

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ГОРБАТОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И ОРГАНОВ РТА**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

Козлова Марина Владленовна

МОСКВА – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	24
1.1 Общая характеристика, классификация, этиопатогенез предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.....	24
1.2 Методы диагностики предопухолевых состояний слизистой оболочки рта...	34
1.3 Общие принципы терапии предопухолевых состояний слизистой оболочки рта	45
1.4 Характеристика и оценка качества жизни пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта.....	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1 Материал клинических наблюдений	61
2.2 Дизайн диссертационного исследования	68
2.3 Клиническое исследование	70
2.3.1 Анкетирование первичного пациента	70
2.3.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта	71
2.3.3 Фотодокументирование и определение размеров морфологических элементов слизистой оболочки рта.....	74
2.4 Дополнительные инструментальные исследования	76
2.4.1 Аутофлуоресцентная стоматоскопия для диагностики состояния морфологических элементов слизистой оболочки рта.....	76
2.4.1.1 Стандартная аутофлуоресцентная стоматоскопия	76
2.4.1.2 Усовершенствованная аутофлуоресцентная стоматоскопия	78
2.4.2 Трансоральное ультразвуковое сканирование патологических элементов слизистой оболочки рта	80
2.4.3 Конусно-лучевая компьютерная томография.....	81
2.5 Лабораторные методы исследования.....	83
2.5.1 Клинический и биохимический анализы биологической жидкости.....	83
2.5.2 Исследование биологических маркеров в смешанной слюне.....	83

2.5.2.1 Порядок сбора нестимулированной цельной слюны для анализа биологических маркеров.....	84
2.5.2.2 Биохимические исследования смешанной слюны	84
2.5.2.3 Определение содержания матриксной металлопротеиназы-8 (ММР-8)....	85
2.5.2.4 Определение содержания тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМР-1).....	86
2.5.2.5 Определение содержания антигена плоскоклеточной карциномы (SCC).	87
2.5.3 Морфологическое исследование	87
2.6 Методы лечения	88
2.7 Оценка качества жизни пациентов.....	91
2.8 Методы статистической обработки результатов.....	91
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ГИПЕРКЕРАТОТИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ (I ГРУППА)	
3.1 Анкетирование пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	95
3.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)	96
3.3 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов	101
с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	101
3.4 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 1а).....	102
3.5 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 1а)	104
3.6 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)	106
3.7 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов	109
с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	109

3.7.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови.....	109
3.7.2 Биохимические исследования смешанной слюны.....	110
3.8 Лечение пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	118
3.9 Оценка качества жизни пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	121
3.10 Диспансерное наблюдение пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а).....	122
3.11 Анкетирование пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)	129
3.12 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б).....	130
3.13 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов.....	135
с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)	135
3.14 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 1б)	136
3.15 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 1б)	138
3.16 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б).....	140
3.17 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов	143
с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)	143
3.17.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови	143
3.17.2 Биохимические исследования смешанной слюны	144
3.18 Лечение пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б).....	151
3.19 Качество жизни пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)	154

3.20 Диспансерное наблюдение пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б).....	156
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ЯЗВЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ (II ГРУППА).....	
4.1 Анкетирование пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	164
4.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	164
4.3 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов.....	169
с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	169
4.4 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 2а).....	171
4.5 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 2а).....	173
4.6 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	178
4.7 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов.....	182
с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	182
4.7.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови.....	182
4.7.2 Биохимические исследования смешанной слюны.....	184
4.8 Лечение пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	197
4.9 Оценка качества жизни пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	202
4.10 Диспансерное наблюдение пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а).....	204
4.11 Анкетирование пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б).....	209

4.12 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б).....	210
4.13 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б).....	214
4.14 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 2б)	216
4.15 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 2б).....	218
4.16 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)	220
4.17 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов	222
с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)	222
4.17.1 Клинический и биохимический анализ периферической крови.....	222
4.17.2 Биохимические исследования смешанной слюны	223
4.18 Лечение пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)	237
4.19 Оценка качества жизни пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)	239
4.20 Диспансерное наблюдение пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)	242
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	253
ВЫВОДЫ.....	279
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	281
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	283
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	285

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Мониторинг распространенности предопухолевых состояний (ПС) слизистой оболочки рта (СОР) вызывает определенные сложности, связанные с отсутствием общестатистических данных в масштабах Российской Федерации. Большинство исследователей формируют базу данных о заболеваемости ПС в рамках собственного клинического приема или области проживания, что обуславливает вариативность размаха процента встречаемости ПС СОР. По данным разных авторов, в структуре заболеваний СОР указанная патология составляет от 15 до 40% [28; 36; 67; 71; 93; 97; 103; 153; 159].

Кроме того, затруднение вызывает понимание терминов «предопухолевое состояние» (ПС) или «предопухолевое заболевание» (ПЗ), отличительными характеристиками которых является отсутствие одного или более критериев, определяющих начало неопластического процесса [14; 31; 33]. Формирование онконастороженности основано на степени вероятности риска появления дисплазии из различных нозологических единиц ПС, относящихся к патологии СОР [9; 60; 145; 168; 199; 200].

Известно, что предикторами в развитии рака являются различного вида хронические травмы и воспалительные процессы, сопровождающиеся нарушением целостности СОР с образованием вторичных элементов поражения, таких как эрозия, язва или гиперкератотические отложения [35; 83; 112]. Надо отметить, что внимание на местные факторы риска в развитии ПС обращают после появления начальных или выраженных признаков озлокачествления патологического очага СОР.

Значимым аргументом для постоянного наблюдения за ПС являются сведения о том, что раннее выявление процесса малигнизации элементов поражения СОР увеличивает процент выживаемости и обуславливает качество жизни (КЖ) пациентов [78]. Так, после комбинированного лечения ЗНО языка выживаемость пациентов через 5 лет низкая, остаются в живых 41% больных [104].

Подобные операции сопровождаются инвалидизацией, требуют значительных усилий для реабилитации онкологических больных и влияют на КЖ пациентов [77; 111; 155; 257].

Одним из основных критериев, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики [47]. Все исследователи указывают (1990–2022 гг.) на парадоксальную ситуацию, когда при хорошей визуализации области обследования диагноз «новообразование СОР» регистрируется на III и IV стадиях, тогда как I – в 11–15% случаев [10; 161]. По статистическим данным, в 2021 году поздние стадии опухолей полости рта выявлены у 62% пациентов, и данный показатель не снижается по сравнению с 2016 годом [47; 73; 74].

В связи с вышесказанным следует признать, что усилия исследователей направлены на поиск диагностических методов, способных выявить клеточную дисплазию у пациентов на ранней стадии развития неопластического процесса и определить прогноз ПС, однако до настоящего времени данный вопрос окончательно не решен [47].

Самым распространенным методом исследования в амбулаторной практике врача-стоматолога является аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС) [21; 25; 84; 98; 125; 136; 187; 266].

Перспективным диагностическим тестом для верификации заболеваний СОР считают оптическую когерентную томографию (ОКТ) [37; 180; 197; 216].

В последнее десятилетие возрос интерес к выявлению разноплановых маркеров в биологических жидкостях (кровь, ротовая жидкость), которые позволяют диагностировать состояние организма, что связано с появлением новых возможностей исследований [68; 81; 185; 188; 189; 191; 218]. Подтверждено, что состав первичной слюны не отличается от плазмы крови, данный факт расширяет возможности неинвазивных методов распознавания и изучения патологии, в том числе и на ранних стадиях [218; 263; 280]. В проведенных клинических испытаниях у пациентов с неопластической трансформацией

отмечено возрастание значений концентрации матриксных металлопротеиназ и снижение их ингибиторов в ротовой жидкости [32; 80].

Перечисленные методы показали надежные результаты для подтверждения диагноза ЗНО СОР на выраженных стадиях заболевания, но относятся к дорогостоящим и требуют специального оснащения клинической лаборатории [59; 68; 80; 188; 272]. Обработка библиотечных данных с использованием искусственного интеллекта Big Data для структурированного массива информации показала целесообразность изучения онкомаркеров в биологических жидкостях для определения прогноза ПС и ЗНО [218; 237; 263].

Одно из современных направлений дополнительных исследований основано на методах лучевой диагностики в определении размера, толщины первичного очага и рецидивов опухоли орофарингеальной области. У больных с выявленным впервые плоскоклеточным раком языка точность ультразвукового исследования совпадает с данными биопсии в 88,3% случаев [6; 144; 147]. Сравнение методик УЗИ и МРТ показало, что достоверность совпадений результатов ультразвукового обследования с гистологическим на 25,4% выше, чем при МРТ [6; 47; 63; 122].

Анализ проводимых исследований по вопросу диагностики ПС и новообразований органов и СО ПР показал, что результаты носят разрозненный хаотичный характер и представляют в большей степени научный интерес, недостаточно разработан системный подход к их применению в клинической практике. Своевременная диагностика и постоянное наблюдение за ПС являются социально значимыми направлениями, так как напрямую связаны с качеством жизни людей, что обуславливает активный поиск решения указанной проблемы.

Таким образом, актуальной проблемой является формирование междисциплинарного взаимодействия врачей различных специализаций для комплексного обследования пациентов с ПС СОР, организации маршрутизации, выбора методов лечения, их мониторинга, определившее направление нашего исследования.

Степень разработанности темы

Вопросу диагностики заболеваний СОР, в особенности ПС, в последнее десятилетие уделяется значительное внимание. Активно внедряется в практическую стоматологию АФС-методика обследования СОР в рамках программы онкоскрининга, которая позволяет выявить патологические очаги на СО. Но вызывает затруднения интерпретация результатов исследования, что обусловлено отсутствием объективных критериев оценки [21; 25; 84; 97; 125; 136].

Отечественные и зарубежные исследователи разрабатывают и адаптируют к массовому применению в клинике метод оптической когерентной томографии для изучения гиперкератотических элементов СОР. Ограниченное проникновение сигнала в ткани СО до 1,5 мм снижает эффективность диагностики заболеваний СОР, тем не менее данный метод считают перспективным и сопоставимыми с гистологическими исследованиями [180; 197; 216].

Для выявления на начальных стадиях ЗНО СОР в смешанной слюне пациентов оценивают нарушение соотношений матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, однако подобные исследования для определения ПС не проводились [68; 80; 185; 188; 189; 191; 218].

Методы лучевой диагностики с высокой точностью до 88% диагностируют ПКР языка, при этом для обследования состояния морфологических элементов ПС не применяются [6; 63; 122].

Анализ проводимых исследований по вопросу диагностики ПС и раннего выявления новообразований органов и СО ПР показал, что результаты носят разрозненный характер и представляют в большей степени научный интерес; недостаточно разработан системный подход к их применению в клинической практике. Своевременная диагностика и постоянное наблюдение за ПС являются социально значимыми направлениями, так как напрямую связаны с качеством жизни людей, что и обуславливает активный поиск решения указанной проблемы, определяет цель и задачи исследования.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики, лечения, прогнозирования течения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости предопухолевых состояний слизистой оболочки и органов рта на амбулаторном приеме врача - стоматолога в зависимости от нозологической формы.
2. Усовершенствовать метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью окрашивания раствором 1%-го толуидинового синего для выявления малигнизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.
3. Сравнить эффективность методов усовершенствованной и стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии в выявлении неопластических изменений эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта.
4. Разработать способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц.
5. Описать эхопризнаки предопухолевых состояний слизистой оболочки рта и злокачественного новообразования.
6. Обосновать по результатам трансорального ультразвукового исследования основные принципы лечения пациентов с лейкоплакией плоской и веррукозной формами, хронической язвой, эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта.
7. Создать и адаптировать в клиническую практику схемы прогноза течения, диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта на основании показателей концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений.
8. Разработать программу комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта.

Научная новизна исследования

Впервые проведено усовершенствование метода аутофлуоресцентной стоматоскопии и оценка его эффективности в выявлении неопластической трансформации язвенных поражений слизистой оболочки рта на первичном приеме врача-стоматолога.

Впервые разработан способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц.

Впервые по данным трансорального ультразвукового исследования описана эхосемиотика различных форм лейкоплакии (плоской и веррукозной), хронической язвы, эрозивно-язвенной формы плоского лишая и выделены дифференциальные признаки, характерные для озлокачествления хронического язвенного процесса слизистой оболочки рта.

Впервые на основе концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы) разработаны схемы прогноза течения и обоснования сроков диспансерного наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

Впервые разработана программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями на основании результатов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования представлено аргументированное обоснование включения высокотехнологических диагностических методов в алгоритм действий для определения маршрутизации пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта, тактики и методов их лечения, течения и сроков диспансерного наблюдения, составления прогноза.

Усовершенствованная аутофлуоресцентная стоматоскопия эффективна в выявлении диспластических изменений слизистой оболочки рта врачами-стоматологами и определении «первого мнения» об этиологии патологических изменений [Патент №2722766 от 16.01.2020].

Предложенный способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц позволяет оценить состояние морфологических элементов, на основании полученных результатов провести дифференциальную диагностику хронического воспалительного процесса и неопластической трансформации, рассчитать размеры патологических очагов, составить маршрутизацию, определить план лечения и выбрать методы местной терапии [Патент №2795178 от 28.04.2023].

Анализ концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы на этапах первичной диагностики и после лечения позволяет прогнозировать течение предопухолевых состояний слизистой оболочки рта, скорректировать фармакотерапию, установить сроки диспансерного наблюдения [Заявка на изобретение №2022114064 от 25.05.2022].

Разработанная программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, охватывает этапы диагностики, лечения и диспансеризации, разрешает вопросы взаимодействия между врачами стоматологических и лечебных отделений поликлиники или лечебно-профилактических учреждений здравоохранения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, включает 3 этапа: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение. На основании комплексного обследования 294 пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки аргументировано

принимается решение о маршрутизации, выборе метода лечения, определении прогноза заболевания. Реализация цели и задач исследования осуществляется с помощью современных методов: клинических, лучевых (рентгенологический, ультразвуковой), оптических (аутофлуоресцентная стоматоскопия, стоматоскопия с окрашиванием), биохимических (крови и ротовой жидкости), морфологических (цитологический, гистологический). С целью оценки развития заболевания слизистой оболочки рта, соматического статуса, качества жизни проводится анкетирование, в том числе по опросникам, разработанным автором. Полученные результаты в зависимости от закона распределения данных проанализированы с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлена частота встречаемости предопухолевых заболевания слизистой оболочки рта на амбулаторном стоматологическом приеме – 12,1%: лейкоплакия диагностирована в 5,9% (плоская форма – 3,1%, веррукозная – 2,8%), эрозивно-язвенная форма плоского лишая – в 4,2%, хроническая язва – в 2% от общего числа наблюдений.
2. Усовершенствованный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии позволяет эффективно выявлять неопластические изменения слизистой оболочки рта у пациентов с язвенными элементами и может быть рекомендован для применения врачами первичного звена на стоматологическом приеме.
3. На основании предложенного способа трансорального ультразвукового исследования линейным датчиком с частотой 22 МГц морфологических элементов (кератотических, язвенных) слизистой оболочки рта описана эхосемиотика предопухолевых состояний, разработана маршрутизация, обоснованы методы выбора лечения.
4. Анализ концентрации белков матриксной металлопротеиназы-8, антигена плоскоклеточной карциномы, тканевого ингибитора матриксной

металлопротеиназы-1 и их соотношений у пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта позволяет составить прогноз течения заболевания и планировать сроки диспансерного наблюдения.

5. Создана и научно аргументирована программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями слизистой оболочки рта по разработанным схемам комплексного обследования, лечения и диспансерного наблюдения.

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования внедрены в программы обучения ординаторов по специальностям: «стоматология терапевтическая», «стоматология хирургическая», «стоматология ортопедическая», «стоматология детская», «ортодонтия», в циклы повышения квалификации врачей-стоматологов и профессиональной переподготовки на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия», в практическую деятельность отделений: терапевтической стоматологии, ортопедической стоматологии, челюстно-лицевой и хирургической стоматологии «Центра клинической и эстетической стоматологии» ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, стоматологического отделения «Клинической больницы № 1» УД Президента РФ, ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 66» Департамента здравоохранения города Москвы, стоматологической поликлиники ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждена достаточным количеством клинических, лучевых, оптических, лабораторных, морфологических исследований. Проведены многоуровневое обследование, комплексное лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки: с лейкоплакией (плоской и веррукозной форм) – 143, плоским лишаем эрозивно-язвенной формы – 103, хронической язвой – 48. Исследования выполнены на высоком технологическом уровне с применением

оборудования экспертного класса и современных методов: аутофлуоресцентной стоматоскопии, рентгенологического, трансорального ультразвукового сканирования в режимах «В» и доплеровского картирования, иммуноферментного анализа ротовой жидкости с определением биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы), статистической обработки.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены на совместном межвузовском заседании кафедр: стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»; оториноларингология ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»; терапевтической стоматологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»; челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова; института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» протокол №9 от 30 июня 2023 года.

Значимые результаты исследования обсуждены на 15 научно-практических конференциях международного и всероссийского уровня, таких как: II Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 20 октября 2017 года; III Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», посвященная 10-летию кафедры стоматологии, Москва, 24 октября 2018 года; Междисциплинарный конгресс с международным участием

«Современный комплексный подход к лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 17 мая 2019 года; International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Beijing, 28 september 2019; IV Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта «Кремлевские чтения», Москва, 23 октября 2019 года; Междисциплинарная конференция «Ранняя диагностика злокачественных опухолей головы и шеи», Москва, 24 октября 2020 года; Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2020–2021. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи», Минск, 6–7 мая 2021 года; XIX Всероссийский стоматологический форум с международным участием – 2022, посвященный 100-летию МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва, 9–10 февраля 2022 года; Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи», посвященный памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова, Минск, 5–6 мая 2022 года; II Конференция «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия», Москва, 16–17 декабря 2022 года; Московская межрегиональная конференция с международным участием «Проблемы ранней диагностики, лечения, маршрутизации и реабилитации больных со ЗНО органов головы и шеи», Москва, 3–4 февраля 2023 года; XX Всероссийский стоматологический форум с международным участием – 2023, Москва, 7–8 февраля 2023 года; XLVI Международная научная конференция «Высокие технологии и инновации в науке», Тюмень, 26 мая 2023 года; XIV Всероссийская научно-практическая конференция, Ростов-на-Дону, 22 июня 2023 года; I Foreign International Scientific Conference «Joint innovation – Joint development», Gingdao (China), 29 June 2023.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифру научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки) и включает направление исследований по изучению эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта.

Публикации результатов исследования

По результатам исследовательской работы опубликовано 29 печатных работ, в том числе 14 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ; 5 статей в зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, 2 патента на изобретение РФ, 1 заявка на изобретение.

1. Горбатова, Е.А. Влияние эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на качество жизни пациентов / Е.А. Горбатова, Е.А. Есина, Л.А. Итарова и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 83–87.
2. Баштовой, А.А. Совершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у маломобильных пациентов / А.А. Баштовой, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова и др. // Ин-т стоматол. – 2019. – № 83. – С. 70–73.
3. Горбатова, Е.А. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор) / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 119–123.
4. Горбатова, Е.А. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.В. Лобачева // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2020. – Т. 32. – № 3. – С. 33–37.
5. Горбатова, Е.А. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский и др. // Пародонтология. – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 203–209.

6. Лобачева Е.В., Горбатова Е.А., Козлова М.В. Ранние методы установления опухолевой трансформации заболеваний слизистой оболочки рта. // Росс. стоматология. 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 31–76.
7. Горбатова, Е.А. Эффективность консервативного лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в профилактике развития дисплазии / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, О.В. Богдашина // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 87–90.
8. Горбатова, Е.А. Антиген плоскоклеточной карциномы – биомаркер в определении прогноза плоского лишая полости рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.С. Герштейн и др. // Клини. стоматология. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 112–119.
9. Горбатова, Е.А. Дифференциальная диагностика лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Совр. стоматология. – 2022. – Т. 4. – № 89. – С. 43–46.
10. Горбатова, Е.А. Обоснование выбора метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Главный врач Юга России. – 2022. – Т. 5. – № 86. – С. 12–15.
11. Горбатова, Е.А. Современные возможности дифференциальной диагностики хронических язвенных процессов языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев и др. // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 44–52.
12. Горбатова, Е.А. Современные принципы ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев, и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 46–50.
13. Горбатова, Е.А. Значение концентрации биологических маркеров смешанной слюны в эффективности лечения различных форм плоского

- лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский // Росс. стоматология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 40–41.
14. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики хронической язвы языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Росс. стоматология. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 48–49.
 15. Горбатова, Е.А. Определение прогноза течения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 50–54.
 16. Патент №2722766 Способ визуализации элементов поражения слизистой оболочки рта с помощью аутофлуоресцентной стоматоскопии с окрашиванием для проведения биопсии / Горбатова Е.А., Козлова М.В., Рябов В.В. / заявитель и патентообладатель ФГБУ ДПО «ЦГМА» — заявка № 2019122887 от 19.07.2019, опубл. 03.06.2020 Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2020. – №16. – 2 с.
 17. Патент №2795178 Способ исследования патологических очагов полости рта / Горбатова Е.А., Козлова М.В., Зубарев А.В. / заявитель и патентообладатель ФГБУ ДПО «ЦГМА» — заявка № 2022103180 от 09.02.2022, опубл. 28.04.2023 Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» – 2020. – № 13. – 12 с.
 18. Заявка на изобретение № 2022114064 от 25.05.2022. Способ диагностики течения плоского лишая слизистой оболочки рта и способ его лечения. Горбатова Е.А., Козлова М.В.
 19. Горбатова Е.А., Козлова М.В. Прогноз эффективности лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки рта. В сб.: Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-лицевой области и шеи. Сб. тр. Национальн. конгресса с междунар. участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова. Минск: 2022. С. 419–424.

20. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // *Флагман науки: научный журнал*. – 2023. – № 4 (4). – С. 186–191.
21. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров в прогнозе течения плоского лишая слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Joint innovation – Joint development: сборник статей I Foreign International Scientific Conference (Gingdao (China), 29 июня 2023 года)*. – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 12–16.
22. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Высокие технологии и инновации в науке: сборник статей XLVI Международной научной конференции (Тюмень, 26 мая 2023 года)*. – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 15–19.
23. Горбатова, Е.А. Биологические маркеры в смешанной слюне как предикторы рецидива плоского лишая слизистой оболочки рта на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Наука сегодня: глобальные вызовы, пути развития. Серия: естественные и технические науки: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 22 июня 2023 года)*. – г. Ростов-на-Дону, ООО «Издательство «Манускрипт». – 2023. – С. 96–100.
24. Горбатова, Е.А. Обоснование сроков динамического наблюдения пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // *Восточно-европейский журнал* – 2023. – Т. 1. – № 6(91). – С. 18–22.
25. Gorbatoва, E.A. Biological markers of MMP-8 (matrix metalloproteinase 8) and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1) in the oral fluid in various forms of lichen planus and their role in assessing the clinical course of the

- disease / E.A. Gorbatova, M.V. Kozlova, N.E. Kushlinskii, et al. // Archiv EuroMedica. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 80–85.
26. Gorbatova, E. Improvement of autofluorescence imaging method in detection of cancerous lesions of the oral mucosa / E. Gorbatova, M. Kozlova, L. Dzikovitskaya, et al. // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 104–107.
27. Gorbatova, E. Prognostic role of the biomarker for squamous cell carcinoma antigen in oral lichen planus / E. Gorbatova, M. Kozlova, N. Kushlinskii, et al. // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. e1–e11.
28. Kozlova M.V., Gorbatova E.A., Ryabov V.V. Evaluation of the effectiveness of non-invasive methods for the diagnosis of malignant neoplasms of the mouth. Materials of the International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». Beijing: september 28, 2019. P. 108–115.
29. Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Zubarev A.V. Modern aspects of the diagnosis of chronic ulcerative processes of diseases of the oral mucosa. In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration. Proceedings of the International Conference. Beijing: 2022. P. 110–117.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично провела все научные исследования, проанализировала результаты, написала и оформила диссертационную работу, автореферат, обследовала и провела лечение 2468 пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, из которых были сформированы группы с предопухолевыми состояниями. Автором созданы и внедрены 2 изобретения и 1 заявка на изобретение, сформулирована программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями на основе разработанных методов диагностики, лечения и прогнозирования течения лейкоплакии плоской и веррукозной форм, хронической язвы, плоского лишая эрозивно-язвенной формы.

Объем и структура диссертационного исследования

Диссертация изложена на 319 страницах, построена по традиционному типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографии, которая включает 283 источника (отечественных – 168, зарубежных – 115), приложений. Работа иллюстрирована 142 рисунками и содержит 50 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика, классификация, этиопатогенез предопухолевых состояний слизистой оболочки рта

В структуре заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) ПС составляют, по данным разных авторов, от 15 до 40% [28; 36; 67; 71; 97; 103; 104; 153; 159]. На протяжении последнего десятилетия регистрируется отчетливая тенденция к росту числа пациентов с указанной патологией [73; 74; 91].

По локализации выделяют предопухолевые состояния слизистой оболочки (СО) губ, языка, щек, неба, дна полости рта, альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей.

Предопухолевые заболевания (ПЗ) слизистой оболочки рта (СОП) в настоящее время находятся под пристальным вниманием представителей всех стоматологических специальностей в связи с высокой медико-социальной значимостью.

Предопухолевые патологические изменения, будучи в большинстве случаев изначально формально доброкачественными [173; 174; 176; 179; 251; 264; 278; 279], тем не менее обладают потенциалом к малигнизации. Под действием различных факторов со временем ПС способны изменяться и подвергаться дальнейшему развитию, приобретая злокачественный характер течения [264; 277; 278]. Так, согласно данным литературы, частота развития ЗНО СОП из ПС составляет от 61 до 85% [9; 78; 145; 168; 199; 200]. Таким образом, в патогенетическом отношении ПС СОП рассматриваются как промежуточная стадия злокачественных опухолей.

Указанными особенностями следует объяснить необходимость выделения ПС СОП в отдельную группу, требующую отдельного рассмотрения и особого внимания клиницистов [88; 97; 100].

Введение в клиническую практику понятия «предрак» связано с работами французского дерматолога W.A. Dubreuilh (1896) по изучению кератозов кожи, которые в выступлении на Международном конгрессе дерматологов в Лондоне

(Великобритания) он охарактеризовал как «предшественники рака». В последующем возможность развития злокачественных опухолей из предопухолевых патологических процессов стала предметом для исследований ученых и клиницистов, получив убедительное эпидемиологическое, патофизиологическое, молекулярно-генетическое и эпигенетическое обоснование [161; 271].

Этиология ПС СОР многофакторна и включает общие и местные причины. Во многих случаях их воздействие происходит на фоне целого ряда специфических факторов, служащих предикторами развития рака. Воспалительные процессы и различного рода хронические травмы, сопровождающиеся нарушением целостности СО, снижают иммунологический статус и являются фоном для развития ПС [15; 58; 57; 60; 101; 184; 251].

В настоящее время активно обсуждается роль в возникновении ПС инфекционных агентов, включая вирусы, грибы, бактерии и паразитов. По некоторым данным, более 20% всех случаев ЗНО СОР могут быть связаны с инфекционной этиологией [4; 132; 182; 275].

Большое значение в развитии ПС и, соответственно, их дальнейшей трансформации в ЗНО имеет отсутствие рациональной терапии на этапах лечения и эффективного диспансерного наблюдения [3; 13; 90; 127; 168; 209]. Этот вопрос, в свою очередь, тесно связан с такими проблемами, как обращаемость пациентов на ранних стадиях заболевания и своевременное выявление предопухолевых нозологических форм (НФ) [59; 88; 94; 149].

В разные годы в нашей стране и за рубежом было предложено большое количество систематизаций ПС СОР. В СССР и РФ были известны и применялись рабочие классификации И.Г. Лукомского (1945 г.), А.И. Рыбакова (1978 г.), П.Т. Максименко (1998 г.) и др. Существующие классификации в значительной степени основаны на степени вероятности риска развития рака из различных предопухолевых нозологических единиц и подразделяются на 2 основные группы: факультативные и облигатные [60; 94; 146].

Другой критерий деления ПС на предраковые повреждения и предраковые состояния нашел отражение в предложенной Всемирной организацией

здравоохранения (ВОЗ) классификации 1978 г. В первую группу входят поражения, локализованные непосредственно в полости рта (ПР) (морфологические изменения тканей), у которых вероятность развития рака выше, при этом внешне не имеющие достоверных признаков неопластических изменений (лейко- и эритроплакии, подслизистый фиброз (ПФ) и т. д.), во вторую – соматический и коморбидный статус пациентов, повышающий риск развития рака СОР [265; 271].

Позже, в 2005 г., ВОЗ ввела понятие «oral potentially malignant disorders» (OPMDs) – потенциально злокачественные заболевания полости рта, определяемые как «поражения или состояния с высоким риском наличия злокачественной опухоли либо на момент первоначальной диагностики, либо в будущем» [38; 32; 265; 275; 279]. К ним относят лейко- и эритроплакию, ПФ, плоский лишай (ПЛ), никотиновое поражение СОР, дискоидную красную волчанку, актинический хейлит. Кроме этого, в 2020 г. данный список дополнен лихеноидными поражениями СОР и стоматологическими проявлениями реакции «трансплантат против хозяина».

К настоящему времени понятие «потенциально злокачественные заболевания полости рта» (OPMDs) переопределено как «потенциально предраковые поражения эпителия полости рта» (PROELs) – семантически более широкое понятие для установления как гистологических, так и клинических изменений, имеющих возможность неопластической трансформации.

В связи с этим следует подчеркнуть необходимость четкого разграничения PROELs и дисплазии эпителия СОР (oral epithelial dysplasia) [278; 279]. Последняя выявляется гистологически и относится по ВОЗ к предопухолевому эпителиальному поражению, для которого характерны клеточная атипия и утрата нормального пути дифференцировки клеток, не достигающее при этом стадии «рак in situ» [225; 264; 265].

Группа иранских специалистов недавно предложила оригинальную классификацию ПС СОР, базирующуюся на учете этиологических факторов их развития [222]. Другая группа стоматологов – из Индии и Саудовской Аравии – в

2020 г. предложила классификацию предраковых заболеваний СОР, основанную на риске малигнизации этих состояний [265].

Таким образом, на сегодняшний день следует констатировать отсутствие единой патогенетически обоснованной классификации ПС СОР, что обусловлено среди прочего недостаточной четкостью теоретических представлений о «предраке» и разноречивыми данными о частоте озлокачествления отдельных НФ [91; 127; 169; 225].

Эпидемиология предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта в различных регионах РФ. В открытых литературных источниках отсутствует информация о скрининговых исследованиях, позволяющих судить об эпидемиологии ПС СОР на территории РФ, в основном они носят разрозненный характер и выполнены в рамках диссертационных работ. По указанным причинам затруднен статистический анализ заболеваемости и изучение частоты возможной трансформации предопухолевых НФ в ЗНО. Вышеперечисленные факты затрудняют анализ литературных данных о распространенности и частоте встречаемости ПС СОР.

Кроме того, не всегда возможно точно оценить момент перехода предракового процесса в опухоль. Этим объясняется и тот факт, что доля выявления заболеваний раком СОР на 1–2 стадиях не превышает 36% [14; 26; 73; 74]. Масштабы изучения эпидемиологии заболеваний СОР (в т.ч. предопухолевых) уступают объемам исследований по распространенности и структуре других НФ, например патологии пародонта, кариеса и его осложнений [60].

С известной степенью вероятности можно предположить, что с учетом общности этиопатогенетических факторов для ПС и рака данной локализации распространенность предраковых изменений в целом может быть аналогичной таковой для злокачественных поражений [127; 264; 265; 278; 279].

