внешний вид сбоку (а) и спереди (б) пациентки с ПФПР. Верхняя и нижняя губы плотно спаяны с деснами. Видны очаговые утолщения вследствие образования фиброзных узлов в толще губ, а также линейные рубцы на месте послеоперационных швов

Заболевания, при которых встречаются эрозии и язвы слизистой оболочки ротовой полости

Группа	Заболевания, состояния и препараты
Стоматиты	Афтозный стоматит Рецидивирующий стоматит Сеттона
Ревматические заболевания	Системная красная волчанка Гранулематоз Вегенера Болезнь Бехчета Реактивный артрит
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Неспецифический язвенный колит Болезнь Крона Глютеновая болезнь
Гематологические заболевания	Гистиоцитоз X Анемии
Кожные заболевания	Пузырчатка Рубцующийся пемфигоид Lichen planus Пиодермия гангренозная Многоформная эритема
Инфекционные болезни	Простой герпес Сифилис Гистоплазмоз Бластомироз Криптококкоз Мукормикоз
Индукцированные лекарствами	НПВП Ингибиторы АПФ Метотрексат Тетрациклины Пеницилламин Спинолактон Тиазидные диуретики
Другие	Саркоидоз Плоскоклеточный рак Травма (физическая, химическая, термическая)

Обсуждение

ПФП крайне редко встречается среди лиц европейского происхождения. В развитии заболевания могут иметь значение употребление табака и воздействие специфических неидентифицированных нутриентов [14]. Болезнь обычно начинается с неспецифических проявлений афтозного стоматита. По-видимому, эти обстоятельства стали причиной поздней диагностики ПФП в представленном случае. За время болезни, с 2007 по 2010 г., в разных лечебных учреждениях устанавливались различные диагнозы. В дебюте болезни дифференциальная диагностика была затруднена, что обусловлено неспецифической симптоматикой в виде эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ротовой полости, которые в последующем рецидивировали через непродолжительные интервалы времени (обычно через 1,5–2 мес). Эрозии и язвы слизистой оболочки полости рта встречаются при многих заболеваниях: инфекционных, опухолевых и воспалительных, в том числе и ревматических (см. таблицу). Однако фиброзные изменения мягких тканей с развитием спаек между слизистыми оболочками соприкасающихся поверхностей полости рта как исход заживления язв и эрозий слизистой оболочки отмечаются только при ПФП. Развитие рубцовых изменений в ротовой полости возможно при доброкачественном пемфигоиде слизистых оболочек, но при этом заболевании поражаются также глаза и кожа [15]. Рубцующийся пемфигоид имеет достаточно яркую и специфичную симптоматику и при наличии, несомненно, был бы распознан во время обследования больной в дерматологической клинике. Фиброз мягких тканей ротовой полости развивается также при некоторых опухолевых заболеваниях и реактивных состояниях. В большинстве этих случаев фиброз представлен в виде четко отграниченных плоских или узловых образований.

Таким образом, анализ клинической картины и течения болезни позволяет диагностировать у данной больной ПФП III стадии. ПФП является редким, но потенциально угрожающим жизни пациента заболеванием. Своевременная его диагностика необходима для раннего начала консервативного лечения, которое может затормозить развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Joshi S.G. Fibrosis of the palate and pillars. *Indian J Otolaryngol* 1953;4:1.
- Cox S.C., Walker D.M. Oral submucous fibrosis. A review. *Aust Dent J* 1996;41(5):294–9.
- Aziz S.R. Oral submucous fibrosis: an unusual disease. *J N J Dent Assoc* 1997;68(2):17–9.
- Paissat D.K. Oral submucous fibrosis. *Int J Oral Surg*. Oct 1981;10(5):307–12.
- Tilakaratne W.M., Klinikowski M.F., Saku T. et al. Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. *Oral Oncol* 2006;42(6):561–8.
- Liao P.H., Lee T.L., Yang L.C. et al. Adenomatous polyposis coli gene mutation and decreased wild-type p53 protein expression in oral submucous fibrosis: a preliminary investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2001;92(2):202–7.
- Ranganathan K., Devi M.U., Joshua E. et al. Oral submucous fibrosis: a case-control study in Chennai, South India. *J Oral Pathol Med* 2004;33(5):274–7.
- Rajalalitha P., Vali S. Molecular pathogenesis of oral submucous fibrosis - a collagen metabolic disorder. *J Oral Pathol Med* 2005;34(6):321–8.
- Rajendran R., Vidyanani. Familial occurrence of oral submucous fibrosis: report of eight families from northern Kerala, South India. *Indian J Dent Res* 2004;15(4):139–44.
- Paul R.R., Mukherjee A., Dutta P.K. et al. A novel wavelet neural network based pathological stage detection technique for an oral precancerous condition. *J Clin Pathol* 2005;58(9):932–8.
- Pindborg J.J. Oral submucous fibrosis: a review. *Ann Acad Med Singapore* 1989;18(5):603–7.
- Canniff J.P., Harvey W., Harris M. Oral submucous fibrosis: its pathogenesis and management. *Br Dent J* 1986;160(12):429–34.
- Laskaris G., Bovopoulou O., Nicolis G. Oral submucous fibrosis in a Greek female. *Br J Oral Surg* 1981;19(3):197–201.
- Gupta P.C., Hebert J.R., Bhonsle R.B. et al. Dietary factors in oral leukoplakia and submucous fibrosis in a population-based case control study in Gujarat, India. *Oral Dis* 1998;4:200–6.
- Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина, 1989;672 с.

Поступила 09.06.2011