В ходе многолетних эпидемиологических исследований стоматологического статуса среди населения различных регионов России установлены наиболее распространенные ПС СОР [47]. Среди них лидирующее место занимают ПЛ (6,20–22,87%) и травматические язвы (2,01–15,38%), указанные НФ

выявлены в 3,23% случаев у жителей Тулы и Тульской области, 8,05% – Волгограда и Волгоградской области, 9,3% – среди населения Архангельска, 6,2% – Свердловской области и 11,04% – Нижнего Новгорода [23; 28; 36; 47; 67; 71; 97; 103; 153; 159].

В Томской области за период 2014–2019 гг. среди 1644 обследованных по поводу заболеваний СОР и ККГ диагностировали ПС в общей структуре патологии 25,7%, из них: лейкоплакию (12,5%), ПЛ (10,8%), папилломатоз (2,0%) и абразивный преканцерозный хейлит Манганотти (0,4%) [104].

С 2015 по 2018 гг. проведено обширное скрининговое эпидемиологическое исследование распространенности рака и ПС СОР на базе стоматологических клиник города Москвы; Тулы и Тульской области; Пермского края; Ямало-Ненецкого автономного округа, в рамках реализации национальной программы «Здравоохранение» и майских указов президента РФ. Всего обследованы 217 806 человек в возрасте 18–92 лет. Различные ПС СОР выявлены у 3,23% обследованных. При этом свыше 50% случаев приходились на эрозивно-язвенную форму лейкоплакии (54,5%), а гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы ПЛ составили 28,3% от наблюдений. В 0,73 и 0,71% случаев установлены доброкачественные и злокачественные опухолевые образования челюстно-лицевой области [97].

В 2019 году по результатам анкетирования врачей-стоматологов Московской области установлено, что лейкоплакия (32,9%); плоский лишай – 6,4% наиболее часто встречаются среди ПС на амбулаторном приеме [167].

В целом необходимость изучения распространенности и нозологической структуры ПС СОР определяется тем, что анализ данных показателей позволит идентифицировать потребности в оказании специализированной стоматологической помощи среди населения конкретного региона, а также определить первоочередные задачи по повышению качества диагностики и лечения пациентов этого профиля [3; 14; 19; 26; 35; 166].

Этиопатогенез предопухолевых заболеваний СОР. В этиологии ПС в первую очередь рассматривают хроническую травматизацию СО различными

факторами: механическими – постоянное (привычное) прикусывание языка, щек и губ; химическими – употребление табака в курительной или бездымной форме (жевательный, нюхательный); термическими – систематический прием очень горячей либо острой пищи; физическими – микротоки в следствии наличия разнородных металлов в сплавах конструкционных материалов, которые способствуют нарушению обменных процессов в СОР [4;5; 31; 38; 58; 59; 109; 184; 222; 228; 249; 252].

В качестве предрасполагающих факторов в генезе ПС СОР имеют значение неоптимальное ортопедическое лечение, некачественно проведенные терапевтические реставрации зубов, патологический прикус; алиментарная недостаточность витаминов А, Е и группы В [24; 60; 109; 221].

Показано влияние потребления алкогольных напитков на возможное развитие ПС СОР. Регулярное употребление алкоголя может увеличить риск возникновения лейкоплакии ПР в 1,5 раза [225].

Интересный факт приводит Н. Nomura и соавт., которые на протяжении 6 лет наблюдали за пациентами, принимающими липосомальную форму доксорубина (противоопухолевого антибиотика), и установили с чувствительностью 100% и специфичностью 88%, что общая кумулятивная доза более 400 мг является предиктором развития ЛП [250].

В настоящее время окончательно не установлена возможная этиологическая роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) (Human papillomavirus, HPV) в развитии веррукозной ЛП. Среди других вирусных «агентов-кандидатов» в причинах возникновения ЛП называют вирусы простого герпеса (HSV) I и II типов, Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV) [90; 130; 131; 275].

Отдельно следует рассматривать вопрос об этиологии плоского лишая. Известны различные теории его возникновения (инфекционная/вирусная, нейрогенная, наследственная, интоксикационная, иммуноаллергическая и др.). В литературе имеются многочисленные указания на связь кандидозной инфекции и ПЛ: инфицирование морфологических элементов микроорганизмами рода *Candida* и длительная иммунодепрессивная терапия увеличивают риск развития

канцерогенеза [30; 83; 182; 196]. Медикаментозная иммуносупрессия способствует в том числе реинфицированию и персистенции заболевания, таким образом, в этиопатогенетическом отношении образуется порочный круг [199]. Многие исследователи подобные случаи рассматривают как идиопатические [30; 60; 92; 96; 114; 115; 139].

Заболевания СО характеризуются присущими им морфологическими чертами и особенностями клинического течения. В диагностике ПС СОР особое значение приобретают личный опыт врача-стоматолога, уровень компетенций в вопросе онкологической настороженности [9; 97; 104; 127; 265].

Лейкоплакия относится к ПС с хроническим течением, преобладанием процесса пролиферации и появлением очагов чрезмерного ороговения. В 1978 г. ВОЗ дала следующее определение лейкоплакии СОР, подтвержденное в 2005 г. с небольшими уточнениями: «кератотическое белое пятно или бляшка, которые не могут быть удалены путем поскабливания и при этом не могут быть клинически или патологически охарактеризованы как любое другое заболевание, не имеющее повышенного риска трансформации в рак» [5; 112; 138; 170].

На этапах клинического осмотра и морфологической структуры в соответствии с классификацией А.Л. Машкиллейсона (1971 г.) и данными, приводимыми в работах зарубежных авторов, выделяют плоскую, веррукозную (бляшечную, бородавчатую), эрозивную (эрозивно-язвенную), мягкую формы ЛП [60; 100; 173; 186].

Некоторые исследователи подразделяют ЛП на 4 клинических типа: I – плоские белые пятна или бляшки без красных компонентов; II – плоские белые пятна или бляшки с красными компонентами; III – слегка приподнятая или приподнятая белая бляшка, и тип IV – заметно приподнятая или возвышенная белая бляшка. При этом указывается, что лейкоплакия II типа в наиболее значительной степени связана с дисплазией эпителия [266].

В иностранной литературе существует деление ЛП на 2 типа: гомогенную (соответствующую плоской) и негетогенную (соответствующую веррукозной) [255].

Лейкоплакия встречается у 2% населения в соотношении мужчин к женщинам 3,22:1, с тенденцией увеличения распространенности заболевания с возрастом [170; 249]. По данным зарубежных авторов, частота выявления ЛП варьирует от 0,50 до 3,46% среди других патологий СОР [186].

ЛП представляет собой белое «бляшкообразное» поражение с наличием гиперкератоза, возникающее вследствие хронического раздражения СОР [254]. Важно при этом проводить дифференциальную диагностику подобных «белых» изменений СОР, которые могут быть клинической картиной других заболеваний, например кандидоза, ПЛ и т. д. [38; 276].

Часто ЛП протекает бессимптомно и безболезненно на протяжении многих лет. Патологический процесс может располагаться в любом отделе рта, преимущественно на СО щеки (25%), десны (20%), дне полости рта и языке – 10%, включают твердое и мягкое нёбо и альвеолярные отростки – 45% [112; 126; 138; 186].

При прогрессировании заболевания клетки зернистого слоя эпителия теряют способность к продукции кератогиалина с появлением гистологических признаков паракератоза, что ведет к появлению дисплазии либо увеличению ее степени [127, 170; 276].

Различные формы ЛП имеют неодинаковый прогноз, в том числе риск малигнизации, в целом частота злокачественной трансформации этой нозологической формы может составлять, по одним данным, от 0,1 до 17,5% [169; 173], по другим – от 0,13 до 34,0% [4; 278; 279].

Скорость злокачественной трансформации ЛП в плоскоклеточный рак колеблется от 0,5 до 36,4% [173]. Установлена наибольшая скорость злокачественной трансформации ЛП при локализации на дне полости рта, мягкого неба и языка [174].

Относительно риска неопластической трансформации отдельных форм плоская ЛП имеет низкий потенциал озлокачествления – 3–15% [4; 38; 168]. Наиболее «опасными» считаются веррукозная и эрозивно-язвенная клинические формы ЛП [174; 130]. Вероятность малигнизации веррукозной

лейкоплакии составляет от 30 до 70% [169; 186; 275]. N. Aggarwal и соавт. при среднем сроке наблюдения 7,4 года установили злокачественное перерождение ЛП в 61% случаев [170]. Малигнизация эрозивной формы ЛП, по литературным данным, выявлена в 21,4–25,0% случаев, а по времени может занимать от 1 до 5 лет [31; 60; 126; 169].

Хроническая травматическая («декубитальная») язва (ХДЯ) – данная патология заслуживает особого внимания с точки зрения клинициста, так как чаще всего требует дифференциальной диагностики со ЗНО.

Кроме того, имеются сложности, возникающие в связи с неоднозначностью терминологических понятий. В зарубежных публикациях наряду с определением «decubitus ulcer» (декубитальная язва) встречаются такие обозначения, как «traumatic ulceration» (травматическое изъязвление), «oral ulcer from chronic trauma» (язва рта из-за хронической травмы), «tropic ulcer» (трофическая язва), «neutrons-tropic ulcer» (язва в результате действия физического фактора), что в ряде случаев диктует необходимость уточнения контекста и четкого разграничения указанных нозологических форм [204]. В отечественных источниках, помимо «хроническая травматическая (декубитальная) язва» часто используют синонимы «хроническое травматическое повреждение», «хроническая механическая травма» [4; 60].

Чаще ХДЯ выявляют у пациентов пожилого возраста, что связано с появлением комплекса местных факторов: снижением высоты прикуса, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, зубоальвеолярной деформацией, наличием концевых дефектов зубных рядов, разрушенных коронок и корней зубов, хроническим пародонтитом с выраженной подвижности зубов II–III степени, снижением тургора и замедлением процессов регенерации эпителия СО. В результате длительного воздействия травмирующего агента на фоне воспаления возникает эрозия, а впоследствии – язва, длительно незаживающая – «декубитальная». Хронической считается язва, не регрессирующая в период 2–3 недель после появления [127;252].

Наиболее частая локализация хронических травматических ДЯ СОР – боковые поверхности языка, щеки, десневой край и дно ПР [91; 205].

В связи с поздним обращением больных за специализированной помощью язвенный дефект может достигать значительных размеров, проникая до мышечного слоя. Краевое уплотнение язвы может имитировать клиническую картину плоскоклеточной карциномы и, наоборот, последнюю можно принять за хроническое язвенное поражение [9; 145; 148; 168; 169; 204; 205; 222; 225; 279].

Неопластическая трансформация хронических язвенных поражений СОР чаще развивается у пациентов старше 65 лет, так как большинство из них пренебрегают проведением консервативной терапии и рекомендациями по устранению провоцирующих факторов.

Плоский лишай СОР (ПЛ) – воспалительное заболевание группы хронических дерматозов как с сочетанным поражением кожи и СО, так и с одиночными проявлениями на СОР [3; 60; 83; 107; 114; 139; 172]. Согласно различным оценкам, в общей структуре заболеваемости СОР на ПЛ приходится от 25% до 70% [4; 23; 159; 236]. ПЛ СОР встречается у 0,5–2% населения; чаще всего заболевают женщины (67%) среднего возраста [14; 28; 31].

В отечественной практике используется клиническая классификация Б.М. Пашкова (1961 г.), Е.В. Боровского и А.Л. Машкиллейсона (1984 г.). Согласно ей различают типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную и буллезную формы; иногда выделяют также атипичную форму [4; 60].

Полиморфизм клинических проявлений заболевания создает сложности в дифференциальной диагностике с такими патологиями СО, как ЛП, кандидоз, так называемые «белые» поражения и эритроплакия («красные» и эрозивные изменения) [60; 194; 251].

Основой диагностики ПЛ является регистрация морфологического элемента – папул белого цвета на СО с двусторонним и обычно симметричным расположением (75% случаев), в большинстве случаев в клинической практике встречаются несколько элементов: бляшка, эрозия, язва, пузырь [83; 114; 127].

Различные формы ПЛ могут переходить одна в другую. Наиболее типичным считается волнообразное течение заболевания с развитием ремиссии в ответ на терапию с последующим рецидивом [139; 236].

Вероятность неопластической трансформации ПЛ оценивают как равную 0,4–6,5% [209]. Наибольшие трудности представляет раннее выявление опухолевой трансформации ПЛ [49; 172; 179; 206; 272].

Таким образом, многообразие форм и клинико-морфологическое сходство ПЛ с предопухолевыми и другими заболеваниями СОР затрудняет разработку эффективных терапевтических методов, обеспечивающих длительную ремиссию.

Следует подчеркнуть, что раннее выявление, точная диагностика, динамическое наблюдение, оценка терапевтической эффективности в сочетании с онконастороженностью и междисциплинарным подходом в совокупности представляют собой основополагающие факторы оптимизации диагностики и своевременного лечения ПС и ранних форм ЗНО СОР [88; 97; 127].

1.2 Методы диагностики предопухолевых состояний слизистой оболочки рта

К настоящему времени разработано достаточное количество методов изучения состояния СОР, направленных в том числе на выявление потенциально существующих ПС. Визуальная диагностика закономерно представляет собой первичный этап исследования состояния СОР. Использование различных систем визуализации в качестве скрининговых методов диагностики определяется рядом факторов. Рутинный клинический осмотр в условиях дневного освещения или при искусственном свете оказывается недостаточным и может вести к многочисленным ложноотрицательным результатам.

В целях повышения диагностической эффективности в отношении выявления ПС разработаны алгоритмы стоматологического осмотра, основных критериев используется деление ПР на зоны, проводится информирование врачей о ключевых симптомах нозологических форм [9; 97; 127; 145; 168; 169; 222].

Для улучшения качества исследования СОР предлагаются нестандартные решения, в том числе применение кольпоскопа [193; 230].

Среди дополнительных методов исследования СО значительное место занимают методики, базирующиеся на оптических технологиях: аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС), оптическая когерентная томография (ОКТ), лазерная флуоресцентная спектроскопия (спектрометрия) (ЛФС), инфракрасная спектрометрия и ряд других.

При стоматоскопии осмотр СО осуществляется посредством различных оптических приспособлений (лупы, микроскопа, бинокляров, эндоскопов) для оценки цвета, рельефа, выраженности блеска и интенсивности сосудистого рисунка с целью выявить первичную визуализацию очаговых изменений [36; 88; 126]. Вместе с тем ряд методов расширенной стоматоскопии требует специальных знаний в отношении их проведения и анализа результатов [25; 35; 36; 84; 178; 243; 239].

Использование *люминесцентной (флуоресцентной) диагностики* (АФС) основано на способности тканей и клеточных элементов изменять естественный цвет под действием света с определенной длиной волны (λ) [21; 98; 260]. Преобразование светового пучка в разных тканях обуславливается составом их компонентов. В свою очередь, индекс рефракции клеточных структур определяется рассеиванием света, на поглощение влияет их молекулярным составом [24; 202; 245; 259]. В тканях в значительном количестве присутствуют флуоресцирующие вещества – флуорофоры: порфирины, коллаген, эластин, флавины, никотинамиддинуклеотид (НАД), триптофан и др. Происходящие молекулярные изменения непосредственно ассоциированы с нарушением распределения флуорофоров и разрушением связей в коллагеново-эластичной матрице. Таким образом, флуоресценция дает возможность определить метаболическое состояние тканей и выявить патологически измененные клетки [24; 217; 273; 283].

Известно, что к основным структурным изменениям в неопластических тканях среди прочего относится увеличение микроваскуляризации. Ангиогенез, как правило, начинает развиваться на ранних стадиях формирования ЗНО, и в

патологически измененных тканях регистрируется его повышенная интенсивность. В связи с этим оценка состояния микроангиоархитектоники позволяет выявлять наличие неопластической трансформации [178; 245].

Перечисленные изменения в совокупности ведут к увеличению поглощения/рассеивания света, изменения которых регистрируются в ходе диагностической процедуры [217]. Разница в интенсивности флуоресценции нормальной СОР и диспластического эпителия может превышать 12-кратную величину, наряду с этим, данные биопсии зон «нормального» и флуоресцирующего свечения свидетельствуют о том, что с большей долей вероятности злокачественные клетки обнаруживаются в зонах флуоресценции [24; 187; 201; 241].

По данным ряда авторов, чувствительность АФС в выявлении озлокачествления факультативных ПС СОР и начальной стадии ПКР находится в пределах 22–100%, специфичность – от 16 до 100% [19; 25; 98; 125; 206; 239; 244; 260]. Подобная вариабельность показателей свидетельствует об отсутствии стандартизированной оценки результата. Описанные методики предполагают анализ элементов поражения главным образом по качественному изменению цвета флюоресценции, однако данный параметр субъективен и зависит от многих факторов [43; 84; 136; 157; 283]. Отсутствие количественных критериев осложняет интерпретацию результатов [126].

К. McNamara и соавт., М. Meleti и соавт. показали, что стоматоскопия не заменяет гистологическое исследование, а эффективна для скрининга состояния СОР перед выполнением биопсии и в мониторинге патологии [43; 95; 243; 245]. Кроме того, с помощью АФС можно визуализировать только зону распространенности патологического очага на СО, но не представляется возможным определить глубину поражения и выявить начавшийся процесс дисплазии [43; 208; 248; 259; 266].

Отечественными учеными определены критерии дифференциальной диагностики различных поражений СОР методом аутофлуоресцентной стоматоскопии [25; 98; 126]. Тем не менее изолированное применение АФС не позволяет установить окончательный диагноз и предполагает необходимость

дальнейшего дополнительного обследования с применением инвазивных методик [126; 175; 245; 260].

Как и люминесцентная АФС, методы *хемилюминесцентной диагностики* предназначены для выявления бессимптомных патологических изменений СО у пациентов с высокими факторами риска возникновения рака. Согласно имеющимся данным, чувствительность теста для обнаружения малигнизации морфологических элементов СО и детекции ПКР составляет 77,1–100,0%, специфичность – от 0,0 до 27,8% [226; 261].

Ряд авторов показали, что использование хемилюминесценции усиливало визуальные различия между нормальной СО и «белыми поражениями», увеличивало яркость и четкость гиперкератотических очагов и, таким образом, помогало в оценке действительной площади патологической области и выделении ее границ, не всегда отчетливо определяемых при визуальном осмотре [24; 25; 136; 201].

Оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ представляет собой методику получения неинвазивных томографических изображений. В результате воздействия на изучаемую поверхность СОР зондирующего излучения суперлюминесцентного диода, использующего низкоинтенсивный свет видимого и ближнего инфракрасного диапазона, в компьютерной среде создается поперечное сечение архитектурного образа ткани – так называемая тканево-инженерная модель [2; 43; 141].

В РФ первые работы в стоматологии с использованием метода выполнены в 1991 г. в Нижнем Новгороде под руководством проф. Н.Д. Гладковой [37]. Принцип работы диагностической системы ОКТ основан на действии световой волны, которая распространяется и отражается от имеющих различные свойства «подповерхностных слоев тканей», при этом разрешение по глубине составляет от 1 до 1,5 мм [2; 227]. ОКТ-изображения имеют желто-коричневую окраску, зависящую от интенсивности сигнала: бóльшая дает желтый цвет и его оттенки, меньшая – коричневый [37; 43]. Незначительное проникновение сигнала в ткани ограничивает диагностику заболеваний СОР данным методом, так

как в большинстве случаев патологические изменения занимают обширную поверхность, неоднородны по структуре, толщиной более 2 мм. Однако полученные с помощью ОКТ результаты считают сопоставимыми с гистопатологическими исследованиями, в связи с чем методику ОКТ иногда характеризуют как «оптическую биопсию» [180; 197; 216].

Большинство авторов, сравнивая диагностическую эффективность ОКТ и патоморфологического исследования при различных формах лейкоплакий, признают гистологические данные в качестве золотого стандарта [130; 253].

В. Davoudi и соавт. применяли ОКТ-технологии в сочетании с лазерной доплеровской флоуметрией (ЛДФ) для визуализации состояния СОР, оценки микроциркуляции у здоровых добровольцев и лиц с язвенными поражениями СОР. Полученные трехмерные изображения и характеристики кровотока в зонах сканирования были идентичны и не имели достоверных различий между воспалительным процессом и дисплазией [43; 197].

Z. Hamdoon и соавт. с помощью ОКТ проанализировали подозрительные участки СОР у 78 пациентов и проанализировали полученные данные с результатами биопсии. Изображения по структуре слоев оказались сравнимы с препаратами гистологических срезов, но отсутствие клеточной визуализации привело к затруднениям в верификации дисплазии [43; 216].

P. Prashanth и соавт. изучали структуру нормальной СОР у добровольцев и больных с раком СОР. В ходе последующей интерпретации ОКТ-данных в программной среде оказалось возможным дифференцировать микроанатомию на различной глубине и улучшить результат ОКТ за счет усиления контраста изображения с чувствительностью, равной 82%, и специфичностью 90% [43; 253].

Основываясь на анализе работ как зарубежных, так и отечественных авторов, следует отметить, что ОКТ представляет собой перспективный диагностический инструмент для выявления патологических изменений СОР и их малигнизации [43].

В то же время необходимо обратить внимание на недостатки методики. Незначительная глубина проникновения затрудняет диагностику состояния

клеточной базальной мембраны. На достоверность изображения ОКТ влияют избыточные кератотические отложения, присутствие воспалительного процесса в СО, в результате которого происходит увеличение объема кровотока в исследуемом участке. В связи с этим не представляется возможным однозначно рассматривать усиление объема микроциркуляции как симптом морфологической тканевой трансформации [2; 43; 197]. Указанными особенностями частично объясняется неоднозначность заключения относительно возможности применения метода в клинической практике. Несмотря на показанные в ряде работ высокие значения чувствительности (до 82%) и специфичности (до 90%), многие авторы полагают, что с помощью ОКТ-методики невозможно достоверно дифференцировать поражения СОР и установить окончательный диагноз, но ОКТ-диагностику можно успешно использовать в мониторинге заболеваний СОР [37; 197; 216; 227; 253].

Основываясь на анализе работ как зарубежных, так и отечественных авторов, следует отметить, что ОКТ представляет собой перспективный диагностический инструмент для выявления ПС СОР и их малигнизации. Однако применение метода в условиях первичного звена представляется достаточно сложным, поскольку требует специального оборудования, продолжительного времени практического освоения манипуляции, а также соответствующих навыков врачебного персонала [43; 126].

Таким образом, можно заключить, что все рассмотренные диагностические тесты носят преимущественно субъективный описательный характер. На сегодняшний день следует констатировать отсутствие надежных критериев, позволяющих достоверно установить начало опухолевой трансформации патологических очагов СОР. В связи с этим сохраняет актуальность дальнейший поиск методов качественного и количественного анализа морфологических изменений в тканях СОР с возможностью верификации малигнизации ПС и начала онкозаболевания [43].

Биологические маркеры ротовой жидкости в диагностике состояния слизистой оболочки рта. Перспективным диагностическим направлением в

отношении выявления заболеваний СОР служит определение различных биологических маркеров в сыворотке крови и слюне. Смешанная слюна – биологическая жидкость, которая фактически представляет собой ультрафильтрат плазмы крови [17]. Биологические маркеры ротовой жидкости в значительной степени доступны для исследования, так как часть патологически измененных клеток омывается слюной, а ее образцы легко получить в рутинной клинической практике [215]. Изучение смешанной слюны имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение при ряде заболеваний [32; 80; 192; 207; 218; 263; 270; 280].

Матриксные металлопротеиназы (ММР). В настоящее время общепризнана существенная роль эндогенных факторов в процессе озлокачествления патологических образований СОР. Особое место занимают матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, ММР) – семейство кальций- и цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать почти все компоненты не только внеклеточного матрикса, но и базальной мембраны как первого барьера на пути распространения диспластических клеток [80; 81; 237; 277]. Организацией внеклеточного матрикса определяются такие процессы, как ангиогенез и скорость репарации при тканевой деструкции.

Наибольшее значение в клинической практике имеют ММР типов 1, 3, 8, 9 и 11. ММР-8 – нейтрофильная коллагеназа, участвующая в процессах репарации при язвенных процессах. Предполагается ее роль в патогенетических механизмах, связанных с поддержанием длительных хронических воспалительных процессов СО за счет расщепления коллагена I типа, при этом отмечается значительный рост содержания данного белка [56; 80]. В значительной части случаев происходит каскадная активация сразу нескольких ММР, усиливающаяся при воспалении и ЗНО. Увеличение уровня экспрессии ММР происходит на уровне микроРНК и белка. Гиперэкспрессия ММР повышает инвазивную активность опухолевых клеток, способных проникать в окружающие ткани и органы, а также оказывать влияние на процессы роста, миграции, апоптоза и ангиогенеза [32; 56; 181; 277].

В вопросе участия ММР в патогенезе ПЛ СОР преимущественное значение имеет активация ММР-2 и ММР-7, приводящая к накоплению Т-лимфоцитов, повреждению клеточной мембраны ферментами тучных клеток и апоптозу кератиноцитов с нарушением целостности эпителия [251; 272]. Длительное течение болезни обуславливает нарушение регуляции клеточного роста, формирование кератопластических отложений, эпителиальной дисплазии и в последующем – развитие ПКР. Именно неопластическая трансформация как возможный исход ПЛ стала основанием для включения заболевания в группу ПС СОР [42; 172; 209].

Е.В. Кочурова и соавт. сравнивали содержание ММР-2, -8, -9, TIMP-1 и -2 в ротовой жидкости на этапе первичного обследования пациентов с ПС челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) и у практически здоровых лиц. Авторы заключили, что характер корреляционных связей между показателями экспрессии ММР-2 и стоматологическим статусом может служить маркером раннего выявления предопухолевого состояния. По их мнению, данный феномен может быть использован при мониторинге и скрининге пациентов с ПС [81].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP). ММР создают систему, отвечающую за ремоделирование внеклеточного матрикса, во взаимодействии с их тканевыми ингибиторами (TIMP) (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP). По мнению ряда авторов, повышенная коллагенолитическая активность ММР-8 связана со снижением содержания тканевого ингибитора-1 [56; 185]. TIMP-1 важен для поддержания целостности тканей, и в последнее время ему придается ведущее значение в оценке ряда патологических состояний. Разностороннее влияние TIMP-1 на клеточные функции обусловлено двойственностью его структуры, включающей как непосредственно ингибитор ММР, так и активатор цитокинов. Эта особенность делает возможным взаимодействие с многочисленными поверхностными белками клетки, инициирующие исключительно широкий спектр биологических эффектов. Указанный факт объясняет разнообразные последствия экспрессии данного фактора [56; 215].

Раннее формирование опухоли и отдаленных метастазов может быть результатом дисбаланса соотношения MMP/TIMP с изменением структуры клетки [80; 185].

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC). Еще одним важным биомаркером, используемым в диагностике ЗНО в сыворотке крови, является антиген плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen; SCC-Ag, SCCA). Это молекула гликопротеиновой природы – подтип опухоль-ассоциированного (ТА, tumor-associated) антигена ТА-4, синтезируемый опухолевыми клетками различных тканей, в том числе СОР [188; 189; 198; 220; 238; 274].

Динамическое определение содержания белка используется в диагностике рака СОР со специфичностью >80%, мониторинге реакции на лечение и оценке прогноза выживаемости [42; 189; 198].

В ряде исследований установлена роль одно- и многофакторных статистических методов при анализе взаимосвязи увеличения SCC (SCC-Ag) в плазме крови с риском рецидива и своевременным выявлением метастазов в процессе терапии, при этом выявлена статистически значимая корреляция [188; 191; 192; 198; 200; 207; 238].

Всесторонний анализ продемонстрировал, что рецидив и низкая выживаемость при раке СОР и гортани ассоциированы с повышением концентрации SCC-Ag ≥ 4 нг/мл [42; 274].

Показано, что сочетание высоких уровней SCC-Ag ($\geq 2,0$ нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) ($\geq 5,0$ мг/л) служит статистически значимым маркером опухоли, наличия отдаленных метастазов, а также определяет выживаемость на этапе диагностики рецидива [42; 189; 191; 192; 198; 220; 274].

У.-Н. Wu и соавт. обнаружили у 232 пациентов с ПС СОР статистически значимо более высокие средние уровни карциноэмбрионального антигена (СЕА), SCC-Ag и ферритина в сыворотке крови, чем у 187 здоровых лиц. Установлена достоверно бóльшая частота позитивных результатов определения СЕА (47,4%), SCC-Ag (13,8%) и ферритина (52,2%) в сыворотке крови, чем у контрольной группы. Кроме того, авторы выявили значительно более высокий

средний уровень SCC-Ag в сыворотке крови у 158 курильщиков сигарет, чем у 71 некурящего [282].

Можно заключить, что определение динамики концентрации SCC в ротовой жидкости является перспективным направлением изучения биомаркера в оценке прогноза, клинического течения и эффективности терапии ПС СОР.

В настоящее время продолжается интенсивный поиск новых биомолекул – потенциальных кандидатов на роль биологических маркеров при диагностике ПС и ЗНО СОР [200; 282]. В целом следует отметить, что имеющиеся сведения по изучению биомаркеров (в основном в зарубежных исследованиях) при различных формах патологии СОР нуждаются в дальнейшей систематизации с разработкой ранжированной диагностической системы оценки риска злокачественной трансформации ПС.

Лучевые методы диагностики заболеваний слизистой оболочки рта. Визуализация ЧЛО методами лучевой диагностики сопряжена с определенными проблемами, обусловленными близостью расположения костных структур, полых органов пищеварительной и дыхательной систем, а также артефактами от ортопедических конструкций. В случае ЗНО ЧЛО к этому добавляются сложности, связанные с отсутствием точной нозологической верификации неопластического процесса на момент обследования [6; 22; 63].

Основной пул публикаций в открытых источниках посвящен различным лучевым методам исследования ЗНО ЧЛО.

Ультразвуковое (УЗ-) исследование широко применяется для визуализации злокачественных образований преимущественно в толще мягких тканей языка и дна ПР, оценки размеров очагов и определения их границ [122; 144]. В ходе диагностической процедуры наиболее распространен внеротовой доступ и датчики с низкой частотой колебаний 13–15 МГц.

При внутриворотном исследовании наилучшие эхорезультаты получают при локализации опухоли в передних отделах языка, патологические процессы в задней трети и области его корня сканировать сложнее ввиду большого размера датчика и отсутствия полноценного контакта с поверхностью СО [6; 144].

Ряд исследователей заключают, что УЗ-исследование обеспечивает более точное определение толщины образования в сравнении с другими методами лучевой диагностики [6; 144; 147; 223].

Следует выделить работы Г.Ф. Аллахвердиевой и соавт., в которых проведено сопоставление возможностей УЗИ с компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) в диагностике рака языка и дна ПР. Авторами показано, что результативность КТ и УЗИ практически одинакова (коэффициент корреляции $r = 0,98$), при этом в последнем случае отсутствует лучевая нагрузка. Диагностическая ценность результатов оказалась сопоставимой, достоверность совпадений данных УЗИ и гистологического исследования (ГИ) на 25,4% превысила соответствующий показатель для МРТ [6; 47].

Среди недостатков низкочастотного УЗИ необходимо указать на потенциальные трудности определения границ патологического образования на фоне воспаления. Результаты исследования в значительной степени субъективны, поскольку определяются навыками и опытом специалиста. Кроме того, до настоящего времени отсутствует эхоэмиотика злокачественных изменений ЧЛЮ [144; 147].

Возможности эходиагностики могут быть расширены при использовании современных УЗ-аппаратов экспертного класса, позволяющих получить больший объем информации (определение эластичности тканей, изучение особенностей кровотока и ангиоархитектоники), а также путем комбинирования различных датчиков и доступов [6].

В зарубежных исследованиях перспективным направлением считается оценка состояния СО и языка с помощью трансорального ультразвукового сканирования. Диагностический метод предполагает использование УЗ-частот в диапазоне 20–50 (в некоторых случаях до 70) МГц, что позволяет получить разрешение объектов размером ~30 мкм, расположенных в пределах 0,01–5,0 см от поверхности СОР [47; 223].

Отечественные ученые отмечают высокую информативность КТ и МРТ в диагностике ЗНО ЧЛЮ. При помощи КТ можно определить протяженность и

размер ЗНО, установить наличие узлового поражения. Определена высокая корреляция между размером опухоли в гистологических препаратах и данными МРТ/КТ (до $r = 0,83$) [22; 63; 122].

При КТ или МРТ-диагностике образований малого размера для определения границ патологических изменений, в особенности при расположении патологического очага в области СО, возникают трудности визуализации в связи с близким взаиморасположением и плотным контактом поверхностей различных костных структур и органов в ПР [6; 22; 122].

1.3 Общие принципы терапии предопухолевых состояний слизистой оболочки рта

Высокая распространенность ПС СОР и значительная нуждаемость в их диагностике и лечении считаются одними из приоритетных проблем в современной стоматологической практике [31; 36; 124].

Необходимость медицинских вмешательств обоснована предопухолевым характером поражений и возможностью предотвращения неопластической трансформации [88; 90; 97; 104; 153].

Существует достаточное количество методов лечения, базирующихся главным образом на принципах патогенетического воздействия на имеющиеся поражения СОР. В то же время продолжается разработка методик и препаратов с бóльшей терапевтической эффективностью, которые сочетают безопасность для организма и биологическую активность в отношении измененных тканей [3; 7; 18; 24; 30; 35; 61; 130].

При местном применении ЛС наиболее распространен аппликационный способ, который имеет ряд недостатков: невозможность пролонгированной адгезии аппликации в области патологического очага и, как следствие, частичное растворение ЛВ в ротовой жидкости, снижение концентрации препарата с ограничением терапевтического эффекта [70; 114; 115; 137].

В связи с этим, наряду с традиционными ЛС, получают распространение лекарственные формы (ЛФ) с модифицированным механизмом

высвобождения лекарственного вещества (ЛВ), позволяющим контролировать его концентрацию и продлить действие [120; 142; 157; 162].

Совершенствуются хирургические техники, все большее распространение получают лазерная хирургия, роботизированные (робот-ассистированные) методики [13; 150; 163; 164; 194; 234; 242; 246].

В плане лечения ПС предусматривают рациональное ортопедическое лечение с использованием электрохимически однородных металлов [30; 72; 90; 96]. При изготовлении частичных съемных протезов важна точность изготовления кламмеров и гладкость поверхности с целью предотвращения травмы морфологических элементов [58; 109].

В настоящее время в лечении ПС считается обязательным мультидисциплинарное взаимодействие врачей-стоматологов различных специальностей и врачей-интернистов, а при необходимости привлечение узконаправленных специалистов [4; 60; 114; 115; 127; 196].

Методы лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в зависимости от клинической формы заболевания. Общепринятые комплексные методы лечения всех форм лейкоплакии СОР включают: санацию ПР, коррекцию индивидуальной и проведение профессиональной гигиены ПР, устранение явлений гальванизма, изготовление провизорных коронок на период консервативного лечения [5; 60; 58; 72; 79; 109; 112; 186; 276].

М.Н. Вильданов считает необходимым на каждом повторном визите пациентов с ЛП к врачу-стоматологу выполнять санацию ПР, в том числе направлять на консультацию к стоматологу-ортопеду и ортодонту [24].

Консервативная терапия преимущественно применяется при плоской форме лейкоплакии. Целью является прекращение действия раздражающих факторов и, как следствие, потенциальная регрессия очагов [38; 184; 254].

Принято считать, что консервативные методы терапии лейкоплакии с применением ретиноидов эффективны в улучшении репаративных свойств измененной СО. Эти средства влияют на пролиферацию эпителиоцитов, способствуют обновлению клеточных популяций с нормальными характеристиками

и ингибированию механизмов терминальной дифференцировки [4; 60; 151; 206].

Теоретические предпосылки к использованию витамина Е (в виде монотерапии/комбинации витаминов Е и С) для снижения уровня малигнизации и риска озлокачествления ПС СОР подтверждаются данными, полученными в экспериментах [221].

По мнению некоторых авторов, при веррукозной форме ЛП инициация общего и местного лечения может спровоцировать ускоренное течение процессов кератинизации, в связи с чем терапию целесообразно назначать спустя 1 месяц после устранения местных факторов [153].

Пациентам с веррукозной формой лейкоплакии возможно назначение кератолитических препаратов [61]. И.И. Андрианова и соавт. успешно применяли препараты локального действия «Солковагин» и «Солкодерм», представляющие собой смесь органических и неорганических кислот, которые вызывают девитализацию очага поражения на СО, сохраняя исходную гистоархитектонику и не оказывают системного резорбтивного действия. Особенность ведения пациентов состоит в том, что некротизированный эпителий является защитным слоем, который через 3–5 суток спонтанно элиминируется за счет образования под ним новых эпителиоцитов [8].

В литературе имеются сведения относительно применения для терапии и профилактики рецидивов лейкоплакии фитоадаптогенов, иммуностимуляторов, гидроколлоидных повязок и др. [60; 91; 142; 162].

Таким образом, вопрос об эффективности медикаментозной терапии лейкоплакии СОР в отношении предотвращения ПКР на сегодняшний день нельзя считать окончательно решенным.

Среди физических методов лечения ЛП наиболее распространены лазерные технологии [62; 108; 194; 224; 235; 242; 246] и фотодинамическая терапия (ФДТ) [132; 133; 160; 163; 164; 268; 269].

В качестве источника излучения при ФДТ наиболее часто выступают лазеры [163; 164; 190; 233; 269]. ФДТ приводит к нарушению трофических

процессов в измененной ткани и элиминации за счет нарушения ангиоархитектоники [133; 233; 269]. Побочными явлениями после ФДТ – умеренная болезненность, гиперемия, отек, эрозирование, изъязвления, кровоточивость, не требующие специального значения, либо нуждаются в местной комплексной медикаментозной терапии. Эти реакции либо не требуют специального лечения, либо нуждаются в применении местных анестетиков и антисептиков, топических глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных препаратов [127; 190].

Д.А. Церковский, Т.П. Артемьева на протяжении 2013–2017 гг. наблюдали 88 человек с морфологически верифицированной плоской лейкоплакией, которым проводили ФДТ от 2 до 9 сеансов, через 1–3 месяца у всех пациентов установили полную регрессию патологических очагов [160].

О.Ф. Рабинович и соавт. провели исследование 90 пациентов с диагнозом «веррукозная и эрозивно-язвенная формы ЛП», подтвержденным гистологически и иммуногистохимически. После ФД-терапии с применением 0,5% фотодитазина наблюдали сокращение сроков эпителизации СО: у 92% пациентов с веррукозной формой ЛП и 83% – с эрозивно-язвенной формой ЛП [132].

Лазерная абляция – один из методов лечения ЛП с возможностью подбора оптимальной мощности излучения и регулировки длительности импульсов [108; 224; 235; 242; 246]. Существенным недостатком методики является отсутствие «обратной тактильной связи», а также ощущения характера тканей и глубины проникновения лазерного пучка [235].

Н.В. Тиунова, Г.Б. Любомирский использовали методику селективного фототермолиза. Суть его в том, что путем подбора мощности и длительности лазерного импульса можно добиться полноценного теплового повреждения ткани-мишени, подлежащей лечебному воздействию, с минимальным поражением окружающих здоровых тканей. Авторы провели обследование и лечение 28 пациентов с веррукозной формой ЛП СОР и красной каймы губ (ККГ). Применяли лазерную абляцию и на раневую поверхность СО наносили

коллагенсодержащий гель, на основании результатов наблюдения в послеоперационном периоде сделали вывод о сокращении сроков эпителизации [151].

В комплексном лечении ЛП применяют криодеструкцию посредством жидкого азота (N_2) [113; 152; 232]. К ограничениям метода относится трудность использования при значительной толщине кератотических масс и локализации патологического очага в труднодоступных зонах ПР. Кроме этого, после криодеструкции ткани не подлежат морфологическому исследованию [232].

С.И. Токмаковой и соавт. проведено клиническое обследование и лечение 33 больных с веррукозной формой лейкоплакии СОР методом криодеструкции, которым после вмешательства на область криовоздействия наносили стандартизированное озонированное масло с пероксидным числом «ОТРИ 6000» на 15 минут 5 раз в сутки, в течение 10 дней. На 3 сутки после криодеструкции более 50% пациентов отмечали исчезновение болевого синдрома, незначительную гиперемию окружающей СО, отсутствие цианоза краев раны, интенсивность эпителизации [152; 153].

Иссечение кератотических элементов ЛП скальпелем – наиболее распространенный способ выполнения хирургических операций. Если же морфологический элемент имеет значительную площадь поверхности и сблизить края раны не представляется возможным, репарация происходит вторичным натяжением с образованием достаточно грубого рубца, который может ограничивать подвижность СО, языка и иметь тенденцию к изъязвлению [13; 79].

Классическая хирургия не всегда возможна ввиду наличия противопоказаний к вмешательству с учетом локализации и распространения очага поражения, а также общесоматического статуса пациента. Кроме того, в некоторых исследованиях приводятся сведения о развитии рецидива заболевания после иссечения элемента [13; 186].

В работе отечественных ученых отмечены преимущества иссечения очагов веррукозной ЛП радиоволновым скальпелем по сравнению с традиционной хирургией, которые заключались в улучшенном обзоре операционного

поля за счет коагуляции мелких сосудов, снижении частоты послеоперационных осложнений, формировании более эластичного рубца [79; 130].

Методы лечения хронической травматической («декубитальной») язвы слизистой оболочки рта. К сожалению, приходится констатировать, что в доступной литературе количество работ, посвященных данному заболеванию, весьма ограничено [60; 69; 70; 76; 137; 149; 204; 205], при этом значительная их часть представляет собой непосредственное описание клинических случаев.

Следует отметить, что в большинстве представленных клинических ситуаций регресса проявлений патологического процесса удается добиться при устранении местного этиологического фактора без дополнительных вмешательств [60; 70; 204].

А.К. Иорданишвили провел сравнительный анализ местных ЛС для лечения травматических поражений и выявил высокую терапевтическую эффективность 82,1% после применения адгезивной дентальной пасты Солкосерил и 81,7% – геля для десны с прополисом Асепта [69].

V. Kumar и соавт. относительно физических методов лечения ХДЯ считают целесообразным применять 2-цикловую криодистукцию с периодом оттаивания 2–3 минуты [232].

Н. Lalabonova и соавт. в своей работе оценивали лечебный эффект низкочастотного лазерного облучения ХДЯ СОР у 90 пациентов. Сеансы лазерной абляции проводили 1 раз в день с помощью светового зонда конической формы диаметром 3 мм. Авторы установили, что предложенная методика способствует быстрому купированию болевого синдрома и ускорению процесса эпителизации ХДЯ [234].

А.В. Пурсановой представлены результаты лечения 30 больных с ХДЯ СОР, традиционное лечение оказалось эффективным в 90% случаев, ФДТ – 94% [127].

В последнее время перспективным считается направление по использованию тромбоцитарной аутоплазмы при лечении ХДЯ, нанесение гелевой

формы плазмы на поверхность дефекта СО ускорило интенсивность и сроки репаративной регенерации [16; 82; 127]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что исследователи заняты проблемой поиска эффективных ЛС и методов для эпителизации хронического язвенного процесса.

Методы лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта. Терапия эрозивно-язвенной формы ПЛ остается одной из наиболее сложных проблем практической стоматологии, что обусловлено хроническим, тяжелым, рецидивирующим течением заболевания, кроме того, необходимо учитывать риск малигнизации [60; 83; 114; 115; 172; 179; 209; 272]. Наибольшие затруднения в разработке принципов лечения связаны с множественными теориями возникновения ПЛ (нейрогенной, вирусной, инфекционной, в результате гормональных и обменных нарушений, наследственной). В настоящее время в этиопатогенезе ПЛ ведущим фактором считают иммунологическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа, которая оказывает влияние на манифестацию заболевания и тесно связана с возникновением рецидивов, этот факт обосновывает включение антигистаминных ЛС, в том числе пролонгированного действия, в схемы лечения заболевания [4; 30; 42; 83; 114; 128; 236; 251].

В связи с наличием метаболической дисфункции пациентам с ПЛ показана витаминотерапия – как местная – препаратами, содержащими масляный раствор витамина А, так и системная – например, аевит, включающий витамины А и Е, в особенности при длительном хроническом течении заболевания [4; 60; 30; 128]; эти же витамины рекомендованы к назначению в сочетании с кортикостероидами [4; 60; 195; 251; 256].

Перспективным считается пероральное применение системных энзимов, обладающих широким спектром неспецифических эффектов (системных и местных), с клинически доказанной эффективностью и безопасностью лечения при хорошей переносимости, а также совместимостью с различными ЛС. Из представленных на отечественном рынке ЛС наибольшее распространение получил вобэнзим. Включение препарата в комплексную терапию ПЛ СО

способствует ускорению репарации эрозивно-язвенной поверхности с полной эпителизацией в 71% спустя $1,50 \pm 0,21$ месяца и отсутствию рецидивов в 67% случаев через 6 месяцев [156].

Много исследовательских работ, посвящено назначению антиоксидантной терапии при ПЛ [114; 165; 247].

А.В. Шакирова проанализировала результаты применения ЛС кудесана, у больных после использования препарата достоверно уменьшилась агрегация эритроцитов и статистически значимо возросла скорость их движения. В цитологических отпечатках с СО отмечено достоверное уменьшение в 2 раза числа эпителиоцитов I и II категорий, выявлено также значимое сокращение площади воспаления в 5 раз, а площади эрозирования – в 3,2 раза, причем благоприятный эффект достигался в 1,8 раза чаще и в 4 раза реже имел место неблагоприятный исход лечения [165].

О.В. Рослякова и соавт. обосновали необходимость назначения в курсе терапии ПЛ мексидола в таблетках 0,125 мг 2 раза в день и инъекций 5%-го раствора под элементы поражений: при эрозивно-язвенной форме клиническая эффективность составила 93%, экссудативно-гиперемической – 100% [121; 135; 139].

Местное лечение направлено на обеспечение локального обезболивания, противовоспалительного и репаративного действий. Для местной анестезии используются лидокаин 2%-й раствор, экстракт ромашки аптечной с лидокаином [4; 30; 114].

Из кератопластических ЛС хорошо зарекомендовал себя солкосерил в виде монотерапии и в составе различных лекарственных форм [35; 92; 114].

С.В. Сирак и соавт. разработали поликомпонентную мазь, содержащую облепиховое масло, 0,5%-ю преднизолоновую мазь, дентальную адгезивную пасту солкосерила, витамин А и ϵ -аминокапроновую кислоту (ϵ -АКК) в соотношении компонентов 2:2:4:1:1. Согласно полученным данным, включение данной композиции в схему патогенетического лечения сокращало сроки

лечения по сравнению с традиционными методами на период в среднем от 5 до 9 суток [120; 139].

Еще одно из основных направлений местной терапии рассматриваемого заболевания – использование различных ЛФ с глюкокортикостероидами (ГКС). По мнению большинства авторов, гормональные средства при ПЛ следует применять в зависимости от клинической ситуации, основываясь на длительности и выраженности патологического процесса, на срок не более 12 недель, ежедневно 2 раза в сутки. Лечебные эффекты ГКС обусловлены подавлением функции высвобождения медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, имеющих важное значение в патогенезе заболевания [60; 114; 139; 183; 195; 256].

Тем не менее некоторые исследователи отмечают неэффективность данных ЛС при местной терапии осложненных форм ПЛ ввиду относительно низкой биодоступности при проникновении через тканевой барьер и отсутствия адгезионной способности к СО [120; 157; 167].

Местным выраженным противовоспалительным эффектом, в особенности при осложненных формах заболевания, обладает ЛС на основе ингибиторов кальциневрина – такролимус 0,1%-й, который опосредованно через каскад реакций блокирует выработку Т-лимфоцитов и БАВ из тучных клеток [18; 34; 92].

Е.L da Silva и соавт. провели анализ 1156 статей, посвященных эффективности и безопасности местного применения нестероидных иммуномодуляторов и ГКС. Исследователи сделали заключение, что пимекролимус 1%-й и такролимус 0,1%-й обеспечивают более длительный период ремиссии ПЛ. Циклоспорин менее эффективен, чем ГКС и имел больше побочных эффектов. Рапамицин продемонстрировал схожий клинический эффект [196].

Значительное место в местной терапии эрозивно-язвенной формы ПЛ отводится иммуностропным препаратам: «Имудон», «Деринат». По данным Л.М. Лукиных и соавт., комплексное лечение с включением имудона в сочетании с аппликациями 0,25%-го раствора дерината позволило добиться стабилизации

процесса у 93% больных ПЛ. Если изначально у 100% больных ПЛ регистрировалось снижение иммунологической реактивности, то после завершения курса терапии число пациентов со сниженным локальным иммунным статусом уменьшилось на 71% [92; 139].

На протяжении последних десятилетий наблюдается интерес к антигомотоксической терапии при ПЛ. Введение под морфологические элементы ПЛ раствора «Мукоза композитум» создает лечебный эффект, обусловленный выраженной противоульцерогенной активностью [7].

Использование комбинированных биоматериалов с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ демонстрирует высокую терапевтическую эффективность. Одни из таких препаратов – гелевые композиции: аквакомплексы титана глицеросольвата (тизол) с 0,1% бетаметазона, L-аргинином. Основной лечебный эффект в первом случае связан с гармонизацией иммунного ответа в результате изменений про- и противовоспалительных цитокинов, во втором – с регуляцией биохимических и физиологических процессов в клетках СО за счет аутокринного и паракринного действия, стимулирующих эпителизацию эрозивно-язвенных поражений [96, 157].

Предложены стоматологические пленки, в состав которых входят метронидазол и лидокаин, обладающие высокой антимикробной активностью с пролонгированным местноанестезирующим действием [30; 60; 96].

С.В. Чуйкин и соавт. применяли жевательное фитосредство, содержащее пчелиный воск, экстракт коры дуба, зверобоя и тимьяна, эффективность полнокомпонентного препарата была подтверждена во всех случаях. Исследователи отметили купирование дискомфорта в ПР, сокращение сроков эпителизации эрозий, удлинение срока ремиссии [162].

В качестве мер повышения эффективности лечения ЛП целесообразно дополнительно проводить программу профилактики воспалительных заболеваний пародонта, в том числе в виде назначения соледержащей зубной пасты «Пародонтакс», зубного эликсира «Лизомукоид», препаратов линейки «Асепта» [26; 30; 114: 127].

Современное направление в терапии ПЛ – использование собственных клеточных культур пациента, стимулирующих местные регенеративные процессы, PRP-терапия. На фоне инъекций тромбоцитарной аутоплазмы возрастает противовоспалительный эффект, сокращаются сроки эпителизации эрозий. Как следствие, улучшается переносимость терапии и уменьшается длительность лечения. Совокупность перечисленных факторов служит основанием к применению PRP-терапии при эрозивно-язвенной форме ПЛ [3; 16; 82; 90; 96; 99; 158].

Физические методы лечения ПЛ. Среди лечебных воздействий этой группы наибольшее значение имеет физиотерапия (ФТ) [1; 85; 86; 139]. Значительное распространение получил электрофорез (ЭФ), ультрафонофорез (УФФ). Основной механизм действия ЭФ заключается в том, что под влиянием постоянного электрического тока изменяется электрохимический потенциал тканей [1]. Введение ЛС с помощью ультразвука ускоряет протекание метаболических реакций, активизирует деятельность ферментов, повышает проницаемость мембран и содействует высвобождению биоактивных соединений [117].

Сократить сроки эпителизации СО позволяет озонотерапия [16]. По данным Т. Кумар и соавт., применение у больных с ПЛ озонированного оливкового масла 2 раза в день на протяжении до 6 месяцев привело к регрессу элементов [231].

В лечении эрозивно-язвенных поражений ПЛ активно используется ФТД, в исследованиях продемонстрировано стойкое уменьшение выраженности симптомов, сокращение площади патологического очага и увеличение длительности ремиссий после курса терапии [27; 129; 133; 164].

В контролируемом исследовании ФТД аппаратом АФС-450 после курса длительностью 5–6 дней на фоне стандартной медикаментозной терапии у 50% пациентов полная эпителизация произошла на 7 дней раньше по сравнению с изолированной фармакотерапией и более длительного периода ремиссии [27; 127].

О.Ф. Рабинович и соавт. доказали целесообразность включения в комплекс лечебных мероприятий ФДТ в сочетании с иммунокорректирующей терапией у пациентов с тяжелым течением заболевания [129].

В лечении ПЛ используется также разновидность ФДТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия. А.В. Молочков и соавт. определяли клиническую эффективность применения данного метода: за 2 часа до проведения процедуры пациент принимал 8-метоксипсорален, затем из плазмы крови выделяли моноклеарные тела, которые облучали ультрафиолетовым светом А и проводили реинфузию. В результате курса терапии произошло восстановление механизмов естественной иммуносупрессии, установлена достоверная корреляция ($r=0,77$) между компонентами системы комплемента $CD16^+$ и $HLA-DR^+$, что сопровождалось клиническим выздоровлением [106].

В терапии ПЛ хорошо зарекомендовала себя лазеротерапия: преимущественно используют диодный, Ег: YAG и CO_2 -лазеры [64; 66; 105; 108; 150; 163; 194].

А.Ю. Ерина и соавт. облучали патологические очаги аппаратом «Оптодан» под углом 90 градусов 5–7 мин круговыми движениями в направлении от периферии к центру, отмечали регрессию или уменьшение площади поражения за счет улучшения обменных процессов в тканях СО [64].

Методика лазерной абляции позволяет снизить лимфоидную инфильтрацию СО в области вмешательства, сократить сроки эпителизации. С.В. Тарасенко и соавт. наблюдали пациентов в возрасте 52–65 лет с эрозивно-язвенной формой ПЛ, которым проводили лазерную абляцию морфологических элементов в связи с неэффективностью предшествовавшей консервативной терапии. Эпителизация протекала под коагуляционной пленкой на фоне образования окружающего коагуляционного слоя. Полную регенерацию патологических очагов отмечали спустя $8,0 \pm 0,5$ суток, при последующем мониторинге рецидива заболевания не зарегистрировали [150].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что исследователи заняты проблемой поиска эффективных ЛС и методов для эпителизации хронического язвенного процесса.

1.4 Характеристика и оценка качества жизни пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта

Начиная с середины 60-х годов двадцатого столетия вопросу влияния стоматологического статуса на состояние человека и его социальную адаптацию стали уделять значительное внимание.

Сформировался термин «стоматологическое здоровье» – это субъективная оценка состояния ПР и влияния ЧЛЮ-патологии на функциональное состояние, психический и социальный статус индивидуума. Связь между состоянием зубочелюстной системы и КЖ считается общепризнанной. Стоматологическое здоровье играет значительную роль в поддержании адекватного КЖ человека как биосоциальной личности [29; 77; 155].

Стоматологическое КЖ определяется субъективными показателями, иллюстрирующими влияние состояния ПР на КЖ пациента, а также степенью необходимости стоматологического вмешательства. По оценки пациентом своего эмоционального статуса и эффективности терапии можно проанализировать влияние течения заболевания на общее состояние. В совокупности же субъективные данные о КЖ и объективное заключение врача позволяют составить полную клиническую картину [20].

В последние годы проблема КЖ пациентов с заболеваниями СОР всех возрастных групп является актуальной, что отчасти связано с ростом и изменением структуры заболеваемости [23; 28; 36; 88; 146]. Больные с патологией СО длительное время испытывают трудности при приеме пищи, осуществлении гигиенического ухода, использовании ортопедических конструкций [4; 60; 91].

Снижение показателей КЖ происходит за счет проявлений и последствий хронического болевого синдрома, в особенности при эрозивно-язвенных

поражениях СОР. Результатами стоматологических заболеваний могут быть психологические расстройства и ряд социальных проблем: интроверсия, сомнения, сложности в коммуникативных взаимодействиях. На фоне длительного течения заболевания СОР у пациентов возможно формирование нозогенной депрессии, поэтому в комплексном лечении СОР следует учитывать необходимость психологического сопровождения [75].

Для оценки КЖ пациентов стоматологического профиля наиболее часто используются следующие показатели: степень важности стоматологического здоровья – Oral Health Impact Profile (OHIP), взаимосвязь стоматологического здоровья и качества жизни – Oral Health-Related Quality of Life (OHQoL) [29].

В РФ наибольшее применение нашли опросники: ISOQOL, валидизированный в соответствии с международными требованиями; OHIP-14 – OHIP-14RU – русифицированная сокращенная версия; SF-36 – неспецифический опросный лист, который отражает общее благополучие и степень удовлетворенности сторонами жизнедеятельности, на которые оказывает воздействие состояние здоровья [20; 127; 139].

Большинство перечисленных анкет построены по схожим принципам и включают такие разделы, как нарушение функции, болевые ощущения, вопросы эстетики и т. п. В OHIP-14RU большое внимание уделяется эмоциональной сфере пациента, влиянию заболевания на его социальное благополучие.

О.В. Серикова анализировала эффективность терапии 85 больных с тяжелым течением осложненных форм ПЛ во взаимосвязи с КЖ по опроснику OHIP-14RU. До лечения 63 обследуемых оценивали КЖ как неудовлетворительное, 12 – удовлетворительное, 10 – хорошее, после лечения 31 пациент считали КЖ хорошим, 52 – удовлетворительным, 2 – неудовлетворительным [139].

Для определения КЖ при заболеваниях СОР разработана версия OHIP-49RU, оценивающая следующие показатели: психологическая, социальная, физическая нетрудоспособность; психологический дискомфорт; физическая боль; инвалидность; ограничение функции [29].

Среди проведенных исследований влияния ПС и ЗНО ЧЛО на КЖ заслуживает внимания работа Majeed Rana и соавт. Среди 106 пациентов с ПС – 174 пациента с первичным ПКР и 21 – с его рецидивом изучали КЖ по опроснику UW-QOLv4, связанному с состоянием ПР. Больные с рецидивом ПКР имели наименьшие, а пациенты с ПС – наиболее высокие общие показатели КЖ, связанные со здоровьем. Внутри групп установлены различия в отношении значимости психологических факторов. Самые низкие значения во всех 3 группах продемонстрированы для показателей, характеризующих настроение. Тревога имела ключевое значение для участников группы ПС, в то время как внешний вид и активность – для имевших ЗНО. На больных с рецидивом ПКР в значительной степени оказывали влияние все факторы [257].

Следует понимать, что в некоторых случаях само по себе лечебное вмешательство может сопровождаться временным развитием функциональных нарушений, влияющих на КЖ пациентов. Применение валидизированных опросников представляется достаточно надежным инструментом для оценки результатов терапии и планирования последующих реабилитационных мероприятий пациентов с заболеваниями СОР различной этиологии.

Заключение

Подводя итог изучения литературных источников, выяснили, что в настоящее время к современным дополнительным диагностическим тестам относят оптические методы, в частности аутофлуоресцентную стоматоскопию, которая помогает врачам первичного звена установить заболевание СОР и заподозрить развитие канцерогенеза [89]. Недостатки данной методики заключаются в субъективной оценке полученных результатов и необходимости обращения к второму экспертному мнению с обязательным гистологическим подтверждением диагноза.

Отечественные и зарубежные авторы считают перспективным направлением оценку патологических процессов ЧЛО с помощью ультразвукового сканирования датчиками высокой частоты.

Ряд научных работ указывает на результативность идентификации циркулирующих биологических маркеров в плазме крови и смешанной слюне для обнаружения предикторов, имеющих клиническое значение в диагностике и оценке прогноза ЗНО, в том числе начальных стадий развития опухолей ПР [42].

Большое внимание уделяется поиску оперативных методов лечения, в том числе малоинвазивных, комбинаций ЛС, обеспечивающих излечение либо стойкую ремиссию ПС. Существующие схемы лечения способствуют уменьшению тяжести течения заболевания, сокращению сроков эпителизации морфологических элементов, пролонгированию периода вне обострения, отсутствию рецидивов.

В связи с этим постоянно ведутся поиски новых терапевтических модальностей, соответствующих потребностям реальной клинической практики. Разрабатываются различные математические модели лечения ПЛ и других нозологических форм ПС СОР.

Все исследователи сходятся во мнении, что ПС нуждаются в постоянном мониторинге, по результатам которого принимают решение о лечебной тактике.

Таким образом, следует констатировать наличие значительного арсенала высокотехнологичных диагностических методик, которые являются достаточно сложными для применения на рутинном приеме врачом-стоматологом. Отсутствуют единые алгоритмы междисциплинарного взаимодействия по вопросу маршрутизации пациентов с ПС СОР, не разработаны критерии обоснования выбора методов лечения (консервативных, хирургических, физических) и сроков мониторинга.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на кафедрах стоматологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

2.1 Материал клинических наблюдений

Для достижения поставленной цели и реализации задач научной работы в период с 2012 по 2022 год проведено обследование и лечение 2428 пациентов с заболеваниями СОР в возрасте от 24 до 82 лет. Пациенты имели прикрепление к ФГБУ «Поликлиника № 1» для оказания медицинской помощи, в том числе стоматологической, и проживали в Москве или Московской области.

Клинические и лабораторные исследования выполнены согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и статьям 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323–ФЗ (ред. от 26.05.2021). Клиническое исследование проведено по одобренному Локальным этическим комитетом протоколу № 5/2021 от 23.12.2021 г. при ФГБУ ДПО «ЦГМА». Все пациенты подписали добровольное согласие на обработку персональных данных [59].

Для постановки диагноза использовали международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) класс XI Болезни органов пищеварения, Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14), Болезни кожи и подкожной клетчатки, Папулосквамозные нарушения (L40–L45) – L43 Лишай красный плоский и клиническую классификацию заболеваний СОР, предложенную Е.В. Боровским и А.Л. Машкиллейсоном в 1984 г., которая описывает патологические состояния, опираясь на этиологический фактор и патогенез.

Проведено распределение пациентов с заболеваниями СОР по гендерному признаку: женщины составили 65,1%, мужчины – 34,9% (табл. 1).

Таблица 1. Ранжирование пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта по полу и возрасту

Пол	Возрастные периоды						Итого	
	24–35	36–45	46–55	56–65	66–75	76–82	абс.	%
Женщины	21	127	375	483	516	57	1579	65,1
Мужчины	7	56	222	353	190	21	849	34,9
Всего, %	1,2	7,5	24,6	34,4	29,1	3,2		100

В возрастном промежутке от 46 до 75 лет зарегистрировали наибольшее количество случаев с различной патологией СОР – 2139 (88,1%) случаев. В период от 24 до 35 лет из патологии СО диагностировали: стоматит, по классификатору МКБ – К12.0 Стоматит и родственные поражения – 1,12%, лейкоплакию – К13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта – 0,08% (рис. 1).

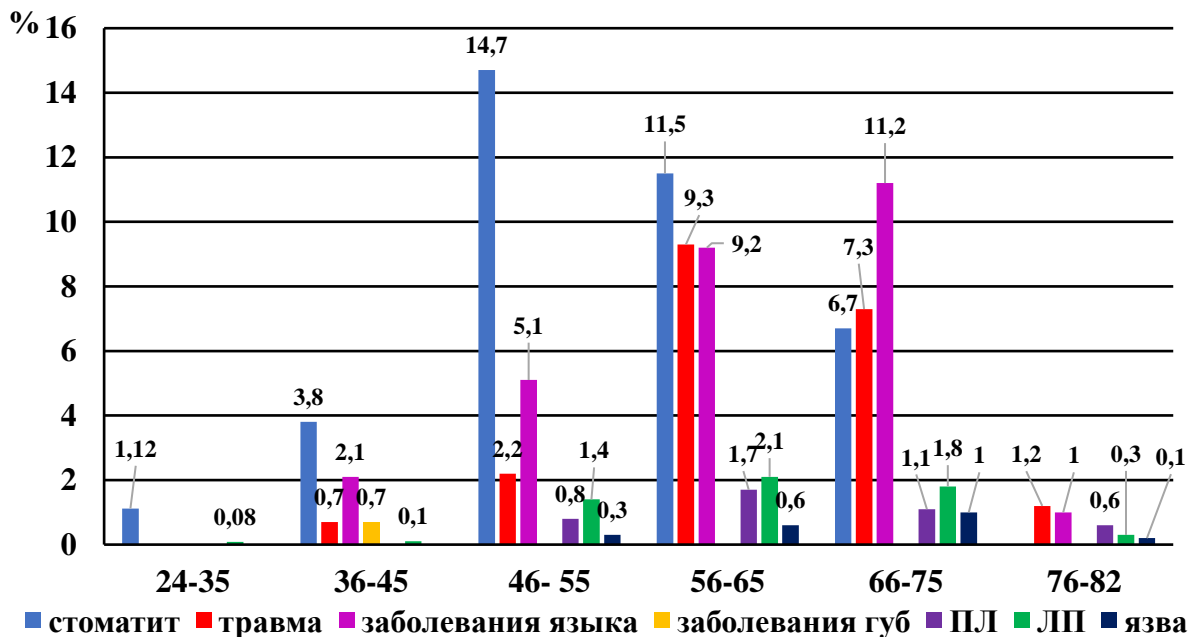


Рисунок 1. Визуализация результатов статистической обработки обследованных в 2012-2022 годах пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту и диагнозам

У пациентов от 36 до 45 лет выявили стоматит – 3,8%, МКБ – К12.0 Стоматит и родственные поражения. Кроме того, в данной группе установлен

диагноз «десквамативный глоссит» – 2,1%, МКБ – K14.1 «Географический» язык; заболевание губ – 0,7%, МКБ – K13.0 Хейлиты; хроническая травма щек за счет постоянного прикусывания слизистой оболочки – 0,7%, МКБ – K13.1 Прикусывание щек и губ; K13.6 Гиперплазия слизистой оболочки в следствие раздражения; лейкоплакия составила 0,12%, МКБ – K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта.

В группе пациентов 46–75 лет с наибольшим количеством случаев заболеваний СО определили ранжирование по диагнозам: стоматит – 37,9%, в указанную нозологию включали хронический рецидивирующий афтозный и хронический рецидивирующий герпетический стоматит, соответствующие коду МКБ – K12.0 Стоматит и родственные поражения; травматические поражения – 19,5%, МКБ – K13.1 Прикусывание щек и губ; заболевания языка – 27,6%, МКБ – K14.0 Глоссит, в том числе «синдром жжения языка» (K14.6 Глоссоспироз, Глоссодиния); лейкоплакия – 5,4% (K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта); плоский лишай – 3,5% (L43.0 Красный плоский лишай); хроническая язва – 1,9% (L89 «Декубитальная» язва).

У больных в возрасте 76–82 лет установили проявления травмы слизистой оболочки съемными протезами – 1,2% (K12.1 Стоматит, связанный с ношением зубного протеза); синдром глоссалгии – 1% (K14.6 Глоссоспироз, Глоссодиния); плоский лишай – 0,7% (L43.0 Красный плоский лишай); лейкоплакию – 0,3% (K13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта), хроническую язва – 0,1% (L89 «Декубитальная» язва).

За период с 2012 по 2022 год выявлено 22 пациента (мужчин – 15 (68,2%), женщин – 7 (31,8%)) в возрасте от 46 до 75 лет с предварительным диагнозом «хроническая «декубитальная» язва», определенного по МКБ – L89 «Декубитальная» язва, в последующем с подтверждением новообразования: 81,8% – C02.1 Злокачественное новообразование боковой поверхности языка неуточненной части, 18,2% – C04.0 Злокачественное образование передней части дна полости рта.

Научная проблематика диссертационного исследования позволила определить из общего количества обследованных пациентов с заболеваниями СОР критерии включения и невключения для разработки и обоснования принципов ведения больных с предопухолевыми состояниями, включая этапы комплексной диагностики, маршрутизации, лечения и диспансерного наблюдения.

Критерии включения:

1. мужчины и женщины в возрасте 24–82 лет;
2. предопухолевые состояния СО с гиперкератотическими элементами: лейкоплакия плоская форма, лейкоплакия веррукозная форма;
3. предопухолевые состояния СО с эрозивно-язвенными элементами: хроническая травматическая «декубитальная» язва, эрозивно-язвенная форма плоского лишая;
4. хроническая травматическая «декубитальная» язва с установленными по результатам диагностики признаками озлокачествления;
5. без патологии СО в качестве сравнения для установления референсных значений в исследованиях;
6. подписавшие согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. патология СО этиологии: аллергической (хронический рецидивирующий афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема, аллергический стоматит) и инфекционной (вирусный, язвенно-некротический, микотический стоматит);
2. острая травма СО: механическая, химическая, физическая;
3. доброкачественные образования;
4. самостоятельные и симптоматические хейлиты;
5. заболевания языка обособленного течения;
6. проявления общесоматической патологии на СОР (заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, крови и кроветворных органов, коллагенозов, гиповитаминозов).

Критерии исключения:

1. обследованные, отказавшиеся участвовать в исследовании по личным причинам;
2. пациенты, отказавшиеся следовать протоколу лечения и применять назначенные медикаментозные препараты в домашних условиях;
3. пациенты, которые не имели возможности с определенной периодичностью приходить на повторные осмотры;
4. пациенты, находящиеся в периоде обострения или рецидива общесоматических заболеваний;
5. беременные;
6. пациенты, нарушившие любой из вышеперечисленных пунктов.

Таким образом, с учетом цели и задач исследования были сформированы следующие рандомизированные группы пациентов:

I – предопухолевые состояния СОР с кератотическими морфологическими элементами – лейкоплакия 143 пациента: *1a* – лейкоплакия плоская форма – 75 человек; *2a* – лейкоплакия веррукозная форма – 68 человек.

II – предопухолевые состояния СОР с эрозивно-язвенными поражениями – 151 пациент: *1б* – хроническая («декубитальная») язва – 48 человек; *2б* – плоский лишай эрозивно-язвенная форма – 103 человека.

III – здоровые, без патологии СОР – 60 человек (группа сравнения).

В I группе зарегистрировали наибольшее количество эпизодов заболевания в возрасте 46–65 лет 60,1%, гендерный анализ показал частоту встречаемости больше у мужчин – 60,2%. Распределение пациентов по полу и возрасту в I группе (табл. 2).

Таблица 2. Ранжирование пациентов I группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные периоды			Итого	
	до 45 лет	46-65	старше 65 лет	абс.	%
Женщины	2	34	21	57	39,8
Мужчины	3	52	31	86	60,2
Всего, %	3,5	60,1	36,4		100

В процентном соотношении в I группе по клиническому диагнозу с указанием формы заболевания преобладали обследуемые с лейкоплакией плоской формы – 52,4%, веррукозной – 47,6% (рис. 2).

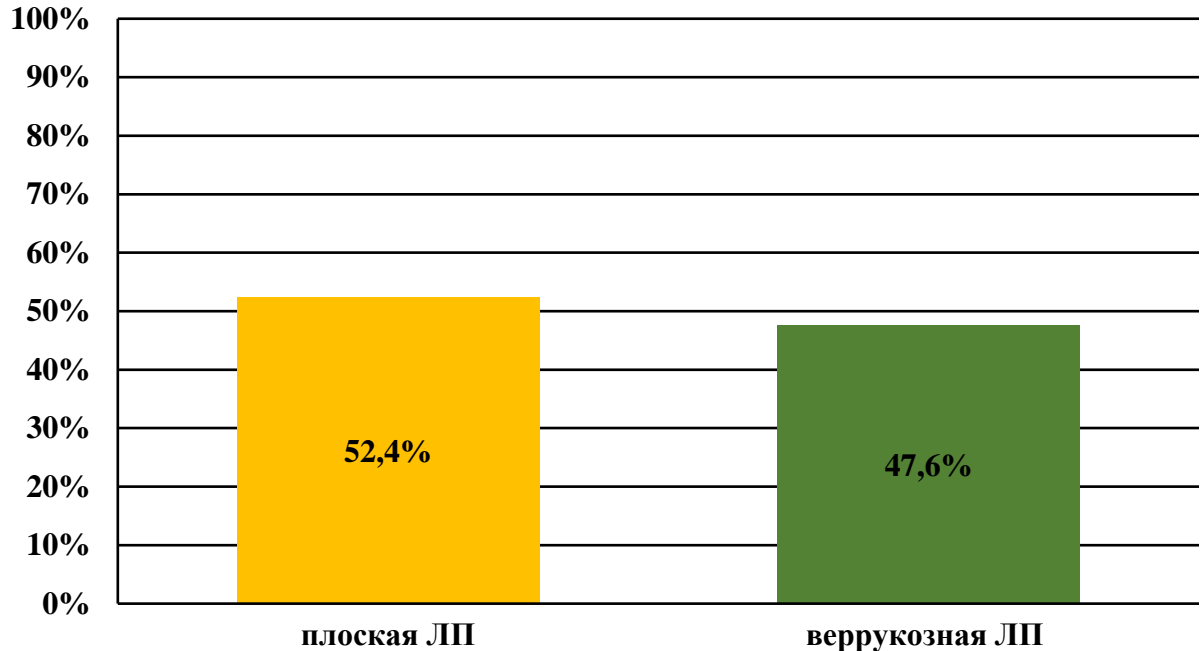


Рисунок 2. Ранжирование диагнозов в I группе

В II группе наибольшее количество эпизодов заболевания СО 54,3% зарегистрированы в возрасте от 46 до 65 лет. Гендерное распределение пациентов: мужчин – 27,2%, женщин – 72,8%. Диагноз «хроническая язва» (L89 «Декубитальная» язва) установлен в 31,8% случаев, эрозивно-язвенная форма ПЛ (L43.0 Красный плоский лишай) – 68,2% (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3. Ранжирование пациентов II группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные периоды			Итого	
	до 45 лет	46–65	старше 65	абс.	%
Женщины	7	62	41	110	72,8
Мужчины	3	20	18	41	27,2
Всего, %	6,6	54,3	39,1		100

После обследования с применением дополнительных диагностических методов в 2а группе (хроническая язва) выявлены 22 пациента в возрасте 36–82 лет, из них мужчин – 15 (68,2%), женщин – 7 (31,8%) с диагнозом «злокачественное новообразование»: С02.1 Злокачественное новообразование

боковой поверхности языка неуточненной части – 81,8%, С04.0 Злокачественное образование передней части дна полости рта – 18,2% (рис. 4).

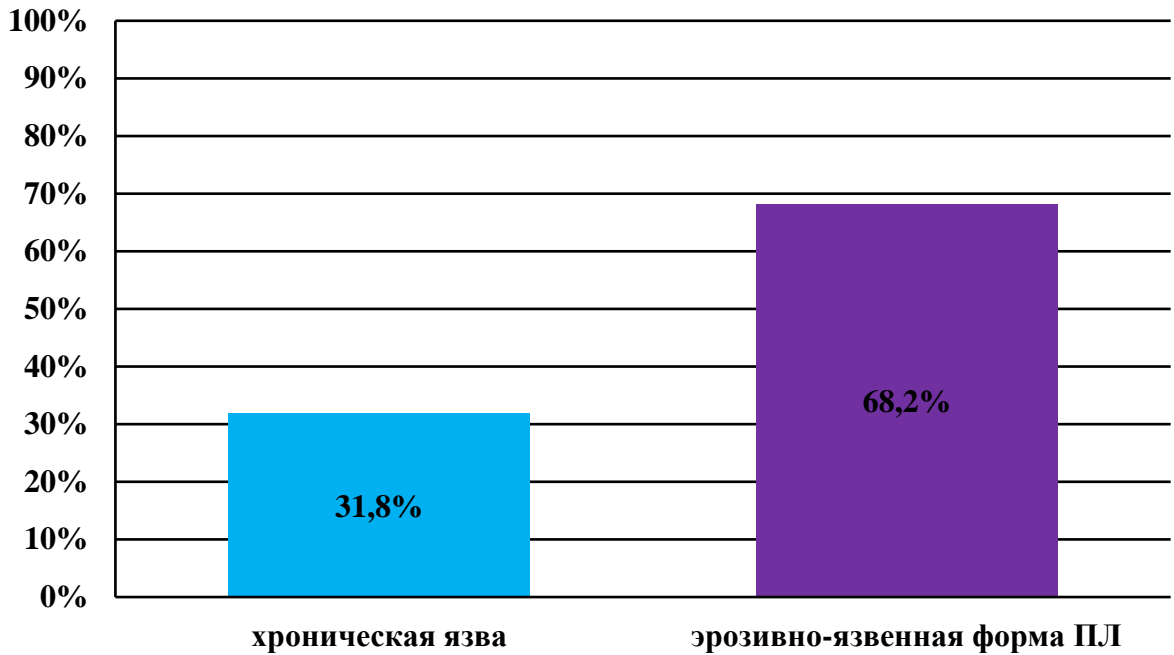


Рисунок 3. Ранжирование диагнозов во II группе

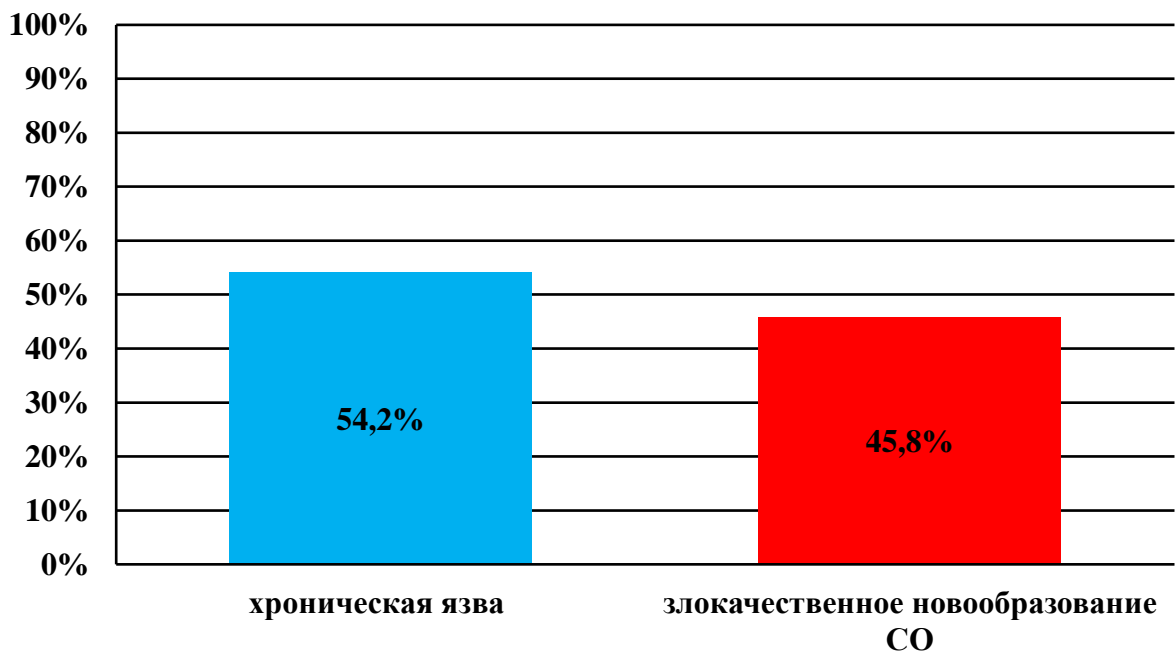


Рисунок 4. Ранжирование диагнозов в 2а группе после проведения дополнительных методов диагностики

Группу III составили 60 пациентов без патологии СОР в возрасте 46–75 лет, включенные в исследование для определения значений референсных границ при анализе результатов концентрации биологических маркеров

смешанной слюны. Распределение в группе по полу: женщин – 32 (53,3%), мужчин – 28 (46,7%) (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов III группы по полу и возрасту

Пол	Возрастные периоды			Итого	
	до 45 лет	46–65	старше 65	абс.	%
Женщины	–	22	10	32	53,3
Мужчины	–	19	9	28	46,7
Всего, %	0	68,3	31,7		100

2.2 Дизайн диссертационного исследования

Все пациенты проходили комплексное обследование, которое содержало основные и дополнительные методы. В первое посещение обследуемые заполняли анкеты по вопросам наличия соматической патологии и развития имеющегося заболевания СОР. Качество жизни оценивали по валидированному опроснику ОНП-14 (рис. 5).

Основные методы обследования включали: опрос, осмотр внешний и полости рта, инструментальные исследования (зондирование, перкуссия), определение индексов: КПУ, гигиенического (ОИ-S), пародонтального (SBI), фотодокументирование с измерением размеров морфологических элементов на этапах диагностики, лечения и наблюдения.

Дополнительные исследования разделили на специальные и лабораторные. К специальным методам относили оптические и лучевые средства диагностики: аутофлуоресцентную стоматоскопию (стандартную и усовершенствованную), конусно-лучевую компьютерную томографию, трансоральное ультразвуковое сканирование патологических очагов.

Лабораторные диагностические тесты заключались в исследовании биологических жидкостей:

- крови – общий и биохимический анализы с изучением показателей воспаления;
- смешанной слюны – биологические маркеры (металлопротеиназа-8, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, антиген плоскоклеточной карциномы).

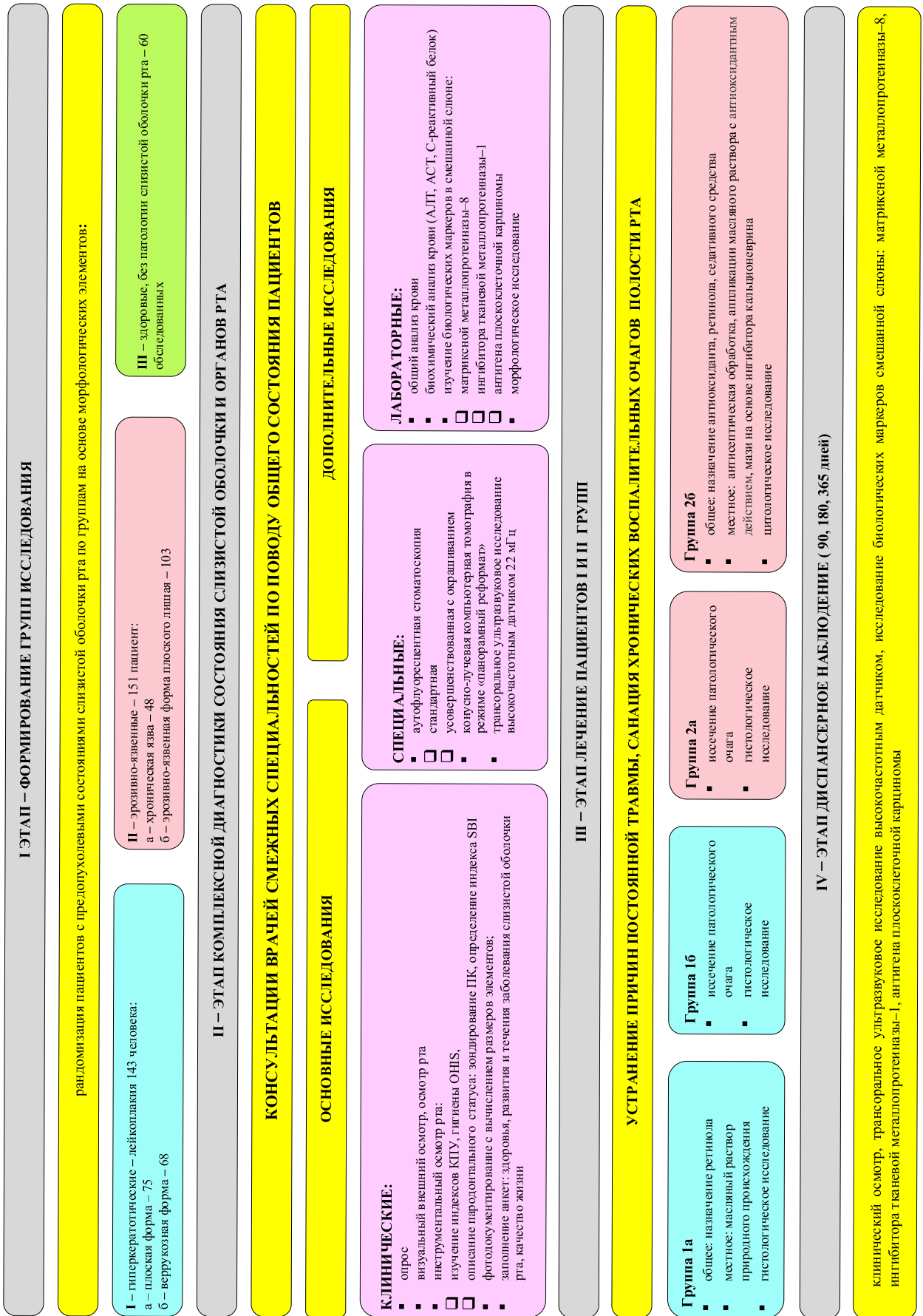


Рисунок 5. Схема дизайна диссертационного исследования

Пациентов рандомизировали по группам, на основании диагностических данных проводили лечение в стоматологических отделениях поликлиники или направляли в кабинет онколога в лечебно-профилактических учреждениях здравоохранения.

Подтверждение диагноза подкрепляли морфологическим исследованием биопсийного материала, полученного в результате хирургического этапа лечения пациентов 1а, 1б, 2а групп и цитологического исследования 2б группы.

В I и II группах проводили мониторинг состояния СО на основе анкетирования, клинического осмотра, данных лабораторных и инструментальных методов в сроки: после завершения курса использования медикаментозных препаратов 7, 14, 21, 30 дней и контрольным точкам динамического наблюдения в зависимости от концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: 90, 180 дней (рис. 5).

2.3 Клиническое исследование

2.3.1 Анкетирование первичного пациента

Значительное время уделяли опросу пациентов. Для детального сбора жалоб и анамнеза заболевания обследуемым предлагали заполнить разработанную анкету, отметив один или несколько вариантов ответов. Вопросы охватывали разделы: жалобы, характерные для патологии СО, с чем связывали появление изменений на СО, срок развития заболевания, применение лекарственных средств и их эффект, наличие вредных привычек. Курящим пациентам предлагали указать стаж курения и количество сигарет, выкуриваемых в сутки.

Больше половины (63,6%) пациентов основных групп и группы сравнения составили люди 46–65 лет, поэтому считали необходимым уточнить наличие соматической патологии. С этой целью оформляли «информационный лист первичного посещения пациента», который включал вопросы относительно имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, опорно-двигательной, нервной систем, патологии крови, инфекционных

заболеваний, наличия аллергических реакций. Кроме того, просили указать, какие лекарственные препараты принимают на момент обращения к врачу-стоматологу. К следующему визиту пациентов просили принести заключение о состоянии здоровья (выписной эпикриз) по итогам консультативного приема врачей лечебного профиля.

2.3.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта

Далее переходили к внешнему осмотру пациентов, описывали цвет кожного покрова, красной каймы губ, обращали внимание на наличие первичных и вторичных морфологических элементов. Проводили пальпацию костей лицевого скелета. Оценивали изменения в конфигурации лица: наличие отека, инфильтрата, асимметрии относительно сагитальной и трансверзальной плоскостей.

Пальпировали мимические и жевательные мышцы, головку височно-нижнечелюстного сустава, при открытии рта определяли девиацию и наличие щелчка или хруста.

Анализировали состояние лимфатических узлов региональной области (поднижнечелюстных, подподбородочных, околоушных, затылочных, шейных по передней и задней поверхностям грудино-ключично-сосцевидной мышцы) по критериям: болезненность, консистенция, подвижность.

Осмотр рта начинали с обзора преддверия и свода, выясняли уровень прикрепления уздечек верхней и нижней губ, определяли размер свободной и прикрепленной десны в области передней группы зубов, делали заключение о глубине преддверия и свода рта и влиянии топографии уздечек губ на развитие локальной патологии пародонта.

Далее осматривали слизистую оболочку щек, в особенности зону по линии смыкания зубов, ретромолярную область. В проекции верхних шестых зубов на СО изучали протоки околоушных слюнных желез. Для получения секрета подносили стоматологическое зеркало к устью протока и начинали

массировать железу, анализировали выделившуюся слюну по цвету, прозрачности и наличию осадка.

Затем обследовали СО небных дужек, неба, отмечали цвет, увлажненность, наличие патологических элементов.

Особое внимание уделяли внешнему виду языка. На спинке оценивали количество налета, сосочки языка по размеру, цвету. Для осмотра боковых поверхностей и задней трети языка использовали марлевую салфетку, с ее помощью удерживали и отводили язык вправо и влево, определяли состояние листовидных сосочков, отечность, нарушение целостности, повышенное ороговение СО, возможные зоны травматизации. На вентральной части языка наблюдали венозный рисунок, прикрепление уздечки.

Осматривали основание уздечки языка и описывали состояние устьев протоков подъязычной и поднижнечелюстной слюнных желез, цвет, размеры подъязычных валиков.

Регистрировали наличие первичных или вторичных морфологических изменений СО.

Анализировали очаги поражения СОР по разработанной схеме [89]:

1. визуально оценивали локализацию, размер, форму границ, состояние окружающих тканей;
2. пальпаторно определяли: болезненный/безболезненный; консистенция (мягкоэластичная/плотноэластичная), наличие уплотнения;
3. измеряли продольный и поперечный размеры с помощью эндодонтической линейки.

Для инструментального исследования зубов использовали зонд и стоматологическое зеркало, выявляли кариес, пломбы, отсутствующие зубы. Вносили данные в зубную формулу и вычисляли индекс КПУ по формуле $K+P+U$ (К – кариес, П – пломба, У – удаленный). Для количественной и качественной оценки применяли критерии ВОЗ интенсивности кариеса у взрослых (табл.6) [60].

Изучение пародонтологического статуса начинали с анализа цвета, формы, консистенции, размеров свободной и прикрепленной частей десны. Специальным пуговчатым зондом (эксплорером) с ценой деления: 3,5, 2, 3, 3 мм измеряли пародонтальные карманы, рецессию десневого края, фуркационные дефекты, подвижность зубов. Кровоточивость при зондировании пародонтальных карманов оценивали по упрощенному индексу Мюллемана (SBI) в первом и третьем квадранте с оральной поверхности, во втором и четвертом – с вестибулярной стороны. Наличие кровоточивости считали за 1 балл, суммировали полученные результаты, делили на 28 зубов и умножали на 100%. Интерпретация индекса: до 10% – единичные воспалительные явления; более 10% – необходимо пародонтологическое лечение.

Таблица 5. Критерии значения индекса КПУ у взрослых по ВОЗ

Значение индекса КПУ	Характеристика индекса
0,2 – 1,5	Очень низкий
1,6 – 6,2	Низкий
6,3 – 12,7	Средний
12,8 – 16,2	Высокий
16,3 и выше	Очень высокий

Отмечали скученность передней группы зубов, тортоаномалии, полуретенцию и дистопию.

Оценивали состояние съемных и несъемных ортопедических конструкций, состоятельность окклюзионных взаимоотношений в центральной окклюзии и при артикуляции и степень снижения высоты нижнего отдела лица.

Выясняли возможные местные причины травмы СО: острые и разрушенные края зубов и корней зубов, пломб, искусственных коронок, места припоя промежуточной части мостовидных протезов; дистопированные и полуретинированные зубы, фиксирующие элементы ортопедических и ортодонтических конструкций.

У всех пациентов определяли качество выполнения гигиенических мероприятий с помощью упрощенного индекса Грин-Вермиллиона ОНI-S (ИГР–У, 1964г.). Стоматологическим зондом выявляли мягкий налет и

минерализованные отложения на вестибулярной поверхности зубов: 1.6; 1.1; 2.6; 3.1 и оральной – 3.6; 4.6. Использовали баллы для оценки налета и зубного камня на указанных поверхностях: 1 балл – покрывает 1/3; 2 балла – до 2/3; 3 балла – более 2/3.

Расчет мягкого налета и зубного камня производили отдельно и затем суммировали.

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{сумма значений налета}}{\text{количество поверхностей}} + \frac{\text{сумма значений камня}}{\text{количество поверхностей}}$$

Количественные характеристики результата индекса соответствовали качественным показателям уровня гигиены пациента.

Σ ИГР-У	
0–1,2	Хороший
1,3–3,0	Удовлетворительный
3,1–6,0	Плохой

Гигиена рта	
0–0,6	Хорошая
0,7–1,8	Удовлетворительная
1,9–3,0	Плохая

2.3.3 Фотодокументирование и определение размеров морфологических элементов слизистой оболочки рта

Для оценки клинической картины патологии СОР во всех группах использовали фото документирование (рис. 6).



Рисунок 6. Фотодокументирование:

а) цифровой фотоаппарат с макрообъективом и круговой вспышкой; б) фотография эрозии слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов 2.7 и 3.7

Фотографировали элементы поражения СОР цифровой зеркальной камерой Canon EOS 550D с объективом для макросъемки и круговой вспышкой на этапе диагностики, лечения и наблюдения больных.

Измерение размеров морфологических элементов выполняли в компьютерной программе ImageMeter версии 3.6.6. Изображения импортировали в интерфейс программы, фотографии масштабировали и устанавливали маркер, равный 0,1 см (рис. 7).

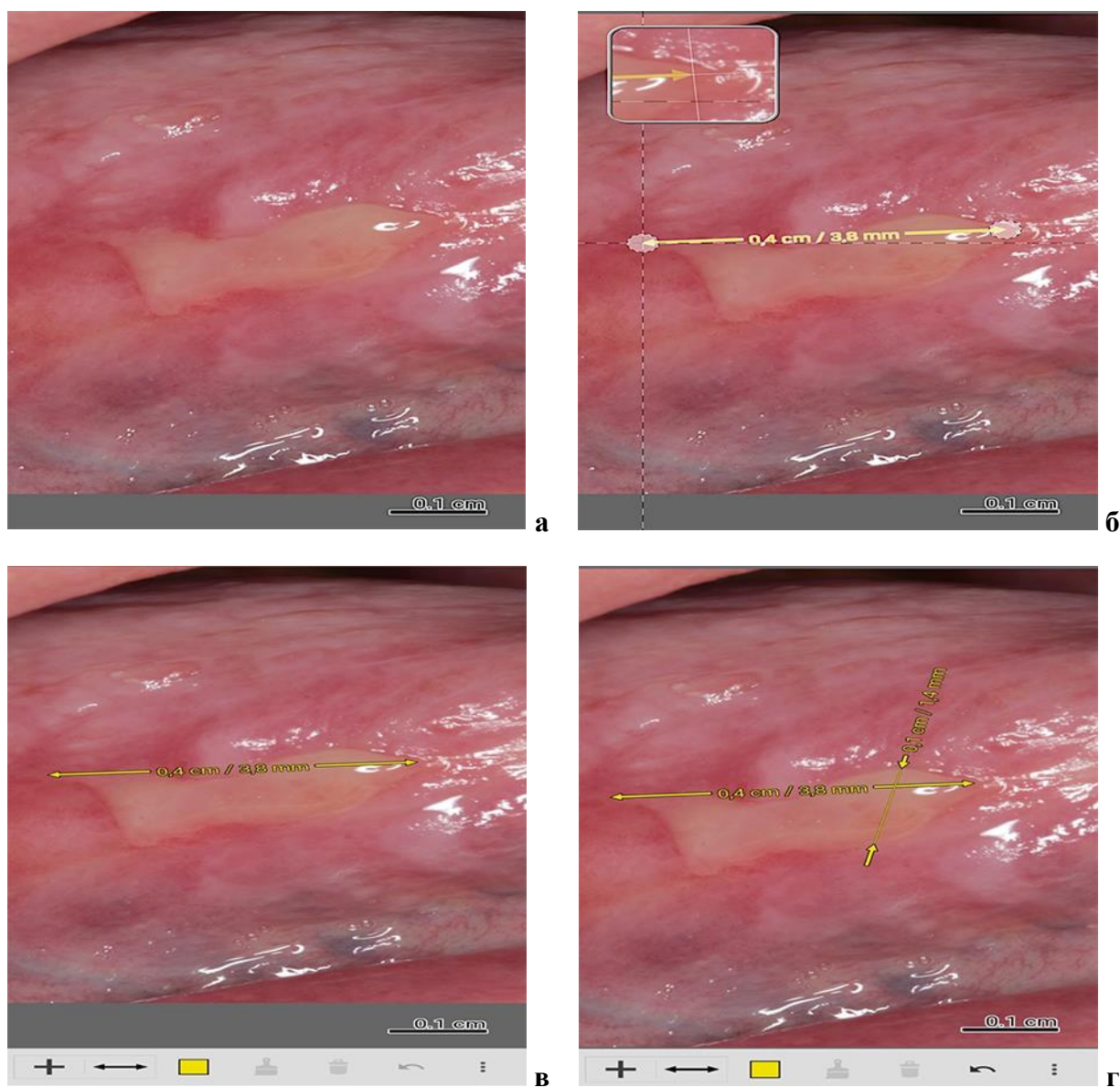


Рисунок 7. Расчет размера морфологического элемента по цифровой фотографии в компьютерной программе ImageMeter версии 3.6.6:

- а) масштабирование изображения; б) установление точек для измерения патологического очага с применением окна увеличения; в) определение длины морфологического элемента;
- г) определение ширины морфологического элемента

Для точности определения параметров (ширины, длины) элемента применяли окно увеличения, позволяющее выявить границу измененной СО. Устанавливали точки начала и окончания измерения патологического очага по наиболее удаленным размерам в длину и ширину.

Применение методов фотодокументирования и компьютерного расчета размеров патологических очагов позволило оценить размер измененных участков СОП на всех этапах наблюдения больных с предопухолевыми состояниями.

2.4 Дополнительные инструментальные исследования

2.4.1 Аутофлуоресцентная стоматоскопия для диагностики состояния морфологических элементов слизистой оболочки рта

2.4.1.1 Стандартная аутофлуоресцентная стоматоскопия

Методика аутофлуоресцентной диагностики основана на различиях в спектральном составе и интенсивности эндогенного излучения здоровых тканей СО и очагов поражения [89].



Рисунок 8. Аппарат АФС для проведения аутофлуоресцентной стоматоскопии

В результате нарушений метаболических процессов в тканях накапливается эндогенный порфирин (флюорофор), так, при воздействии световым лучом синего спектра на зоны воспаления визуализируется отсвет красного или темно-бордового цвета. В случае отсутствия свечения морфологического элемента СО, которое представляется как темное пятно, следует заподозрить неопластическую трансформацию [89].



Рисунок 9. Фотографии полости рта. Проведение аутофлуоресцентной стоматоскопии по стандартной методике:

а) пациент Д.: на слизистой оболочке щеки слева язва, покрытая фибринозным налетом, округлой формы; б) пациент И.: на слизистой оболочке подъязычной области справа у

основания уздечки язва, покрытая фибринозным налетом, овальной формы; в, г) результат проведения стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии

У пациентов I, II групп проводили АФС-исследование морфологических элементов СОР по следующей методике, предложенной производителем ООО «Полироник» (Россия): в условиях естественного освещения при выключенном стоматологическом светильнике освещали патологический очаг СО аппаратом АФС (рис. 8), фотодокументировали, делали заключение о цветовой характеристике, данные вносили в медицинскую карту (рис. 9).

2.4.1.2 Усовершенствованная аутофлуоресцентная стоматоскопия

После выполнения стандартной методики АФС пациентам I и II групп проводили усовершенствованную стоматоскопию, предложенную автором с соавторами. Проводили окрашивание измененных очагов СО раствором красителя 1%-го толуидинового синего с целью улучшения визуализации границ гиперкератотических, эрозивно-язвенных элементов и интактной ткани, определения площади патологических изменений и маркирования участка для более точного забора биологического материала на морфологическое исследование.

Язвенная поверхность хорошо набирала краситель за счет связывания ионов красителя с митохондриальными мембранами с отрицательным зарядом, который сильнее при дисплазии. Кроме того, для хронического воспалительного процесса характерно нарушение кровообращения и, как следствие, возникновение гипоксии и кислой среды – эти факторы являются пусковым механизмом появления мукополисахаридов в СО. У пациентов с язвенными элементами окрашивание патологического очага происходило за счет накопления раствора толуидинового синего мукополисахаридами и митохондриальными мембранами СО.

Последующая АФ-стоматоскопия позволяла оценить ответ или его отсутствие от морфологических элементов, сделать предварительное заключение о состоянии СО и определить участок для взятия биопсии. Патент на

изобретение №2722766 «Способ визуализации элементов поражения слизистой оболочки рта с помощью аутофлуоресцентной стоматоскопии с окрашиванием для проведения биопсии».

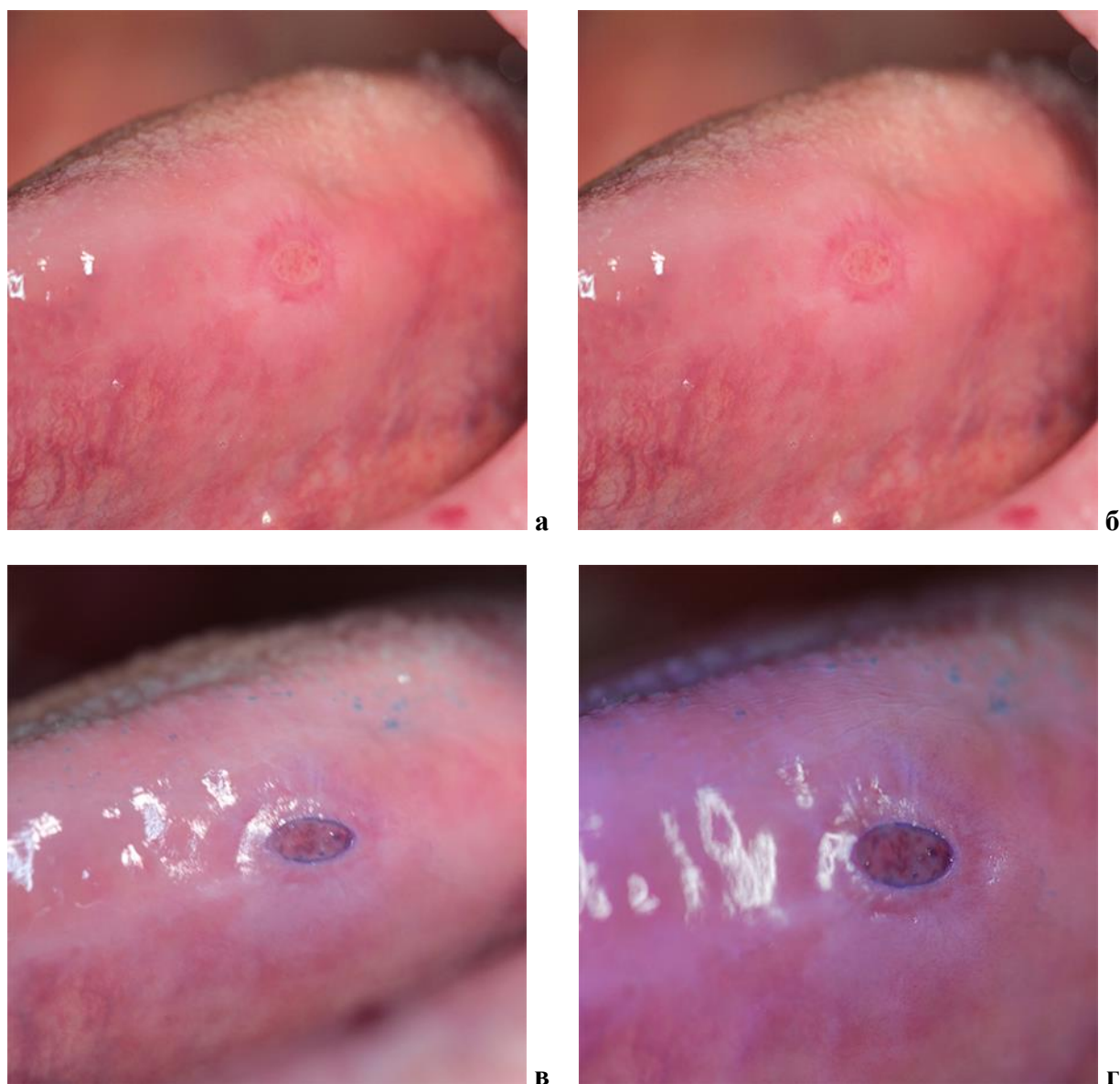


Рисунок 10. Фотографии полости рта пациента С., проведение аутофлуоресцентной стоматоскопии по усовершенствованной методике:

а) язва на слизистой оболочке боковой поверхности в задней трети языка, овальной формы, с венчиком кератоза, края приподнятые, при пальпации мягкие, дно гиперемированное с грануляциями; б) аутофлуоресцентная стоматоскопия; в) язва, окрашенная 1%-м раствором толуидинового синего; г) результат проведения усовершенствованной аутофлуоресцентной стоматоскопии

Разработанный способ осуществляли следующим образом (рис. 10) [89, 118]:

1. пациент ополаскивал рот водой;
2. стерильной ватной палочкой выполняли окрашивание элемента СО 1%-м раствором толудинового синего в течение 5 секунд;
3. повторно ополаскивали рот водой;
4. наносили 1%-й раствор уксусной кислоты на элемент поражения слизистой полости рта стерильной ватной палочкой в течение 5 секунд;
5. ополаскивали рот водой;
6. в условиях естественного освещения при выключенном стоматологическом светильнике освещали элемент поражения с помощью стоматоскопа АФС («Полироник», Россия);
7. проводили оценку площади и определяли границы патологического очага и здоровой ткани для проведения биопсии.

2.4.2 Трансоральное ультразвуковое сканирование патологических элементов слизистой оболочки рта

Выполняли на клинической базе ФГБУ ДПО «Центральная клиническая больница» совместно с кафедрой лучевой диагностики и терапии под руководством заведующего кафедрой профессора А.В. Зубарева.

Исследование осуществляли на ультразвуковом аппарате экспертного класса (рис. 11) трансоральным доступом линейным датчиком с частотой 22 МГц и размером сканирующей поверхности 30 мм, который позволяет визуализировать изображение эпителия, собственной слизистой, подслизистой оболочки и мышечных волокон языка, щек, дна полости рта (патент №2795178).

Пациента располагали лежа на кушетке с открытым ртом, при обследовании языка его кончик удерживали марлевой салфеткой. На рабочую часть датчика наносили гель для ультразвукового исследования и устанавливали перпендикулярно к поверхности морфологического элемента. Осмотр осуществляли в В-режиме, выявляли патологический очаг, определяли его

эхоструктуру, однородность, размеры в трех плоскостях (глубину, ширину, длину), контуры, оценивали состояние окружающих тканей [45].

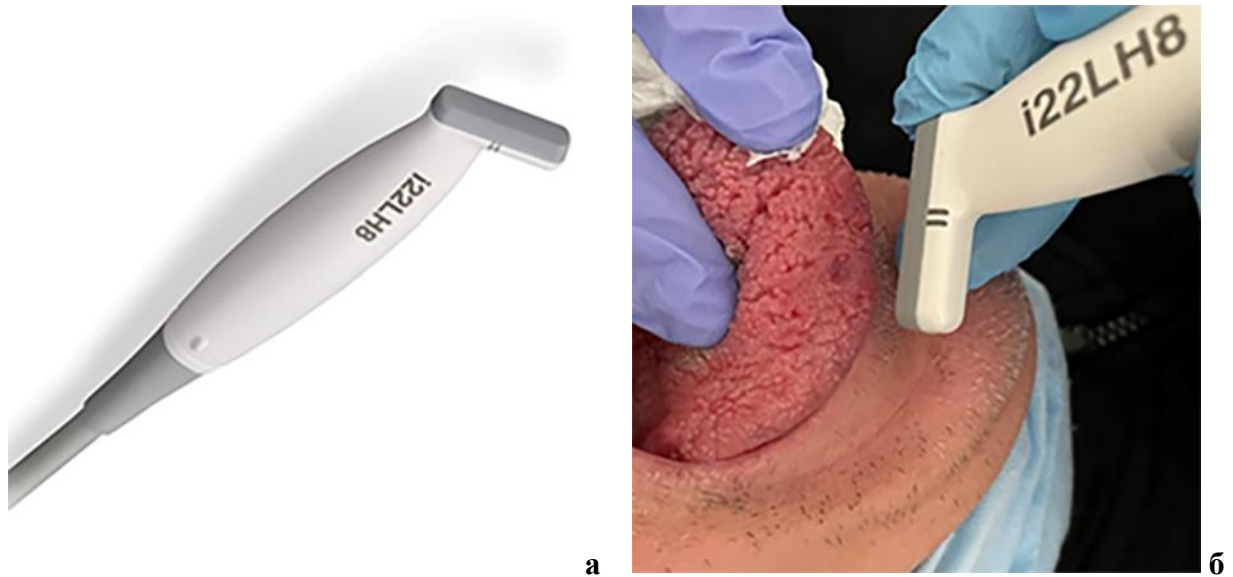


Рисунок 11. Трансоральное ультразвуковое сканирование патологических элементов слизистой оболочки рта:

- а) высокочастотный ультразвуковой датчик с рабочей сканирующей поверхностью 30 мм;
 б) фотография полости рта пациента Б., расположение сканирующей поверхности датчика относительно поверхности языка и морфологического элемента слизистой оболочки

В режиме доплеровского цветного картирования определяли объем кровотока с построением сосудистого русла в 3D-изображении (патент №2795178) [119].

2.4.3 Конусно-лучевая компьютерная томография

Рентгенологическое исследование пациентов, включенных в исследование, выполняли на аппарате ORTHOPANTOMOGRAF OP 3D VISION с размером сканирования 13 на 16 см по стандартной методике, пациент располагался сидя (рис. 12).

Описание компьютерной томограммы проводили с врачом-рентгенологом по традиционному алгоритму:

1. оценка качества изображения по критериям: контрастность, резкость, возможные искажения, охват области исследования;
2. объем и объект исследования;

3. анализ зубов (положение, размер и состояние коронки, полости зуба, количества корней и корневых каналов, периодонтальной щели и компактной пластинки корня зуба);
4. состояние окружающей костной ткани (межальвеолярные перегородки, кортикальная пластинка альвеолярного гребня и нижней границы нижней челюсти, структура губчатой кости);
5. патологические изменения (локализация, размер, количество, форма, контуры, плотность, однородность, внутренняя структура, влияние на окружающие ткани, кортикальную пластинку кости).



Рисунок 12. Аппарат для проведения конусно-лучевой компьютерной томографии

Включение в комплексную диагностику трехмерной компьютерной томографии обосновано необходимостью проанализировать состояние твердых тканей зубов, периапикальных тканей, кортикальной пластинки челюстей, деструкции межальвеолярных перегородок для оценки влияния хронического воспалительного процесса на течение заболевания СОР.

2.5 Лабораторные методы исследования

2.5.1 Клинический и биохимический анализы биологической жидкости

Выполняли в лаборатории и геномном центре ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ.

На этапе формирования групп выявили наибольшую заболеваемость СОР (89%) в возрастном периоде 46–75 лет, в это время происходит манифестация хронических заболеваний в организме.

Для оценки общесоматического статуса и наличия воспалительного процесса направляли пациентов на скрининговое исследование периферической крови: клинический и биохимический.

В общем анализе крови обращали внимание на количество и качество эритроцитов, скорость их оседания, содержание гемоглобина, состояние лейкоцитарной формулы.

Анализировали биохимические показатели: уровень глюкозы, ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивного белка, антител к аутоиммунным заболеваниям.

После получения данных исследования пациентов направляли на консультацию врача-терапевта, а при необходимости и других специалистов: гастроэнтеролога, дерматолога, аллерголога-иммунолога, невролога для коррекции активной фазы течения соматической патологии (в случае выявления) или назначения поддерживающей терапии хронических заболеваний и разработки индивидуального комплексного плана лечения.

2.5.2 Исследование биологических маркеров в смешанной слюне

Выполняли в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Заведующий лабораторией – член-корреспондент РАН, РАМН, профессор Н.Е. Кушлинский.

2.5.2.1 Порядок сбора нестимулированной цельной слюны для анализа биологических маркеров

Собирали ротовую жидкость, у пациентов вошедших в исследование. Просили за час до начала процедуры воздержаться от приема пищи и любых напитков, за исключением воды, не курить и не употреблять жевательную резинку.

В течение 5 минут перед сбором слюны обследуемые находились в состоянии покоя, далее прополаскивали рот чистой водой и затем:

1. глотали всю ротовую жидкость и с этого момента начинали отсчет времени;
2. наклоняли голову над пробиркой с воронкой, держали рот приоткрытым, чтобы слюна свободно стекала в пробирку;
3. по окончании процедуры быстро сплевывали в пробирку всю оставшуюся во рту слюну;
4. во время процедуры просили не двигаться и не закрывать глаза.

Время сбора слюны не превышало 15 минут, за указанный период набирали не менее 3 мл слюны, пробирку плотно закрывали крышкой и сразу же помещали в лед и перевозили в лабораторию в сумке-холодильнике с хладоэлементами [32].

2.5.2.2 Биохимические исследования смешанной слюны

Содержание исследуемых белков: металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и соотношения определяли в нестимулированной слюне, полученной в соответствии с правилами, описанными выше.

Собранную слюну разливали на аликвоты по 200–300 мкл в несколько пластиковых пробирок и хранили при -80°C до проведения анализа.

Перед началом анализа аликвоты слюны размораживали и центрифугировали в течение 2 минут при 5000 об/мин (центрифуга Universal 320R, Hettich

Zentrifugen). Надосадочную жидкость использовали для биохимических исследований.

Определение проводили с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа (табл. 7) в соответствии с инструкциями производителей.

Таблица 6. Наборы реактивов для иммуноферментного анализа, использованные в работе

№	Показатель	Название набора	Производитель
1.	Матриксная металлопротеиназа 8 (ММР-8)	MMP-8 (total) ELISA	R&D systems, США
2.	Ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1)	ТИМР-1 ELISA	Bender Medsystems GMBH, Австрия
3.	Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)	CanAg SCC EIA	Fujirebio Diagnostics AB, Швеция

Принцип методов: все использованные наборы реагентов представляют собой классические тест-системы сэндвичевого типа для прямого иммуноферментного определения концентрации исследуемых белков [32].

Результаты показателей ММР-8, ТИМР-1 получали в нг/мл, SCC – в мкг/мл и интерпретировали с учетом клинической картины течения предопухолевого состояния СОР.

Дополнительно для выявления диагностической ценности определения перечисленных белков в смешанной слюне изучали соотношения ММР-8/ТИМР-1, SCC/ТИМР-1 методами статистического анализа.

2.5.2.3 Определение содержания матриксной металлопротеиназы-8 (ММР-8)

На первом этапе реакции происходит связывание определяемого белка со специфическими антителами, адсорбированными на поверхности лунок микропланшет. Перед внесением в лунки слюну разводили в 50 раз буфером, поставляемым в составе соответствующего набора.

Одновременно с исследуемыми пробами в плашку добавляли 8 калибровочных стандартов в диапазоне концентраций 0–10 нг/мл. После 2-часовой инкубации и 4-кратной отмывки лунок моющим раствором добавляли второе

специфическое антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена, которая в дальнейшем будет осуществлять цветную реакцию, необходимую для детекции. После повторной 2-часовой инкубации и отмывки плашек добавляли цветной реагент – стабилизированный тетраметилбензидин с перекисью водорода. Инкубировали пробы в темноте в течение 30 мин и останавливали реакцию, добавляя стоп-реагент (2 Н серную кислоту). Измеряли оптическую плотность при 450 нм с коррекцией при 540 нм. Все этапы инкубации проводили при комнатной температуре.

2.5.2.4 Определение содержания тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (TIMP-1)

Для исследования уровня TIMP-1 слюну разводили в 100 раз буфером, входящим в состав набора.

На первом этапе реакции в лунки микропланшет со специфическими антителами, адсорбированными на их поверхности, добавляли сначала 8 калибровочных стандартов (диапазон концентраций от 0 до 250 пг/мл), 2 контрольные пробы (высокий и низкий контроль), входящие в состав набора, исследуемые разведенные пробы слюны, и сразу же после этого в каждую лунку вносили конъюгат второго специфического антитела к TIMP-1 с биотином.

После 2-часовой инкубации и 3-кратной отмывки лунок добавляли конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Инкубировали плашки в течение 1 часа.

Отмывали плашку и добавляли цветной реагент (стабилизированный тетраметилбензидин с перекисью водорода).

Инкубировали пробы в темноте в течение 10 мин и останавливали реакцию, добавляя стоп-реагент (1 М фосфорную кислоту).

Измеряли оптическую плотность при 450 нм с коррекцией при 620 нм.

Все этапы инкубации проводили при комнатной температуре.

2.5.2.5 Определение содержания антигена плоскоклеточной карциномы (SCC)

В связи с высокой концентрацией SCC в слюне, выявленной в тестовых исследованиях, пробы предварительно разводили 100-кратно сывороткой крови с известным низким содержанием SCC, которое учитывали при последующих расчетах с использованием следующей формулы: $100 * ([SCC] \text{ в разведенном образце} - 0,99 * [SCC] \text{ в сыворотке})$. Содержание маркера выражали в микрограммах на 1 мл (мкг/мл) [42].

На первом этапе реакции в лунки микропланшет, покрытые стрептавидином, добавляли 5 калибровочных стандартов (диапазон концентраций от 0 до 50 мкг/л), исследуемые разведенные пробы слюны и нормальную сыворотку крови, использованную для разведения проб. Сразу же после этого в каждую лунку вносили раствор антител к SCC, конъюгированных с пероксидазой хрена.

После инкубации в течение 1 часа и 6-кратной отмывки лунок добавляли цветной реагент (стабилизированный тетраметилбензидин с перекисью водорода), инкубировали 30 минут на шейкере и сразу же измеряли оптическую плотность при длине волны 620 нм.

Все этапы инкубации проводили при комнатной температуре.

Измерения осуществляли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens, Германия).

2.5.3 Морфологическое исследование

На этапе хирургического лечения у пациентов с предопухолевыми заболеваниями СОР 1а, 1б, 2а групп проводили забор биологического материала, удаленный фрагмент помещали в 10%-й нейтральный формалин («Биовитрум», Россия), маркировали и направляли для дальнейшей верификации результатов гистологического исследования в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НИМЦ онкологии имени Н.Н. Блохина».

После фиксации и промывки в проточной воде осуществляли стандартную парафиновую проводку. Затем заливали в парафин, блоки нарезали на микротоме с шагом 5 мкм.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), по Маллори. Окраска по Маллори позволяла выявить отложение гранул кератогиалина в зернистом слое эпидермиса.

Полученные препараты просветляли и покрывали стеклом для просмотра в световом микроскопе Zess Axio Lab.F1 с последующим документированием встроенной в микроскоп цифровой фотокамерой.

У пациентов 2б группы с эрозивно-язвенной формой плоского лишая проводили цитологическое исследование патологического очага методом соскоба. Стерильной серповидной гладилкой поскабливали эрозивно-язвенную поверхность СОР, полученный материал наносили на предметное стекло, высушивали при комнатной температуре, маркировали и упаковывали в стерильные пакеты. Изучение препаратов осуществляли в клинко-диагностической лаборатории отделения онкоцитологии поликлиники МНИОИ имени П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Биологический материал окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), анализировали клеточный состав под микроскопом при 1000-кратном увеличении.

2.6 Методы лечения

Всем обследуемым рекомендовали соблюдать диету: исключить острые, кислые, пряные продукты и выдерживать температурный режим приема пищи. Пациентам с вредными привычками объясняли вред от курения сигарет, мотивировали к отказу от курения. В первую очередь безотлагательно устраняли выявленные травмирующие факторы СОР: пришлифовывали острые края зубов, пломб, удаляли разрушенные, неподлежащие лечению зубы и корни, снимали несостоятельные коронки и мостовидные протезы с восстановлением дефектов временными ортопедическими конструкциями, просили не пользоваться съемными протезами до момента изготовления новых [44].

Осуществляли профессиональную гигиену. Минерализованные зубные отложения удаляли ультразвуковым скалером. Мягкий налет очищали полировочной щеткой круглой формы с абразивной пастой, пигментированный – пескоструйным аппаратом с порошком на основе бикарбоната натрия. В заключение полировали коронки и корни зубов резиновыми головками различной формы с реминерализующей пастой.

Для курса терапии 2б группы с учетом соматической патологии составляли комплексный индивидуальный план лечения с привлечением врачей смежных специальностей (дерматолога, невролога, терапевта, гастроэнтеролога, кардиолога), ориентированный на патогенетические процессы заболевания СОР [42].

В I группе и после снятия острой фазы воспалительных явлений во II группе приступали к лечению: устраняли кариес и его осложнения, санировали пародонтальные карманы, проводили замену некачественных пломб, удаляли зубы, неподлежащие лечению, по показаниям устанавливали дентальные импланты с последующим изготовлением ортопедических конструкций, изготавливали постоянные несъемные и съемные протезы.

Пациентам с плоской формой лейкоплакии и глубиной патологических изменений 0,01–0,02 см осуществляли местную консервативную медикаментозную терапию с назначением ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологических активных веществ из семян тыквы с регенерирующим, метаболическим, антиоксидантным свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды 14 дней. После консультации с врачом-терапевтом лечебного профиля о состоянии здоровья системно назначали витамин E (100 мг) и ретинол (55 мг) по 1 капсуле 1 раз в день 1 месяц [42].

У больных с плоской формой лейкоплакии и толщиной кератотического пятна более 0,02 см, веррукозной лейкоплакией, хронической язвой удаляли патологический очаг, ориентируясь на результаты ВУТС о размерах: ширине, длине, глубине.

Иссечение ЛП глубиной более 0,02 см в соответствии с данными ВУТС проводили скальпелем по стандартной методике: под инфльтрационной анестезией 4%-м раствором артикаина с сосудосуживающим препаратом наносили два сходящихся разреза, срезали измененную ткань, биологический материал направляли на морфологическое исследование. Рану ушивали.

В послеоперационный период назначали ротовые ванночки с раствором антисептика 30 мл 3 раза в день, аппликации мази с регенерирующими свойствами на марлевых салфетках по 15 минут 2 раза в день после еды 5–7 дней. Контрольные осмотры проводили на второй, седьмой, четырнадцатый день [42].

Пациентам 2б группы с эрозивно-язвенной формой ПЛ после консультации врачей: дерматолога, гастроэнтеролога, кардиолога согласовали план лечения плоского лишая и назначили для приема внутрь: витамина Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 драже 1 раз в сутки после еды продолжительностью 1 месяц; антиоксиданта по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки курсом 1 месяц; седативного средства растительного происхождения по 3 таблетки в день 14–30 дней. Местная медикаментозная терапия включала применение ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологически активных веществ из семян тыквы с противовоспалительными, регенерирующими, метаболическими, антиоксидантными свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды, полоскания рта раствором антисептика 30 мл 4 раза в день, аппликации мази ингибитора кальциневрина, синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов на морфологические элементы СОР по 15 минут 2 раз в день. Продолжительность терапии ПЛ составила 2–3 недели [42].

После завершения консервативного лечения ПЛ у пациентов проводили определение концентрации биологических маркеров (MMP-8, TIMP-1, SCC) в смешанной слюне для понимания причин variability течения хронического воспалительного процесса: определения прогноза, возникновения

рецидива или обострения, коррекции лекарственной терапии, сроков динамического наблюдения.

Клинические осмотры больных I и II групп осуществляли на этапах после окончания курса приема медикаментозных средств через 7, 14, 21, 30 дней и динамического наблюдения через 90, 180 и 365 дней.

2.7 Оценка качества жизни пациентов

Дополнительно изучали влияние стоматологического статуса на качество жизни пациента с заболеваниями СОР до и после окончания терапии. Применяли валидизированную версию опросника ОНП-14, который включал блоки вопросов, характеризующих восприятие физического здоровья, социальной и бытовой сфер.

За ответ присваивали определенное количество баллов: 0 – никогда; 1 – редко; 3 – часто; 4 – постоянно. Пациенту не давали ключ к ответам.

По результатам опроса выделили уровни, характеризующие показатель качества жизни: хороший – 0–12; удовлетворительный – 13–24; неудовлетворительный – 25–56

2.8 Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ полученных данных исследования выполнен с помощью табличного процессора Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0, Statistica for Windows v. 7.0. Для сравнения анализируемых групп на достоверность различий применялись параметрические методы анализа (t-статистика Стьюдента для анализа данных в группах сравнения) при характере распределения, близкого к нормальному, и непараметрические методы анализа (U-критерий Манна-Уитни для сравнения данных в двух группах, критерий Краскела-Уоллиса для сравнения данных в трех и более группах) при типе распределения, отличного от нормального. Выбор метода анализа основывался на проверке характера распределения данных в исследуемых группах и его сравнения с распределением Гаусса при помощи

специального критерия Колмогорова-Смирнова. В качестве характеристик описательной статистики (центральной тенденции) учитывался тип данных и характер распределения. Для признаков, распределенных нормально, у которых разброс данных обусловлен естественными причинами, указывали среднее значение и стандартное отклонение. Для признаков с распределением, не подчиненным нормальному, в качестве центральной характеристики применяли медиану, в качестве меры разброса – квартили. Точная характеристика достоверности различия в исследуемых группах оценивалась методом доверительных интервалов (ДИ), то есть таким диапазоном значений, в котором с некоторой вероятностью находится истинное значение результатов клинических наблюдений. Необходимый объем выборок, обеспечивающий заданную мощность исследования и отвечающий требованиям репрезентативности, рассчитывали по формуле Лера.

При сравнении двух групп уровни статистической значимости p рассчитывали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Для сравнения динамических наблюдений применяли непараметрический парный критерий Wilcoxon Matched Pairs Test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (уровень значимости 95 %).

При оценке значимости различий качественных данных рассчитывали частоты и доли, для сравнения которых строили таблицы сопряженности признаков. Статистическая обработка данных, представленных в таблицах сопряженности, и расчет достоверности различий p проводился с помощью точного критерия Фишера (при небольшом числе наблюдений) и непараметрического критерия χ^2 Пирсона.

С целью статистического изучения взаимосвязи между данными использовали корреляционный анализ. Тесноту связи двух и более переменных оценивали непараметрическим коэффициентом корреляции Спирмена с установлением уровня его значимости.

Достоверность корреляции индексов гигиены, уровня биологических маркеров и качества жизни определяли по Л.С. Каминскому.

Расчет статистических показателей чувствительности и специфичности дал возможность проанализировать информативность и разрешающую способность диагностических методов АФС, ВУТС, которые отражают шансы поставить правильный диагноз заболевания у больных и здоровых людей. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями общепринятого (золотого) стандарта диагностического теста. Истинно положительным результатом считали наличие признаков неопластической трансформации, истинно отрицательным ответом – отсутствие симптомов дисплазии, ошибочным ответом признавали ложно положительный или отрицательный тест.

Чувствительность (Ч) – доля пациентов с патологией к общему числу обследованных пациентов. Этот показатель вычисляли по формуле: истинно положительные случаи делили на сумму истинно положительных + ложноотрицательных, умножали на 100%.

Специфичность (С) – доля пациентов без заболевания к общему числу обследованных пациентов – рассчитывали следующим образом: вариант истинно отрицательных значений делили на значения истинно отрицательных и ложноположительных, перемножали на 100% [47].

Оценку достоверности изменения качества жизни устанавливали на основании метода дисперсионного анализа (t-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными в тех случаях, когда вероятность принадлежности к одной из общностей не превышала 0,05.

При выборе статистических обработки использовали методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов STATISTICA в отделе информационных технологий РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ГИПЕРКЕРАТОТИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ (I ГРУППА)

В I группу с гиперкератотическими элементами вошли обследуемые с патологическими изменениями СОР в виде: пятна, бляшки, появление которых связано с нарушением процессов ороговения, в том числе в результате действия местных травмирующих факторов.

Таким образом, в I группу включили 143 пациента с предварительным диагнозом по МКБ – К13.2 Лейкоплакия и другие изменения эпителия полости рта. На основе клинических проявлений лейкоплакии распределили пациентов на группы по формам: 1а – плоская (75 человек), 1б – веррукозная (68 человек).

ЛП СОР в большинстве случаев диагностирована в возрастном диапазоне 46–65 лет – 86 пациентов. Гендерный анализ показал, что среди пациентов с ЛП мужчины составили 60,2%, женщины 39,8% (рис. 13).

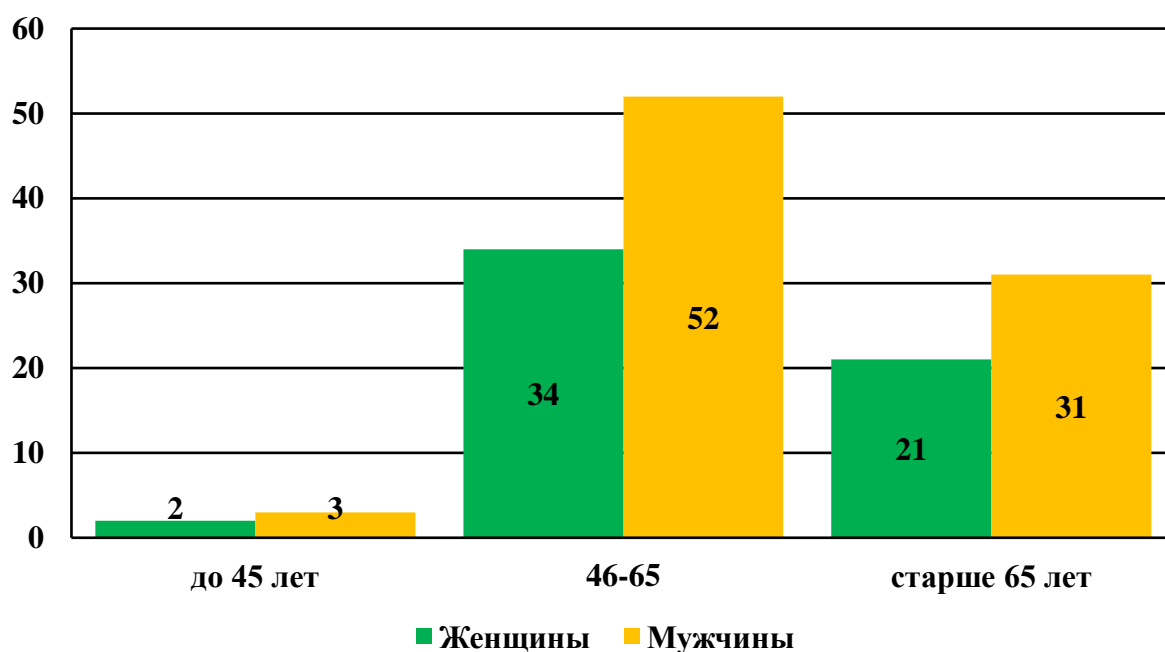


Рисунок 13. Ранжирование пациентов I группы по полу и возрасту

В I группе установлена прямая зависимость между увеличением возраста пациентов и появлением гиперкератотических поражений СОР, при этом лейкоплакия диагностирована в 1,5 раза чаще у мужчин.

3.1 Анкетирование пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

По итогам анкетирования пациенты 1а группы в основных жалобах указывали: 89,3% – необычный вид слизистой, наличие белой «пленки», «страх развития рака»; 10,7% – дополнительно отметили шероховатость поверхности СО.

Обратили внимание на подобные изменения в полости рта 34,6% анкетированных около 1–1,5 месяца назад и связывали их с какой-либо травмой (прикусывание щек, языка, после употребления горячих напитков). В 65,4% случаев заболевание выявлено в ходе осмотра на стоматологическом приеме.

Всем пациентам диагноз «плоская лейкоплакия» установлен впервые и ранее лекарственных препаратов не назначали.

На наличие вредной привычки – курения сигарет сроком более 10 лет указали 45,3% обследуемых.

По данным анкеты здоровья в возрасте до 45 лет все считали себя практически здоровыми; 46–65-летние имели заболевания: ЖКТ – 36,1%, болезни ССС – 63,9%; пациенты старше 65 лет отметили наличие сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и ЖКТ 56,1% обследуемых.

На момент обращения пациенты находились в состоянии ремиссии по соматическим заболеваниям. В возрастной группе старше 65 лет пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями принимали поддерживающие лекарственные препараты.

3.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

В ходе внешнего осмотра пациентов с плоской формой лейкоплакии не установлены особенности: цвет кожного покрова и красной каймы губ физиологической окраски, без патологических элементов. Пальпация костей лицевого скелета безболезненная.

У 37,3% пациентов отметили снижение высоты нижнего отдела лица. Одностороннее повышение тонуса жевательной мышцы, щелчок и девиацию при открывании рта диагностировали у 85,3% обследованных. Поднижнечелюстные лимфатические узлы пальпировались, округлой формы, подвижные, размером 0,5 на 0,5 см.

При визуальном осмотре СО нижней губы у 38,7% обследованных отмечали мацерацию и помутнение эпителия вследствие термического ожога горячими напитками (чай, кофе).

В 90,6% случаев размеры преддверия и свода рта соответствовали нормальным параметрам и не требовали коррекции: прикрепленная десна превышала зону свободной десны, уздечка располагалась на слизисто-десневой линии.

У пациентов старше 65 лет отмечали недостаточно увлажненную СО: матовую, тусклого цвета в области щек, небных дужек и твердого неба. Количество свободной слюны незначительное, слюна пенистая.

На спинке языка диагностировали белесоватый налет, который легко снимался при поскабливании. Грибовидные и листовидные сосочки в цвете и размере не изменены. У 25,3% обследованных отмечали отечность языка, о чем свидетельствовали отпечатки зубов на боковых поверхностях.

Обследование устьев протоков больших слюнных желез не выявило воспалительных явлений. После массирования околоушных слюнных желез на поверхность стоматологического зеркала получали порцию прозрачной слюны. У пациентов старше 65 лет визуально наблюдали сужение устьев

протоков околоушной и подчелюстной желез, получение секрета было затруднено.

Определили локализацию патологических элементов: 41,3% – на щеках по линии смыкания зубов, 17,3% – на боковых поверхностях языка, 6,7% – вентральной части языка, 9,3% – на переходной складке, 12% – в подъязычной области, 9,3% – на альвеолярной десне, 4,1% – на небе.

Локализованные элементы имели вид пятна белесоватого перламутрового цвета неправильной формы со звездчатыми границами и размерами: в длину $0,8 \pm 0,65$ см, в ширину $0,5 \pm 0,34$ см, при пальпации изменные участки мягкие, безболезненные (рис. 14).

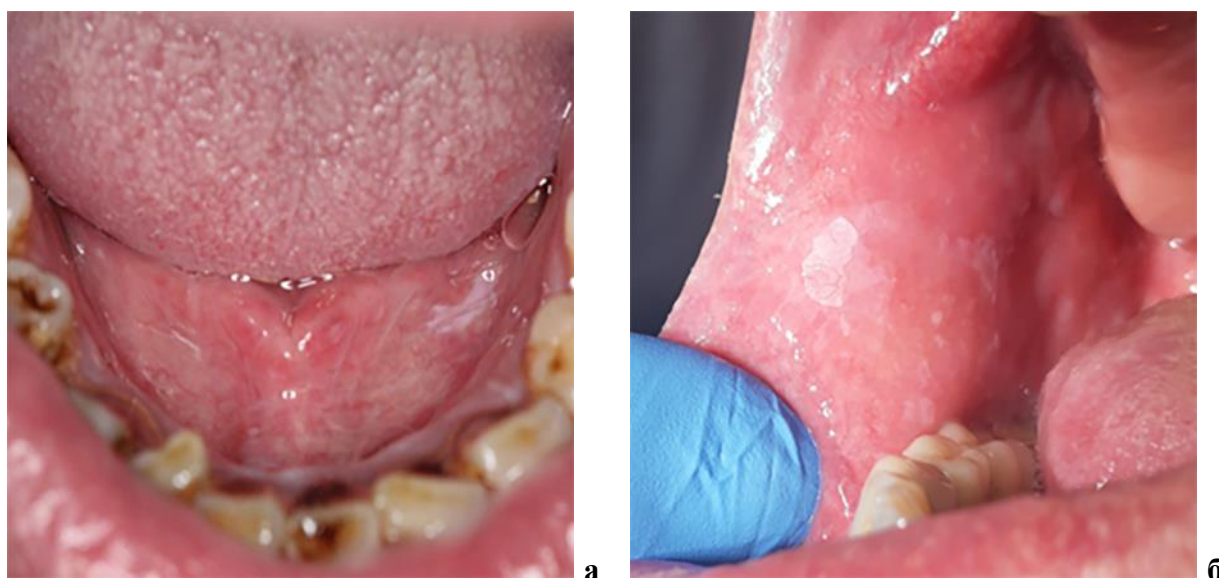


Рисунок 14. Фотографии полости рта. Клинические проявления лейкоплакии плоской формы слизистой оболочки рта:

а) пациент М.: белесоватое пятно со звездчатыми контурами в подъязычной области слева, мягкой консистенции; б) пациент Л.: белое пятно овальной формы в углу рта справа, мягкой консистенции

Для обширных зон помутнения эпителия СО характерны неровные границы, средняя длина $2,7 \pm 1,3$ см, ширина $1,7 \pm 0,67$ см, при пальпации мягкой консистенции (рис. 15).

При визуальном осмотре твердых тканей зубов выявили стираемость режущего края и жевательной поверхности 1 степени у 60% пациентов, 2

степени – 40%. Скученность зубов в переднем отделе нижней челюсти у 20% обследованных. Прикус физиологический.



Рисунок 15. Фотографии полости рта. Клинические проявления лейкоплакии плоской формы слизистой оболочки рта:

а) пациент В.: обширное кератотическое пятно серо-белого цвета ромбовидной формы на боковой поверхности щеки слева по линии смыкания зубов от клыка до моляра, шероховатое, мягкой консистенции б) пациент К.: обширное кератотическое пятно перламутрового цвета в подъязычной области с переходом на вентральную поверхность языка, гладкое, мягкой консистенции

В возрасте до 45 лет значение КПУ= $10,1 \pm 0,52$ соответствовало средней интенсивности развития кариозного процесса по критериям ВОЗ для взрослых; в группе 46–65 лет – $14,6 \pm 0,98$, старше 65 – $20,7 \pm 0,76$ характеризовали как высокую и очень высокую интенсивность соответственно (рис. 16).

У пациентов до 45 лет код «К» составил 15,6%, «П» – 54,3%, «У» – 30,1%; в возрастной группе 46–65 лет: «К» – 10,2%, «П» – 45,3%, «У» – 44,5%.

В группе 65 плюс прирост интенсивности кариеса происходил по поводу удаленных зубов – 79,8%, пломбированных зубов – 11,3%, кариозного процесса – 8,9%.

Оценивая пародонтальный статус пациентов 1а группы нами выявлено: межзубные сосочки – свободная часть цианотичного цвета, отечны. Установили отличия в пародонтологическом статусе у пациентов разного возраста. У

пациентов до 45 лет при зондировании пародонтальных карманов диагностировали нарушение зубодесневого прикрепления, глубина составила $3,3\pm 0,46$ мм, рецессия десневого края $1,1\pm 0,23$ мм, потеря пародонтального прикрепления $4,4\pm 0,69$ мм, индекс кровоточивости 42,9%, индекс гигиены $2,5\pm 0,21$. Диагностировали хронический генерализованный пародонтит средней степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 17).

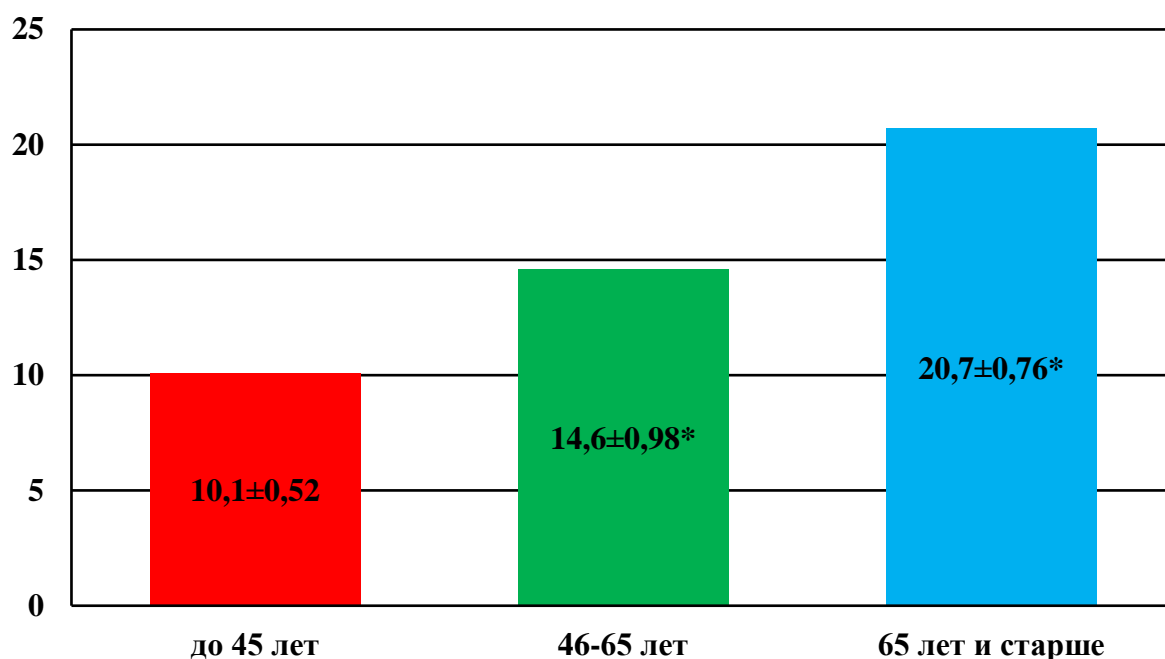


Рисунок 16. Значения индекса КПУ у пациентов, ранжированных по возрасту, с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта ($p<0,05$)

В возрасте от 46 до 65 лет наблюдали увеличение глубины пародонтальных карманов до $4,5\pm 0,14$ мм, рецессии – $2,3\pm 0,42$ мм, потерю пародонтального прикрепления – $6,8\pm 0,56$ мм, кровоточивость при зондировании – 45,6%, подвижность зубов 1 степени, индекс гигиены $2,7\pm 0,44$. Тяжесть изменений в тканях пародонта соответствовала хроническому генерализованному пародонтиту средне-тяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

У обследуемых старше 65 лет выявили пародонтальные карманы $4,9\pm 0,75$ мм, рецессию десны $2,5\pm 0,11$ мм, пародонтальное прикрепление нарушено – $7,4\pm 0,86$ мм, в ходе горизонтального зондирования диагностированы фуркационные дефекты 1 класса по Линду, кровоточивость пародонтальных

карманов – 48,7%, подвижность зубов 1–2 степени, индекс гигиены – $2,8 \pm 0,33$. Клинический диагноз «хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени». МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

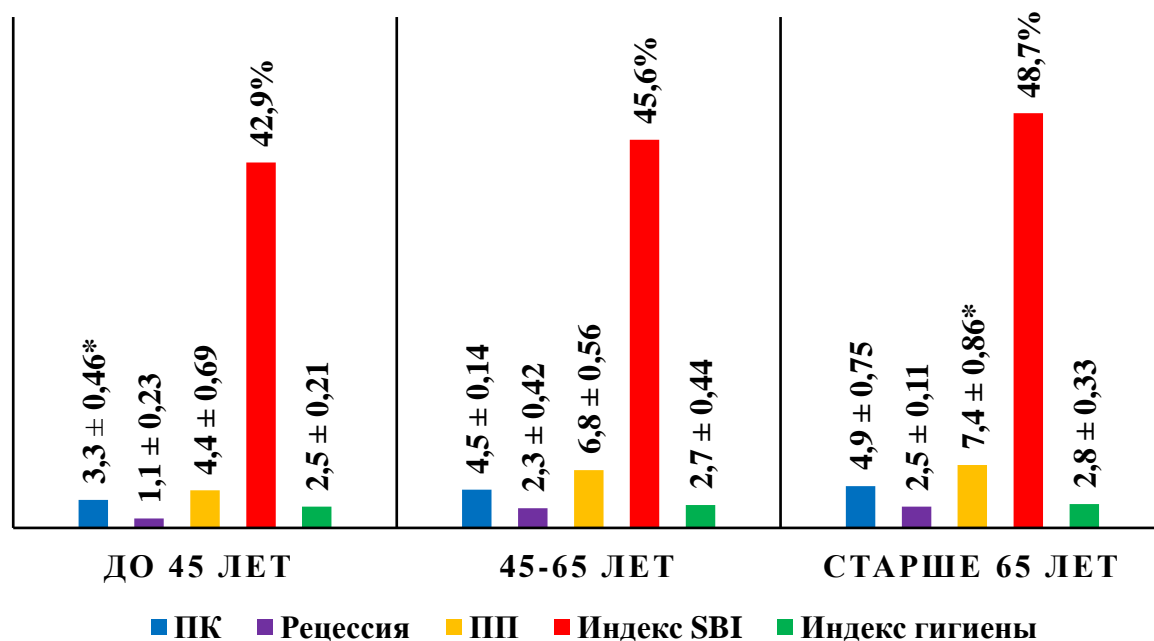


Рисунок 17. Пародонтологический статус пациентов, ранжированных по возрасту, с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (* $p < 0,05$)

Уровень гигиены плохой у всех обследованных 1а группы вне зависимости от возраста. У пациентов старше 65 лет воспалительный процесс в тканях пародонта значительно выражен: глубина пародонтальных карманов больше в 1,5 раза, рецессия десневого края в 2,3 раза, потеря пародонтального прикрепления в 1,7 раза, что статистически достоверно по отношению к пациентам до 45 лет ($p < 0,05$).

У 41,3% обследованных установили несостоятельные несъемные ортопедические конструкции и у 22,6% – съемные.

Выяснили причины хронической травмы СО: до 65 лет наиболее распространенные факторы: острые края зуба – 65,9%, дистопированные зубы – 26,4%, ортопедические конструкции – 9,5%; старше 65 лет – базис или элементы удерживающей системы частично и полностью съемных протезов – 86,5%, острые края зубов – 13,5%.

3.3 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

Анализ КЛКТ показал следующие результаты. У пациентов до 45 лет активный кариозный процесс подтвержден в 15,6%, восстановлены пломбами 54,3% зубов, из них выявлены с запломбированными корневыми каналами 19,1%, деструкция костной ткани в области корней зубов определена у 7,6%. Замещение дефектов зубных рядов выполнено мостовидными конструкциями в 88,4%. Несостоятельные ортопедические конструкции установлены в 9,3%.

В возрасте 46–65 лет количество зубов с кариесом составило 10,2%, пломбами восстановлены 45,3%, из них эндодонтически леченные 36,4%. Деструкция костной ткани в области корней зубов диагностирована у 11,8%. Отсутствующие зубы замещены мостовидными конструкциями в 67,6%, несостоятельные искусственные коронки выявлены в 12,1%.

В свозрастной группе 65 плюс установили кариес зубов в 5,5%, кариес корня – 3,4%, с пломбами – 11,3%, из них с запломбированными корневыми каналами – 8,1%, деструкция костной ткани в области корней зубов выявлена у 4,5%. Дефекты зубных рядов восстановлены мостовидными конструкциями в 38,6%, несостоятельность конструкций выявлена в 19,9%.

По данным КЛКТ подтвержден диагноз хронический пародонтит. Деструкция костной ткани межзубных альвеолярных перегородок определена на уровне до 1/2 длины корня зуба у 10% обследованных, от 1/2 до 2/3 – 90% (рис. 18).

На КЛКТ пациента В., 1971 года рождения, представленного в режиме панорамного реформата, замыкающая компактная пластинка челюстей разрушена. Деструкция межальвеолярных перегородок зубов на уровне 1/2 длины корня на верхней челюсти, 1/3 – на нижней челюсти. Отсутствуют зубы: 17, 16, 25, 26, 27, 37, 47. В области отсутствующих зубов 25, 26 установлены импланты. Зубы 15-12, 23, 24, 35, 34, 45 восстановлены пломбами. Зубы 36, 46:

корневые каналы заполнены рентген-контрастным пломбировочным материалом, восстановлены культевыми вкладками и искусственными коронками.



Рисунок 18. Скриншот конусно-лучевой компьютерной томографии в режиме панорамного реформата пациента В.

По данным КЛКТ подтверждено наличие хронических очагов инфекции и факторов, поддерживающих воспаление и выступающих в качестве предикторов ЛП. Дифференциальные рентгенологические признаки, характерные для пациентов с плоской формой лейкоплакии, не выявлены.

3.4 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 1а)

Освещали патологический очаг ЛП прибором АФС по стандартной методике. Флюоресценция пятна плоской лейкоплакии без фильтра имела сиреневый ответ (рис. 19).

Результаты стоматоскопии указывали на наличие элемента поражения СО бледно-сиреневого цвета тусклого или более яркого свечения. Оценить полученные данные по методологии применения АФ-стоматоскопа как истинно положительные или отрицательные не представлялось возможным, в

следствии этого определение чувствительности и специфичности методики АФС затруднительно.

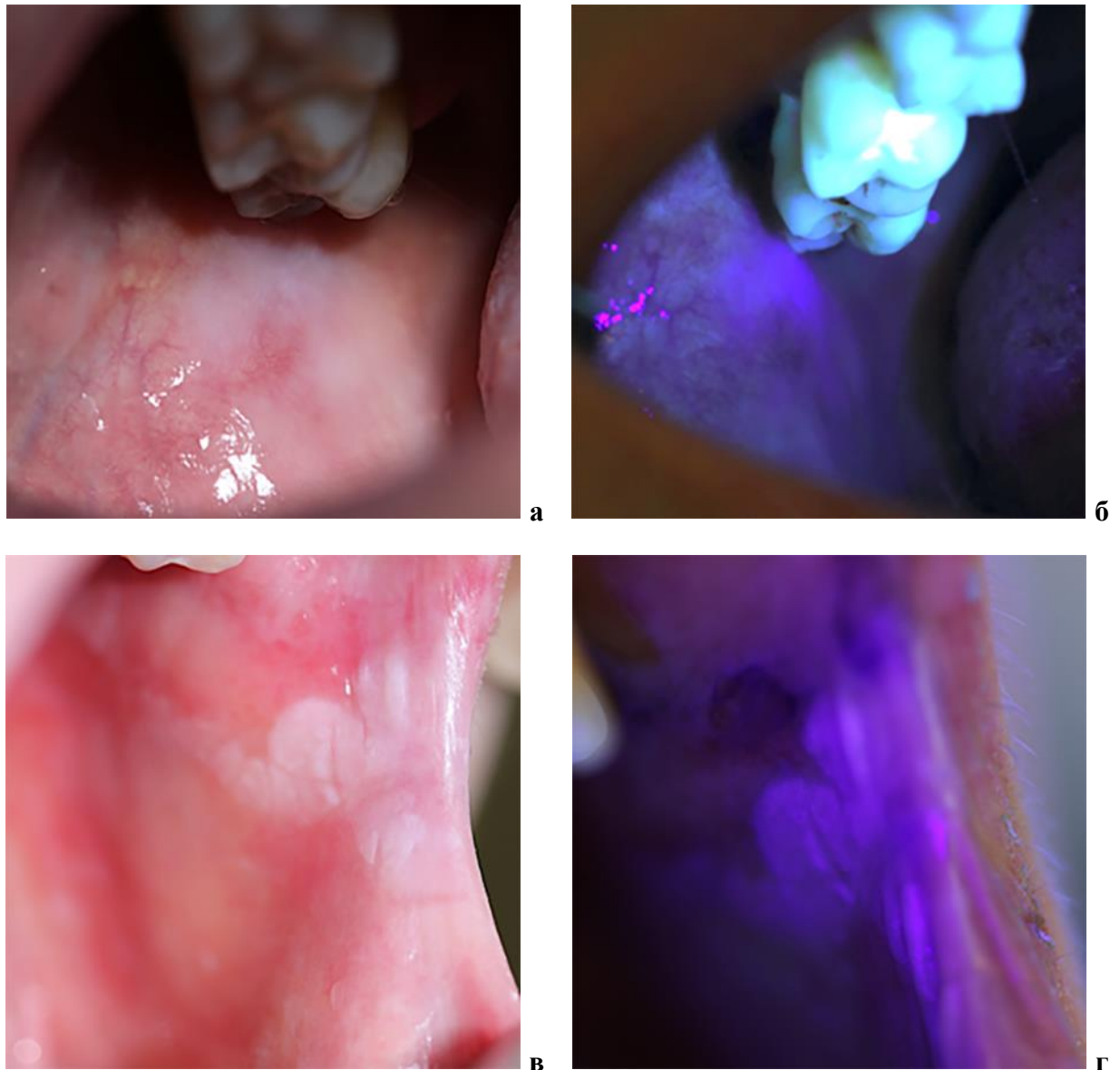


Рисунок 19. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по стандартной методике у пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) пациент Н.: кератотическое пятно белесоватого цвета округлой формы по линии смыкания зубов 1.7 и 4.7, мягкой консистенции; б) бледно-сиреневое свечение морфологического элемента при стоматоскопии; в) пациент Е.: кератотическое пятно белого цвета в углу рта слева неправильной формы с гладкой поверхностью, мягкой консистенции; г) ярко-сиреневое свечение морфологического элемента при стоматоскопии

В связи с этим диагностическая ценность АФС для определения состояния гиперкератотического пятна сомнительна.

3.5 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 1а)

Проводили окрашивание элемента ЛП 1%-м раствором толуидинового синего с последующей стоматоскопией (подробное описание методики 2.4.1.2) (рис. 20 и 21).

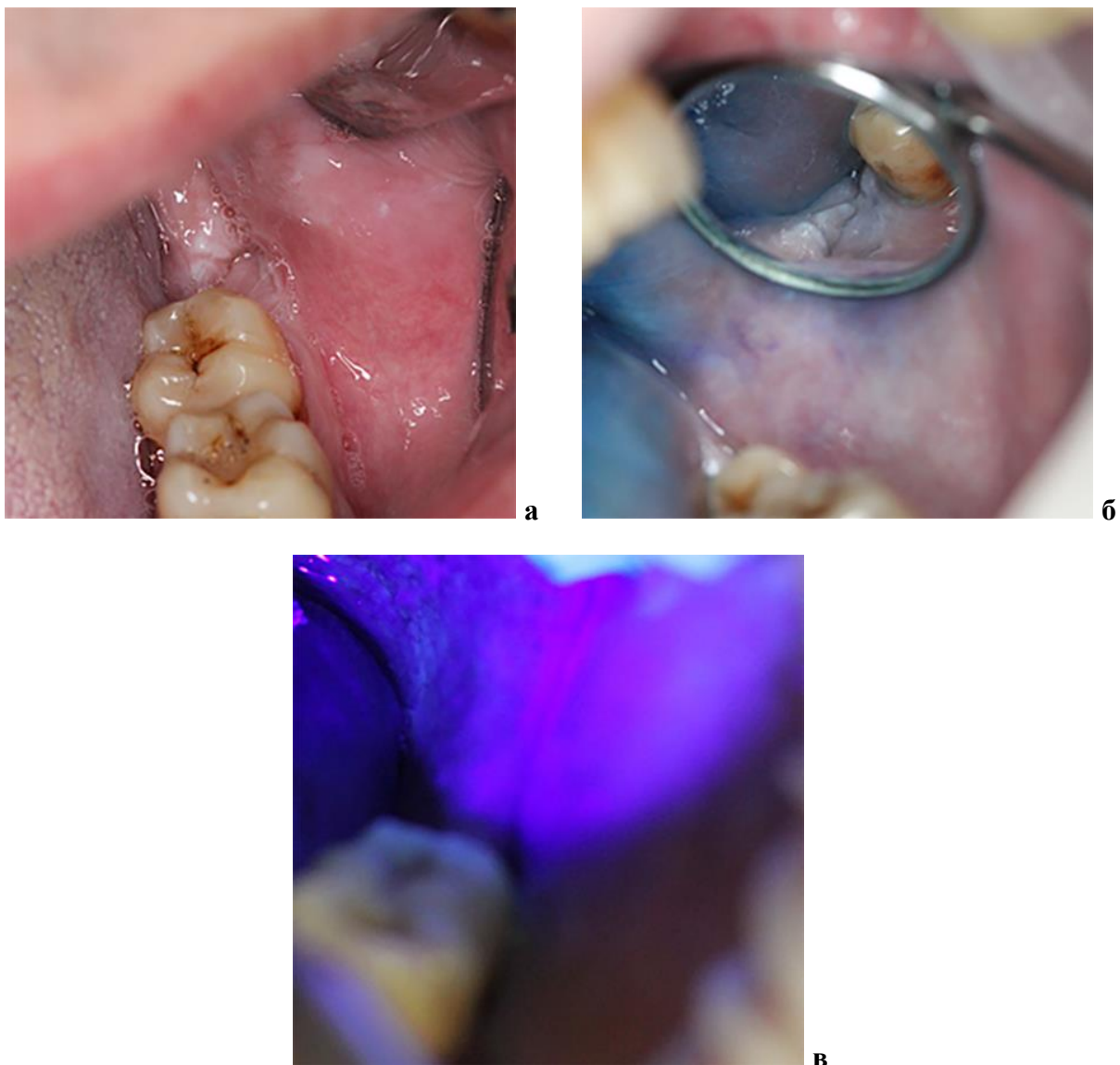


Рисунок 20. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по усовершенствованной методике у пациента О. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) кератотическое пятно белого цвета на альвеолярной части дистальнее зуба 3.7, мягкой консистенции; б) состояние морфологического элемента после окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего, поверхность патологического очага не набрала краситель; в) сиреневое свечение кератотического пятна при стоматоскопии

Кератотические пятна плохо набирали краситель и, как следствие, при использовании АФС интенсивность флюоресценции не изменялась. Вместе с тем нанесение красителя обеспечивало визуализацию границы и площади патологического очага как до, так и во время стоматоскопии (рис. 20 и 21).

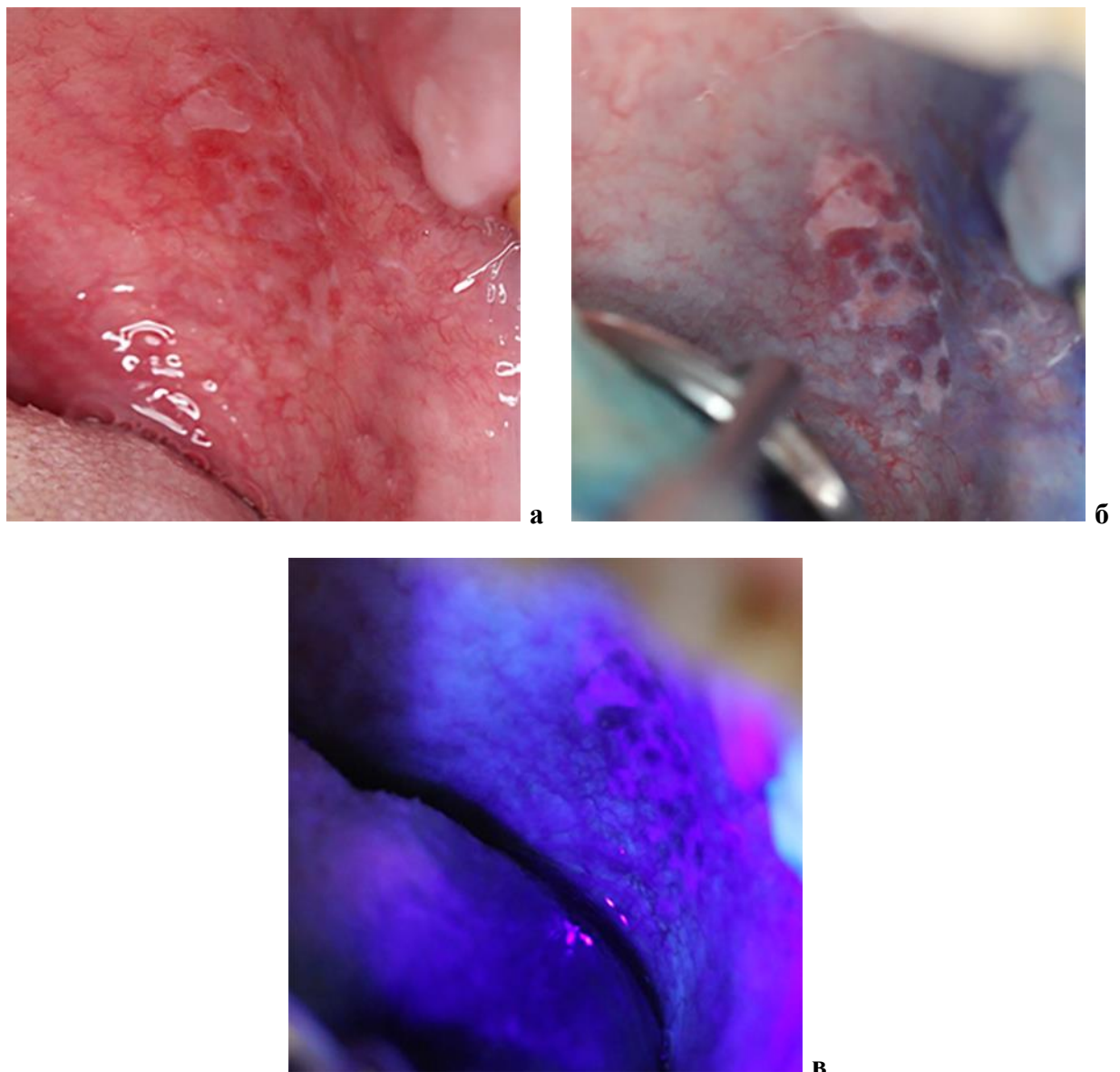


Рисунок 21. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по усовершенствованной методике у пациента Д. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) кератотическое пятно белесоватого цвета на гиперемированной небной дужке слева; б) состояние морфологического элемента после окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего, поверхность патологического очага не набрала краситель, окрашивание произошло в зонах воспаления слизистой оболочки; в) бледно-сиреневое свечение кератотического пятна и темно-фиолетовое свечение мелких слюнных желез при стоматоскопии

Проведение окрашивания с последующем АФС позволило визуализировать границы воспалительных очагов и зоны ЛП, при этом оценить глубину и структурные изменения СО невозможно.

Применение красителя толуидинового синего улучшило визуальное восприятие патологического очага плоской ЛП, но не обеспечило дополнительными объективными данными для описания состояния морфологического элемента ЛП.

3.6 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

На эхограммах в В-режиме кератотическое пятно определялось в виде характерного утолщения эпителиального слоя, нечеткой структуры слизистой оболочки в различных локализациях: язык, щеки, переходная складка, подъязычная область, альвеолярная десна (рис. 22а, 23а).

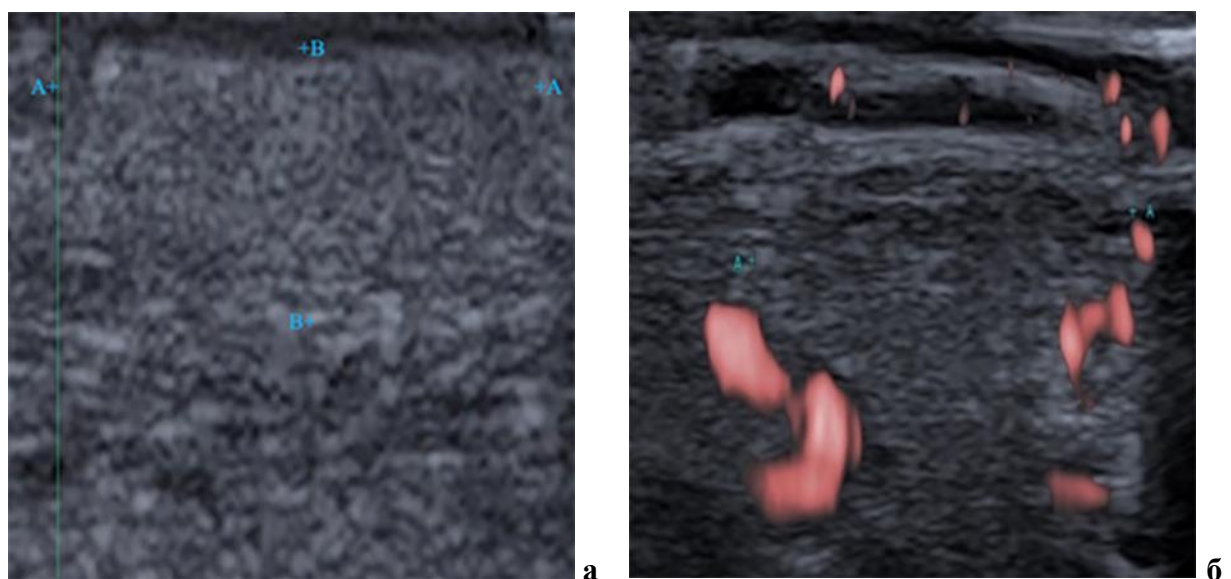


Рисунок 22. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка пациента К. с лейкоплакией

плоской формы слизистой оболочки рта:

а) В-режим в проекции кератотического пятна утолщение и уплотнение эпителиального слоя с нечеткой структурой; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона с признаками восстановления микрокровотока по ее границам

Режим доплеровского картирования показал отсутствие микрокровотока в зоне исследования и возобновление по границам патологического очага (рис. 22б, 23б).

Доплеровское картирование очага пониженной эхогенности позволило выявить наличие микрокровотока вокруг патологического очага и отсутствие внутри него (рис. 22б, 23б). Состояние микрокровотока следует рассматривать как диагностический критерий для определения области патологического очага СО.

В ходе исследования установили размеры зон измененной эхогенности небольшой протяженности: ширину – $0,6 \pm 0,27$ см, длину – $0,95 \pm 0,45$ см. Для обширных участков ширина составила $1,9 \pm 0,43$ см, длина – $2,8 \pm 0,95$ см. Статистически значимых отличий между клиническими измерениями морфологических элементов и УЗИ-оценкой не выявили ($p > 0,05$).

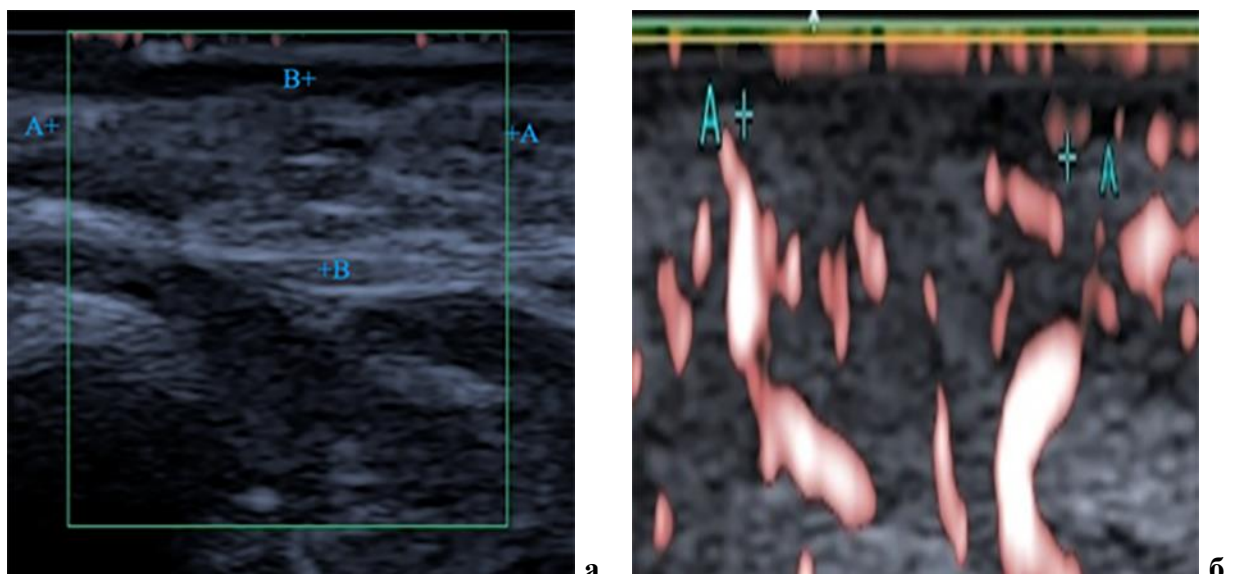


Рисунок 23. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования щеки у пациента 3. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) В-режим в проекции кератотического пятна уплотнение эпителиального слоя с нечеткой структурой; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона с признаками восстановления микрокровотока по ее границам

Дополнительно на эхограмме измеряли глубину патологического изменения СО. Для ограниченных очагов данный критерий составил – $0,035 \pm 0,021$ см, распространенных – $0,041 \pm 0,016$ см, не установили статистически достоверных различий изучаемого параметра ($p > 0,05$).

Характер патологического процесса, выявленного при УЗИ-диагностике, подтверждали результатами морфологического исследования и рассчитывали чувствительность диагностического метода ультразвукового сканирования с помощью статистических методов.

Прижизненное патологоанатомическое исследование образцов СО пациентов 1а группы выявило, что фрагменты ткани покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Эпителиальный пласт с отшнурованными акантолитическими тяжами, утолщен за счет гиперкератоза и акантоза (рис. 24).

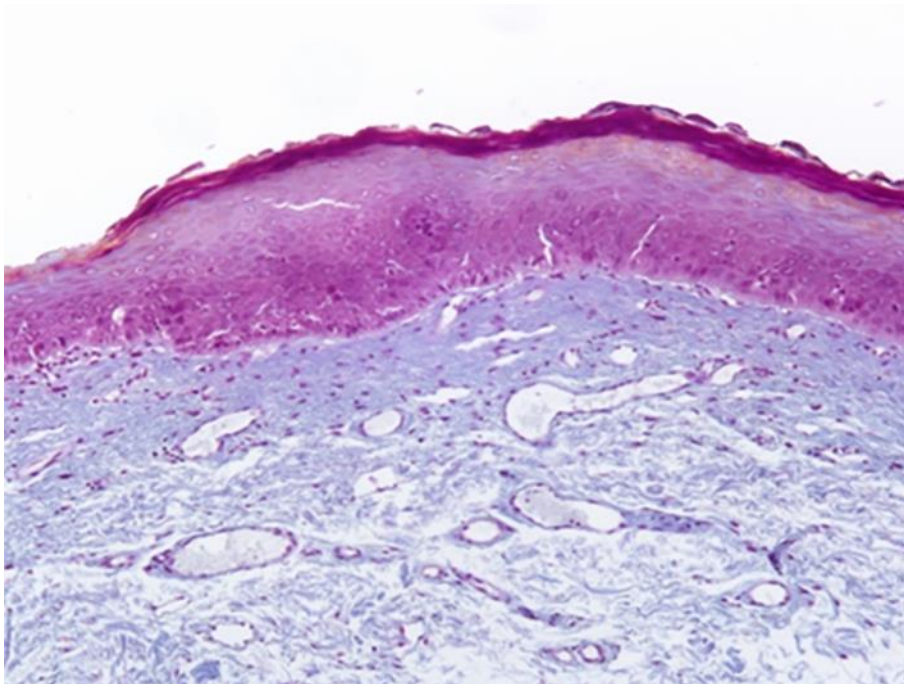


Рисунок 24. Морфологическая картина гистологического образца, взятого у пациента 3. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта: увеличенный эпителиальный

пласт с умеренной инфильтрацией лимфоцитами и полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой оболочки

В базальном слое установлены эпителиоциты с единичными типичными фигурами митозов. Собственная пластинка СО умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами, капиллярная сеть незначительно расширена с явлениями полнокровия сосудов (рис. 24).

Проанализировав гистологические образцы 1а группы, выделили характерные признаки для плоской ЛП: отсутствие дисплазии, гиперкератоз, акантоз.

Установлено 100%-е совпадение результатов ВУТС и данных гистологии, во всех случаях подтверждено доброкачественное течение плоской формы ЛП.

3.7 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

3.7.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови

Среди пациентов с плоской формой ЛП по данным анкетирования установлено наличие заболеваний ССС, ЖКТ, бронхов вне фазы обострения. Для выявления манифестации хронических воспалительных процессов внутренних органов обследуемых направляли на скрининговые анализы с последующей консультацией врача-терапевта, гастроэнтеролога, пульмонолога и в случае необходимости включали медикаментозную терапию соматической патологии в комплексный план лечения.

У всех обследованных пациентов исследуемые параметры находились в границах возрастной нормы, и достоверных отличий между группами не выявлено ($p < 0,05$). В таблице представлены показатели периферической крови в разные возрастные периоды (табл. 7).

Из биохимических показателей рассматривали концентрации: глюкозы; ферментов АЛТ и АСТ; СРБ; ревматоидного фактора (табл. 8). Биохимические показатели имели различия при сравнении данных пациентов разных возрастов 1а группы, но находились в пределах нормы или верхних ее значений.

Исключение составили обследованные старше 65 лет с уровнем глюкозы на $0,8\pm 0,86$ ммоль/л и СРБ на $2,8\pm 0,79$ мг/л выше нормальных, таких пациентов направляли к врачу-терапевту.

Таблица 7. Показатели клинического анализа крови пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Общие показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с ЛП плоской формы СО		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Гемоглобин, г/дл	$12,4\pm 0,53$	$11,9\pm 0,34$	$12,6\pm 0,64$	$12,9\pm 0,42$
Эритроциты, млн/мкл	$4,5\pm 0,76$	$4,3\pm 0,23$	$4,4\pm 0,31$	$4,7\pm 0,2$
Тромбоциты, тыс/мкл	$292,1\pm 0,62$	$293,3\pm 0,97$	$291,5\pm 0,87$	$293,3\pm 0,96$
Лейкоциты, тыс/мкл	$5,4\pm 0,34$	$5,2\pm 0,89$	$5,6\pm 0,48$	$5,3\pm 0,89$
Нейтрофилы, %	$68,2\pm 1,9$	$69,1\pm 1,23$	$70,5\pm 0,73$	$69,1\pm 1,23$
Лимфоциты, %	$30,6\pm 2,18$	$32,9\pm 2,31$	$33,5\pm 1,45$	$34,9\pm 1,42$
Эозинофилы, %	$2,0\pm 0,51$	$2,1\pm 0,34$	$2,2\pm 0,43$	$2,3\pm 0,13$
СОЭ, мм/час	$11,9\pm 0,41$	$11,1\pm 0,25$	$12,8\pm 0,79$	$13,6\pm 0,39$

p < 0,05 – при сравнении между группами

Таблица 8. Показатели биохимического анализа крови пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Биохимические показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с ЛП плоской формы СО		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Глюкоза, ммоль/л	$5,8\pm 0,13$	$5,8\pm 0,73$	$6,5\pm 0,37$	$6,9\pm 0,86^*$
Трансаминаза аланиновая, ед/л	$30,2\pm 0,23$	$30,9\pm 0,13$	$33,2\pm 0,56$	$33,5\pm 0,34$
Трансаминаза аспаргиновая, ед/л	$23,2\pm 1,87$	$25,7\pm 0,58$	$26,3\pm 1,42$	$27,9\pm 2,45$
С-реактивный белок, мг/л	$3,1\pm 0,22$	$3,3\pm 0,62$	$4,1\pm 0,35$	$7,8\pm 0,79^*$
Ревматоидный фактор, ед/мл	$9,6\pm 0,76$	$9,2\pm 0,14$	$10,7\pm 0,38$	$11,7\pm 0,53$

*p < 0,05 – при сравнении между группами; * – выше нормальных значений*

В общем и биохимическом анализах крови не установлены характерные изменения одного или нескольких параметров, по которым можно дифференцировать наличие процесса повышенного ороговения СОР.

3.7.2 Биохимические исследования смешанной слюны

На данном этапе проводили биохимическое исследование содержания биомаркеров и их соотношений в смешанной слюне у пациентов с плоской формой ЛП (1а), сравнивали с данными обследованных без патологии СОР (группа III) и изучали статистические зависимости.

Как показал проведенный тест Колмогорова-Смирнова, тип распределения данных в двух изучаемых группах имеет неравномерный характер и, следовательно, не подчиняется нормальному закону. Таким образом, для изучения статистически значимых различий содержания биомаркеров и их соотношений в смешанной слюне между группой пациентов с плоской формой ЛП (1a) и группой без патологии СОР (III) применяли непараметрические методы анализа. В качестве центральной характеристики исследования маркеров применяли медиану, квартили – как меру разброса, межквартильный размах, верхний и нижний пределы.

При исследовании содержания биомаркеров сначала изучили статистические характеристики ММР-8 в смешанной слюне пациентов с плоской формой формы ЛП и без патологии СОР. В качестве меры центральной тенденции рассчитали медиану, которая в группе 1a составила 204 нг/мл, в группе III – 210 нг/мл. Анализ уровня концентраций изучаемого белка в слюне, согласно тесту Манна-Уитни, показал отсутствие статистически значимых достоверных различий между группами пациентов с плоской ЛП и без патологии СОР ($p \geq 0,05$). В то же время следует отметить, у 45,3% обследованных с ЛП ($p < 0,05$) выявлены более высокие концентрации ММР-8 по сравнению с верхним пределом контроля (335 нг/мл).

Ниже представлены статистические характеристики ММР-8 в смешанной слюне пациентов с плоской формой формы ЛП и без патологии СОР (табл. 9, рис. 25).

Таблица 9. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	ММР-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	28,7–335	210	115–262
Лейкоплакия плоской формы СО (1a)	45,5–980	204	72,5–652
P Mann-Whitney U test	$\geq 0,05$		

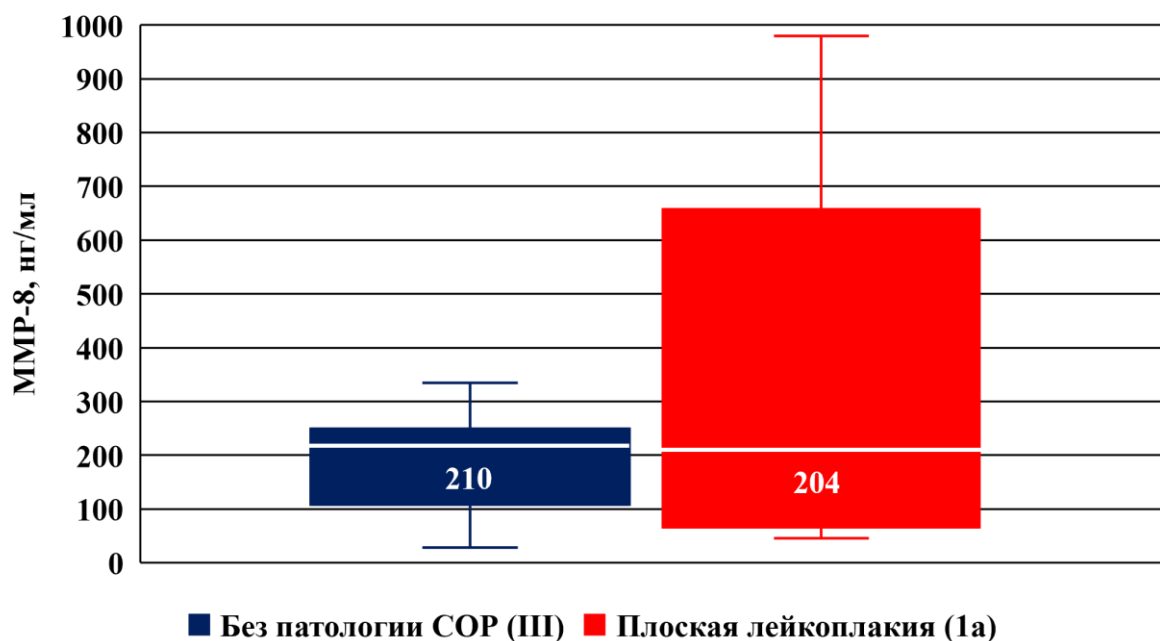


Рисунок 25. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Изучена концентрация TIMP-1 в слюне изучаемых групп, центральная тенденция которой составила 625 нг/мл в III группе и 623 нг/мл в группе 1a ($p>0,05$).

Расчет критерия Манна-Уитни показал отсутствие статистически значимых различий TIMP-1 в смешанной слюне пациентов двух исследуемых групп ($p>0,05$). Результаты исследования концентрация TIMP-1 в слюне пациентов с плоской формой формы ЛП и без патологии СОР (табл. 10, рис. 26).

Таблица 10. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	91,1–1825	625	610–1128
Лейкоплакия плоской формы СО (1a)	254–1569	623	610–1400
P Mann-Whitney U test	>0,05		

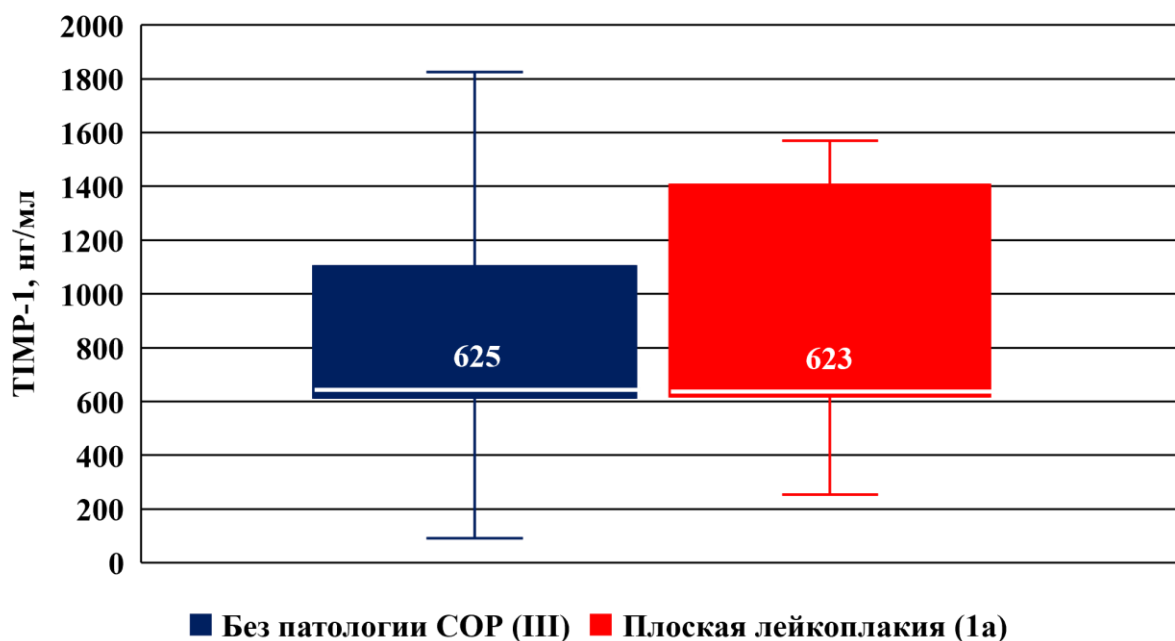


Рисунок 26. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Изучение характеристики SCC в слюне в группе пациентов с плоской ЛПП показало следующие результаты: прослеживается сильная тенденция к большим концентрациям биомаркера ($p\geq 0,05$), значение медианы 426 мкг/мл, выявленное в группе 1a, превышает в 1,8 раза концентрацию медианы контроля, которая равна 232 мкг/мл. Можно сделать вывод, что данный белок с высокой степенью вероятности увеличивался у пациентов с ЛПП (табл. 11).

Таблица 11. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC, мкг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	97,8–985	232	119–479
Лейкоплакия плоской формы СО (1a)	28,4–1567	426	290–1337
P Mann-Whitney U test	$\geq 0,05$		

Следует отметить, что в группе 1a частота выявления значений белка больше верхнего предела контрольной группы (985 мкг/мл) составила 26,7% ($p<0,05$).

Важно подчеркнуть, частота определения концентраций SCC, превышающая медианное значение группы контроля (232 мкг/мл), обнаружена у 81,3% пациентов с плоской ЛП (p≥0,05). Таким образом, продемонстрирована сильная тенденция к различию частоты (рис. 27).

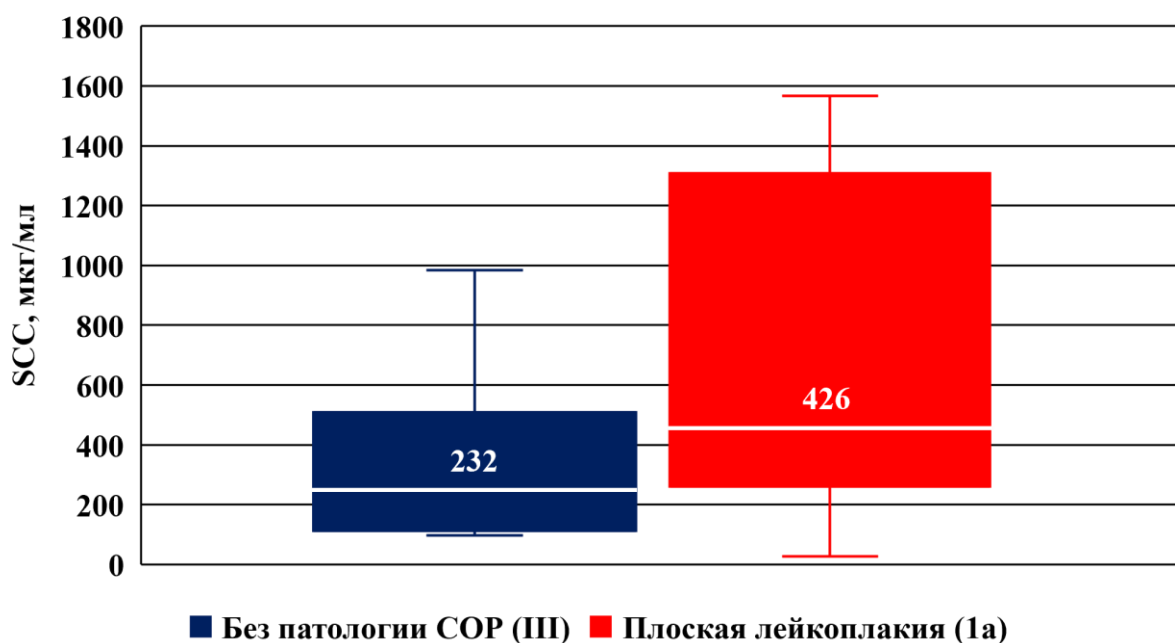


Рисунок 27. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта (p≥0,05)

Для полного анализа характеристик биохимических исследований смешанной слюны 1а группы произвели расчет соотношений биомаркеров MMP-8/TIMP-1, SCC/MMP-8, SCC/TIMP-1.

Таблица 12. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	MMP-8 / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,03–0,85	0,25	0,17–0,42
Лейкоплакия плоской формы СО (1а)	0,05–1,70	0,26	0,12–0,70
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Рассчитали соотношение MMP-8/TIMP-1 и изучили его показатели. Анализ центральной тенденции выявил отсутствие статистически достоверной

разницы: значение медианы в двух изучаемых группах не отличаются друг от друга, медиана в 1а группе составила 0,26, в III – 0,25. Следовательно, показатель соотношения MMP-8/TIMP-1 не имел диагностической ценности в выявлении плоской ЛП (табл. 12, рис. 28).

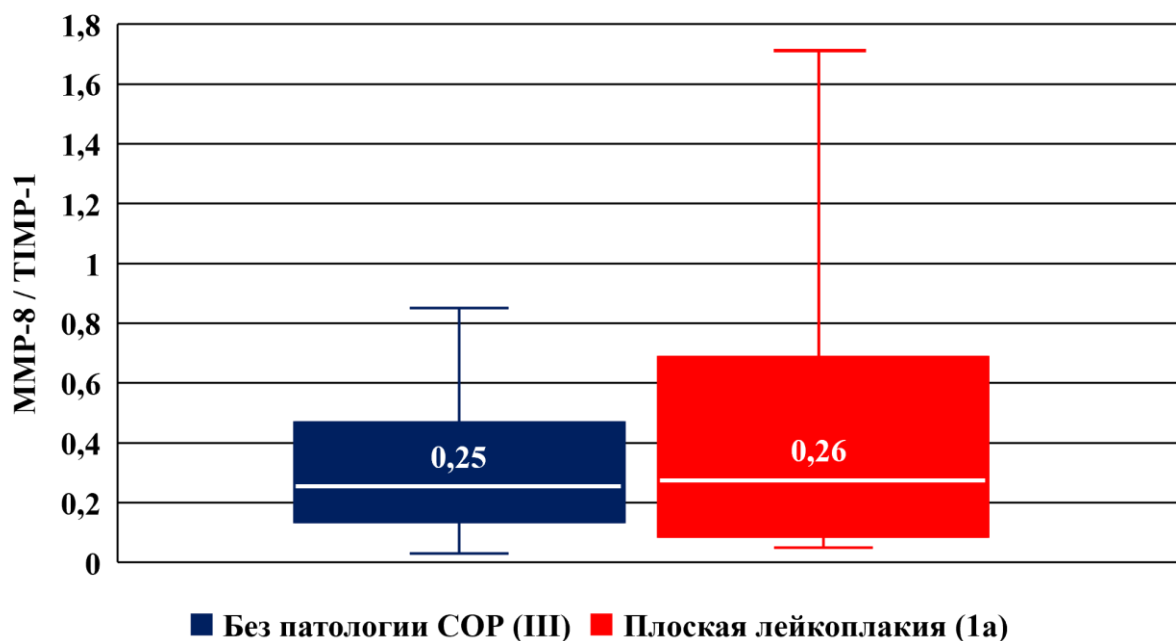


Рисунок 28. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

Проводили сравнение показателя SCC/TIMP-1. Изучение данного соотношения продемонстрировало, что показатель медианы у пациентов с плоской ЛП в 1,9 раза выше, чем ее значение в группе здоровых и составил 0,67 и 0,36 соответственно. Тест Манна-Уитни не выявил достоверных различий в соотношении SCC/TIMP-1 изучаемых групп пациентов ($p > 0,05$) (табл. 13, рис. 29).

Таблица 13. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,10–1,59	0,36	0,19–0,89
Лейкоплакия плоской формы СО (1а)	0,11–2,40	0,67	0,27–1,47
P Mann-Whitney U test	>0,05		

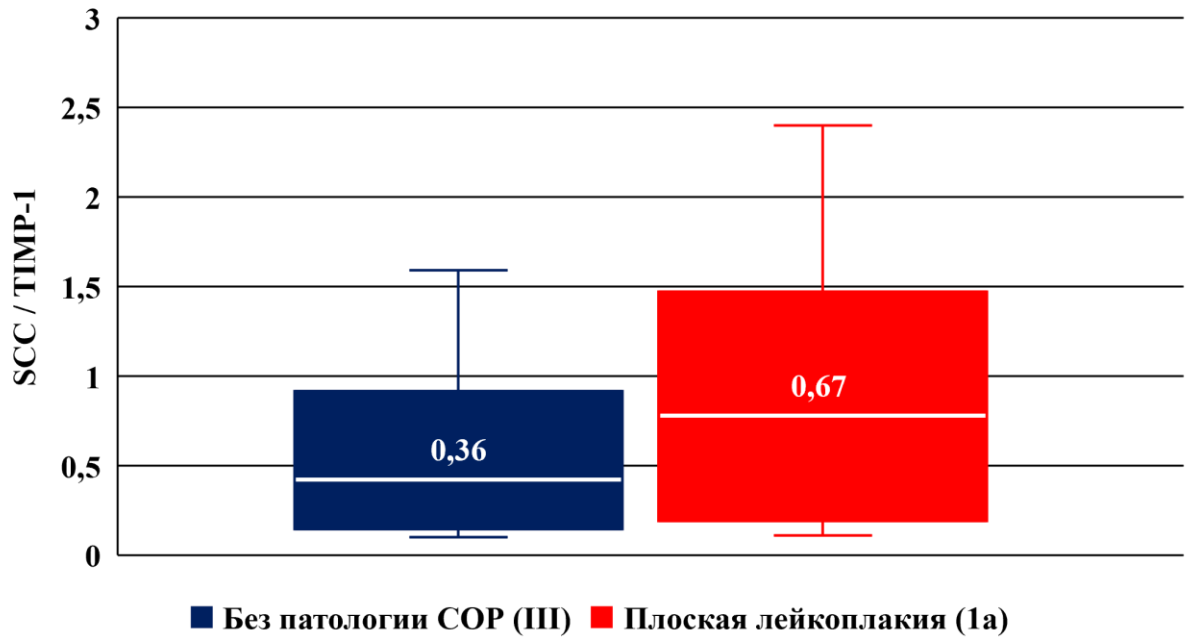


Рисунок 29. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

Не обнаружено статистически достоверных отличий в результатах соотношения концентраций SCC/MMP-8 в слюне больных 1a и III групп ($p > 0,05$) (табл. 14). В таблице можно видеть, что количественные значения медианы в группе 1a и в группе III не имеют различий и составили 0,62 и 0,66 соответственно.

Таблица 14. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/MMP-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,24–2,62	0,66	0,36–0,98
Лейкоплакия плоской формы СО (1a)	0,05–14,12	0,62	0,16–0,98
P Mann-Whitney U test	>0,05		

На диаграмме (рис. 30) продемонстрированы показатели верхних пределов, не отличающиеся по значениям в группе 1a и группе III (0,98). Таким образом, не установлены достоверные отличия в верхних квартилях обеих групп – 0,98.

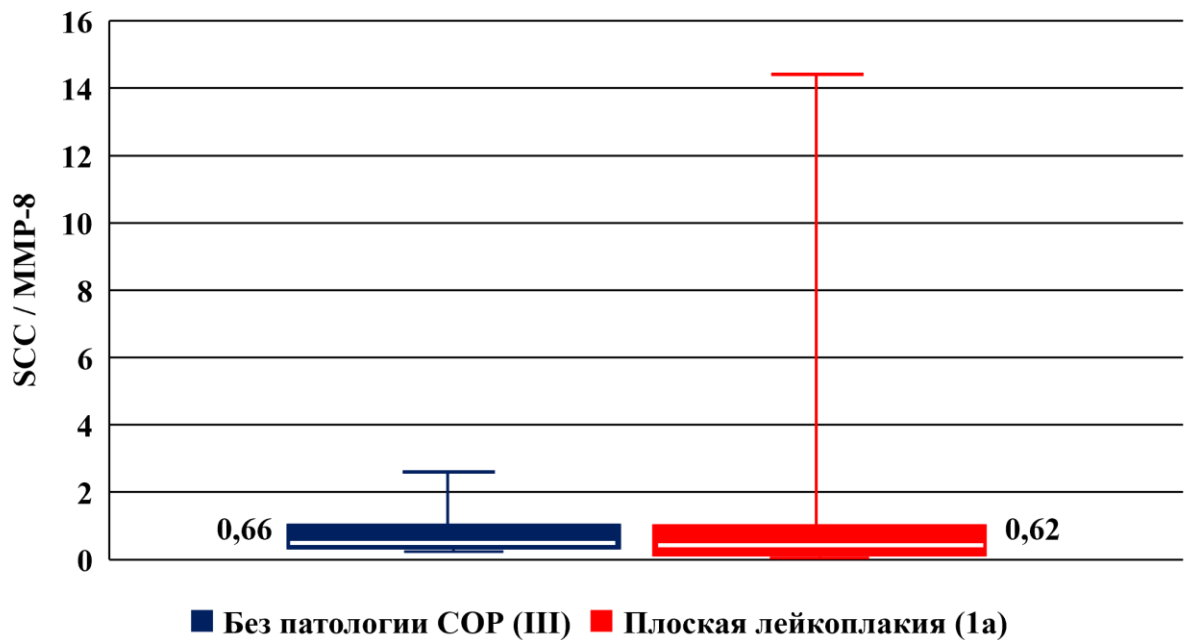


Рисунок 30. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

В ходе дальнейшего исследования был проведен корреляционный анализ исследуемыми биомаркерами MMP-8, TIMP-1, SCC на основе непараметрического рангового коэффициента Спирмена.

Рассчитанный коэффициент Спирмена показал слабую прямую зависимость между SCC и MMP-8 и составил 0,58, обратную слабую связь между SCC и TIMP-1 – 0,22.

Сопоставление результатов изучаемых биологических маркеров слюны выявило превышение медианы концентрации SCC 1а группы в 1,8 раза, у 81,3% пациентов выявлена сильная тенденция к различию частоты с контролем ($p\geq 0,05$). По полученным данным биохимических исследований у 45,3% ($p<0,05$) больных 1а группы определено значение концентраций MMP-8 выше верхнего значения контроля – 335 нг/мл и у 26,7% ($p<0,05$) уровня SCC выше 985 мкг/мл (верхний предел группы контроля).

На основании вышеизложенного проведена оценка взаимосвязи показателя SCC и MMP-8 в смешанной слюне и изменений в клинической картине пациентов с плоской формой ЛП в течение года.

Через 180 дней после проведенного лечения при клиническом осмотре у 18,6% с одновременно повышенной концентрацией данных белков в ротовой жидкости наблюдали появление кератотического пятна в анатомической области рядом с зоной оперативного вмешательства или увеличение размера после консервативной терапии.

Разнонаправленные статистические данные указывают на необходимость связывать полученные результаты с клинической картиной заболевания у обследуемых и учитывать влияние различных факторов на показатели биомаркеров, в первую очередь сопутствующих заболеваний.

3.8 Лечение пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

Пациентам с плоской ЛП устраняли причины травмы СОР: пришлифовывали острые края зубов, удаляли дистопированные третьи моляры и разрушенные неподлежащие лечению зубы и корни зубов, заменяли несостоятельные несъемные ортопедические конструкции на временные. В случае если травму вызывали удерживающие элементы или базис съемных протезов, просили пациентов не пользоваться ими до изготовления новых. Осуществляли профессиональную гигиену рта. Беседовали о необходимости отказа от курения сигарет.

Совокупность данных анамнеза, внешнего вида элемента и УЗ-исследования позволила принять решение о тактике лечения и маршрутизации пациентов с плоской формой ЛП (рис. 31).

В случаях, когда толщина кератотического пятна составляла 0,01–0,02 см, протяженность 0,5–1,0 см, больные проходили лечение консервативными методами.

Обоснование для иссечения патологического очага с изменением СОР на глубину более 0,02 см основано на эходиагностике, в результате которой выявлена аваскуляризация морфологического элемента и выраженный микроревоток вокруг него, что свидетельствовало об отсутствии метаболических

процессов в зоне гиперкератотического пятна. Уплотненные кератотические массы эпителия сводят к минимуму проникновение лекарственных препаратов и делают неэффективной консервативную терапию, что подтверждали рецидивы ЛП [181, 361]. Кроме того, удаление морфологического элемента исключало его озлокачествление.

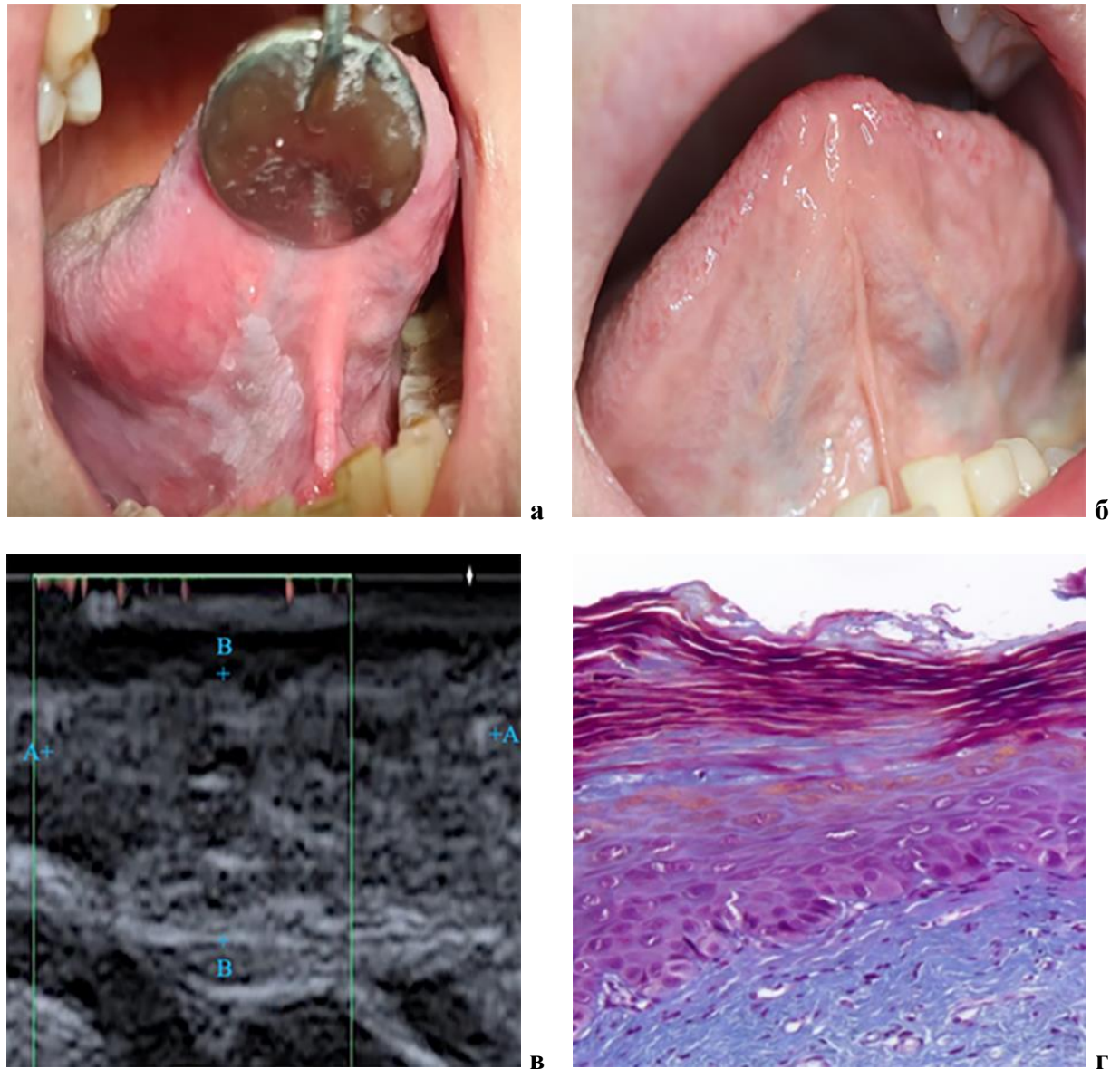


Рис. 31. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Б. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) обширное белое кератотическое пятно на вентральной поверхности языка справа с шероховатыми участками, мягкой консистенции, до лечения; б) участок белесоватого цвета в зоне хирургического вмешательства после лечения; в) В-режим в проекции кератотического пятна увеличенный эпителиальный пласт с нечеткой структурой; г) морфологическая

картина – утолщение эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза и отложения кератогиалина в зернистом слое

По данным УЗИ-обследования идентифицировали 3D-размеры (длину, ширину, глубину) патологического очага СО и определяли объем оперативного вмешательства по указанным параметрам (рис. 30в).

В нашем исследовании плоскую ЛП глубиной более 0,02 см иссекали (рис. 31а, 31б).

Удаленный фрагмент патологического очага СО направляли для обязательного проведения гистологического исследования. Результаты морфологического исследования считали неоспоримым доказательством подтверждения диагноза (рис. 31г).

В 18,6% случаев у пациентов с концентрацией матриксной металлопротеиназы-8 и антигена плоскоклеточной карциномы в смешанной слюне на этапе диагностики выше 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно, через 180 дней выявлен рецидив ЛП и повторно проведено хирургическое иссечение патологического очага.

Детально проанализированы причины возникновения рецидива ЛП. При опросе установлено, что данные пациенты продолжали курить и имели патологию ССС.

Исключение только одного местного этиологического фактора ЛП не привело к выздоровлению. Повышенные концентрации в ротовой жидкости белков MMP-8 и SCC (более 335 нг/мл и 985 мкг/мл) наводят на размышление о необходимости поиска общих причин в развитии ЛП.

Комплексное обследование пациентов с плоской формой ЛП позволило определить характер патологического процесса, размеры, глубину очага и выявить возможный рецидив заболевания. Полученная диагностическая информация помогла принять решение о маршрутизации и тактике лечения ЛП.

3.9 Оценка качества жизни пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

Проводили анализ динамики данных анкетирования пациентов до и после начала терапии плоской лейкоплакии по адаптированному опроснику ОНПР-14.

Первичный опрос обследованных показал: 62,6% считали качество жизни удовлетворительным. Пациенты старше 65 лет оценили КЖ неудовлетворительно из-за проблем в полости рта – 37,4%. Сфера, с которой были связаны ответы с наибольшими баллами, касалась физического здоровья и проблем в общении. Средний балл КЖ до лечения составил $22,8 \pm 0,54$ и характеризовался как удовлетворительный, $p < 0,05$.

В результате проведенной терапии 32% респондентов ответили, что они перестали переживать из-за неприятных ощущений в полости рта и страха развития онкологии (рис. 32). Более 16% пациентов, неудовлетворенных КЖ, отметили, что их состояние улучшилось после лечебных мероприятий.

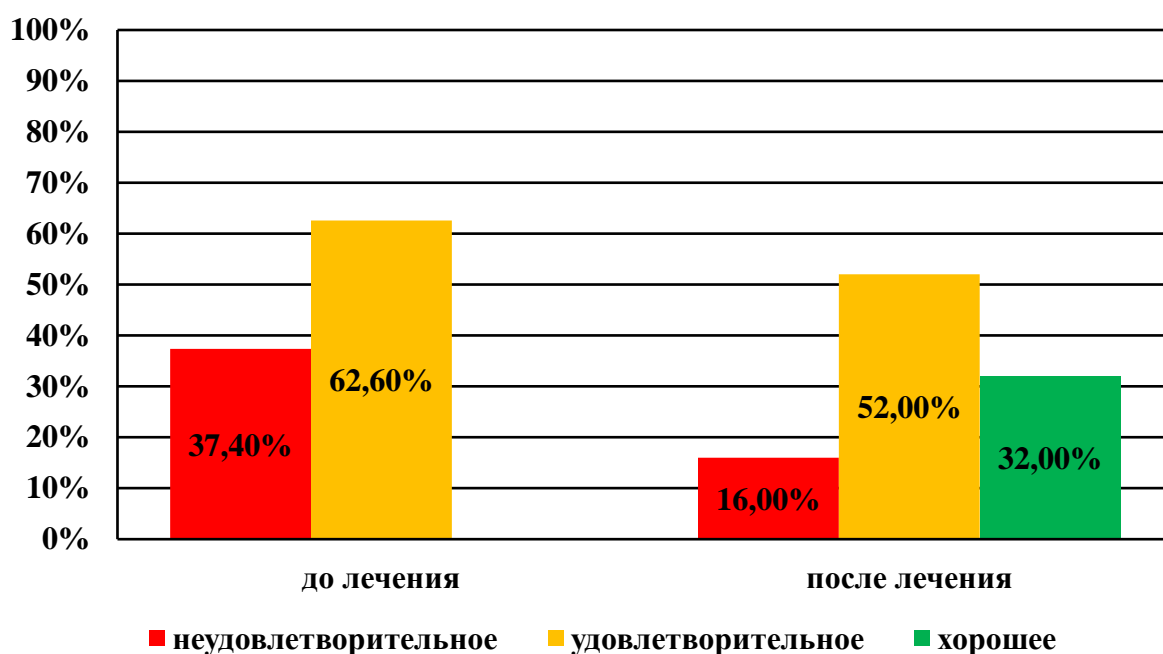


Рисунок 32. Динамика изменения показателей уровня качества жизни пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта до и после лечения

Усредненный показатель КЖ по окончании лечения составил $18,7 \pm 0,32$ балла (рис. 32). КЖ по средним значениям изменился на 4,1 балла. Выявленная динамика указывает на преобразование результатов внутри группы «удовлетворительное КЖ» за счет отсутствия ответов с формулировкой «постоянно», «часто», по которым присваивали наибольшее количество баллов (рис. 33).

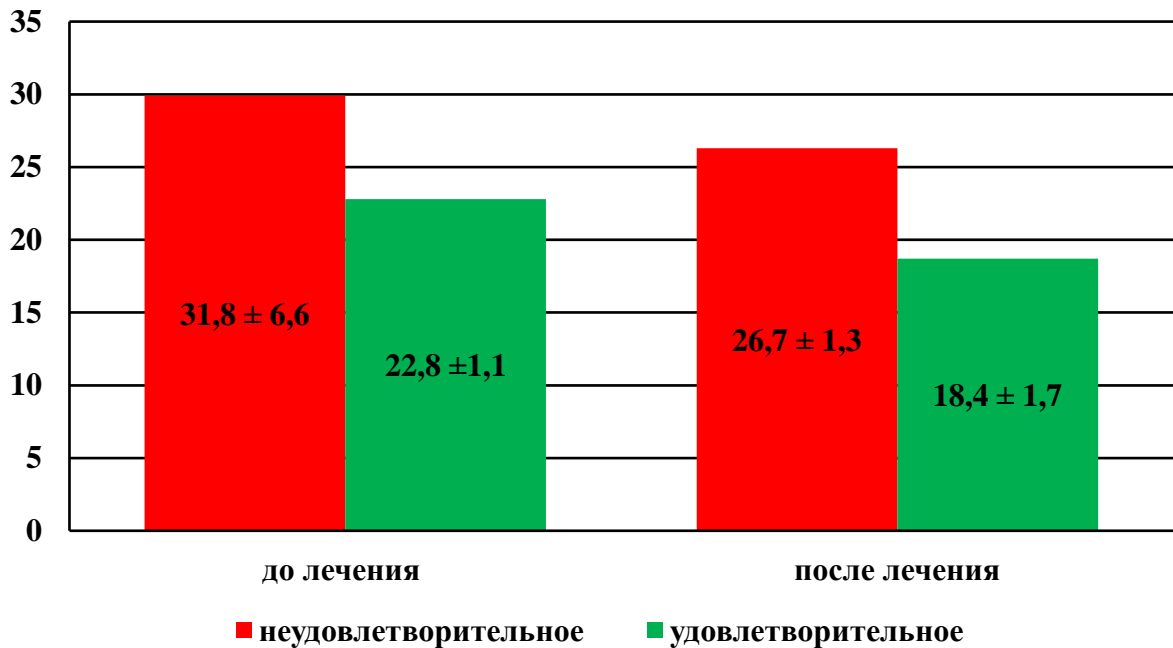


Рисунок 33. Средние значения показателей уровня качества жизни пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта до и после лечения ($p < 0,05$)

Изменение стоматологического статуса напрямую связано с восприятием жизни пациентом. Устранение внутренней тревожности по поводу возможного развития рака СО, отсутствие неприятных ощущений со стороны СО во время приема пищи, разговора и возможность «нормального» питания, изменило отношение пациентов к жизни.

3.10 Диспансерное наблюдение пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта (группа 1а)

Наблюдение проводили через 30, 90, 180 после лечения. В указанные сроки жалобы у пациентов отсутствовали. При внешнем осмотре: цвет кожного покрова и красной каймы губ физиологической окраски, без

патологических элементов. Пальпация костей лицевого скелета безболезненная. Лимфатические узлы региональной области не пальпировались.

Через 180 дней у 18,6% у пациентов с повышенной концентрацией ММР-8 и SCC (более 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно) отмечали появление одиночных белесоватых очагов размером в ширину $0,7 \pm 0,41$ см, длину $1,3 \pm 0,61$ см в анатомической области, где осуществляли лечение первичного гиперкератотического пятна (рис. 34).

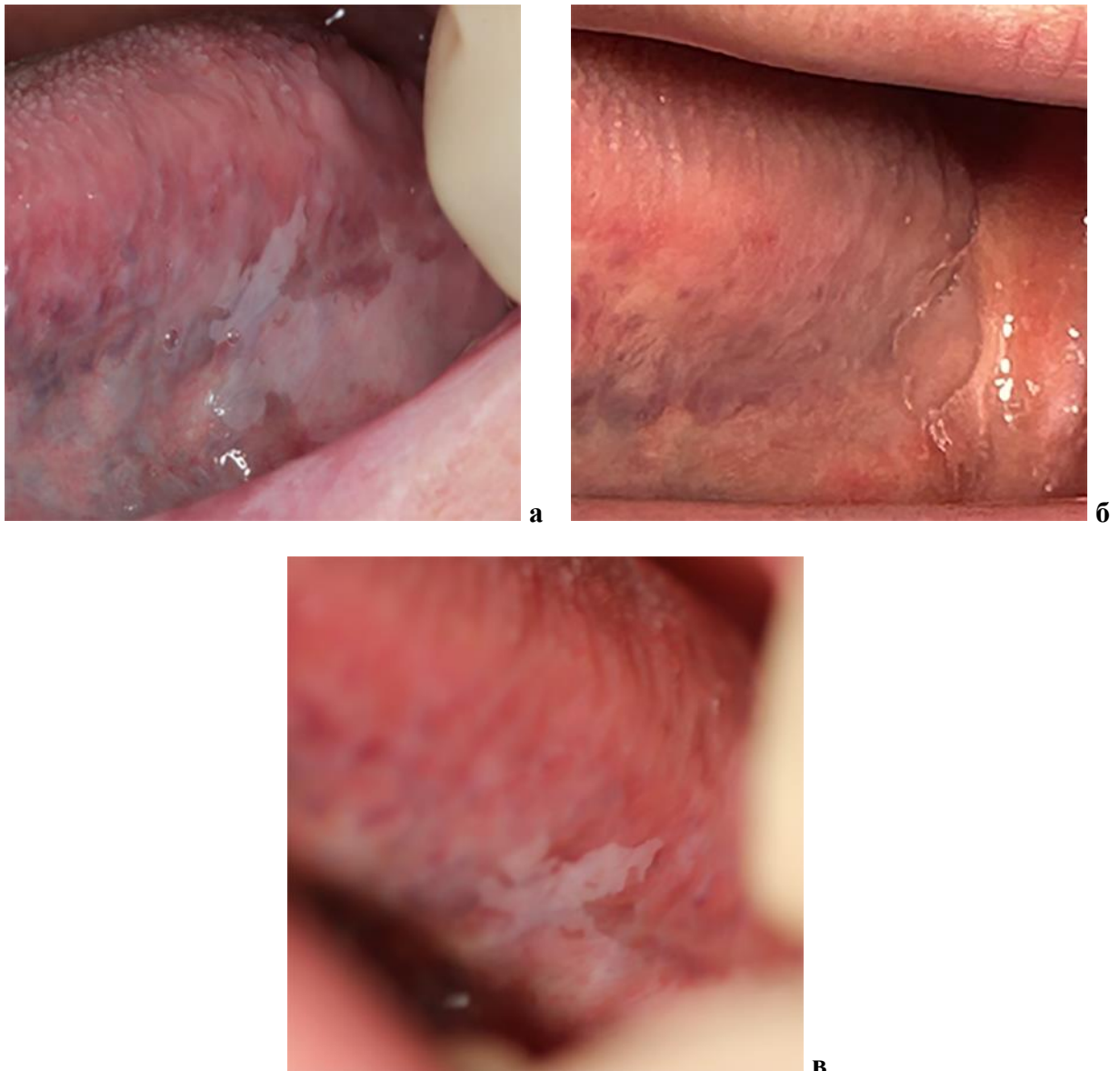


Рисунок 34. Фотографии полости рта пациента Л., клиническая картина лейкоплакии плоской формы слизистой оболочки рта и концентрацией показателей ММР-8 – 834 нг/мл, SCC – 1123 мкг/мл в слюне до лечения:

- а) обширное белое кератотическое пятно на боковой поверхности языка слева до лечения; б) слизистая оболочка бледно-розового цвета с выраженным венозным рисунком на боковой поверхности языка слева после лечения; в) белесоватое гиперкератотическое пятно со звездчатыми границами на боковой поверхности языка слева через 180 дней после окончания лечения

Устранение местных раздражающих факторов и лечение не привели к выздоровлению. Данные пациенты имели патологию ССС, продолжали курить. Больных с рецидивами ЛП направляли в хирургическое отделение.

Отметили положительную динамику пародонтологических показателей. Межзубные сосочки и свободная десна цианотичны, индекс кровоточивости у пациентов до 45 лет уменьшился в 2,4 раза и составил $SBI=17,9\%$; в возрастной группе 46–65 лет – в 1,9 раза, $SBI=24,4\%$; старше 65 лет – в 1,7 раза, $SBI=27,2\%$ соответственно ($p<0,05$) (рис. 35).

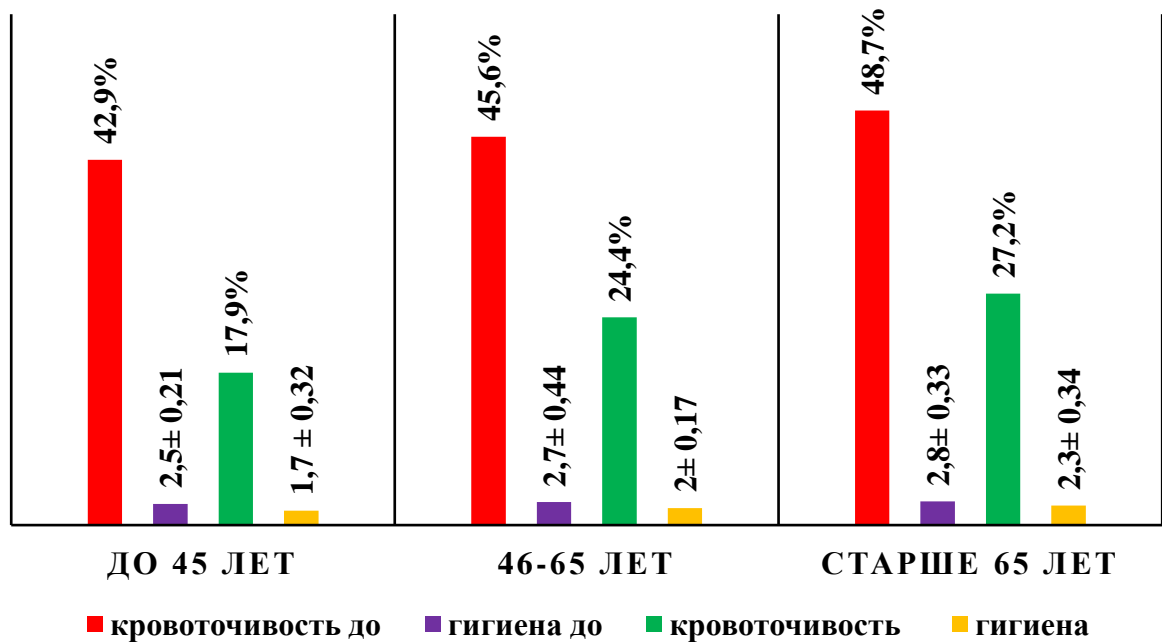


Рисунок 35. Пародонтологический статус пациентов с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, через 180 дней после окончания лечения ($p<0,05$)

Гигиену рта у всех пациентов 1а группы характеризовали как удовлетворительную: до 45 лет индекс гигиены снизился в 1,4 раза, равен $1,7 \pm 0,32$; 46–65 лет – в 1,3 раза – $2,0 \pm 0,17$; 65 плюс – в 1,2 раза – $2,3 \pm 0,34$. Достоверные

отличия уровня гигиенических навыков наблюдали между возрастом до 45 лет и старше 65 ($p < 0,05$).

Контрольный осмотр через 365 дней выявил отсутствие жалоб. Внешний осмотр без особенностей. Лимфатические узлы не пальпировались.

Слизистая оболочка щек, небных дужек, неба бледно-розового цвета, увлажнена недостаточно у пациентов старше 65 лет, не имела блеска, была тусклой.

Через год у пациентов 1а группы при описании пародонтологического статуса статистически значимых изменений не диагностировали.

Многоплановые методы обследования, лечения и наблюдения больных с плоской формой ЛП помогли улучшить качество жизни и сформировать принципы ведения данной патологии для врачей-стоматологов.

Клинический пример

Пациент П., 1971 г.р., жалоб не предъявлял, пришел с целью осмотра полости рта. Со слов пациента, курит в течение 10 лет, в среднем пачку сигарет в день.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожный покров бледный, поднижнечелюстные лимфатические узлы пальпируются, подвижные.

В полости рта: на слизистой оболочке щеки слева в ретромолярной области, по линии смыкания зубов, углу рта участки помутнения эпителия белесоватого цвета размером 1,2 на 0,9 см, 0,9 на 0,5 см, 0,3 на 0,5 см, 0,4 на 0,6 см, 0,3 на 0,2 см, 0,9 на 1, 3, 5 см. Зубы 23, 24, 25, 37, 36, 35, 34 покрыты металло-керамическими коронками (рис. 36).

По данным стандартной АФ-стоматоскопии и усовершенствованной с окрашиванием не получили дополнительной диагностической информации о состоянии морфологических элементов.

По результатам клинического осмотра установили предварительный диагноз: МКБ – К 13.2 Плоская лейкоплакия.

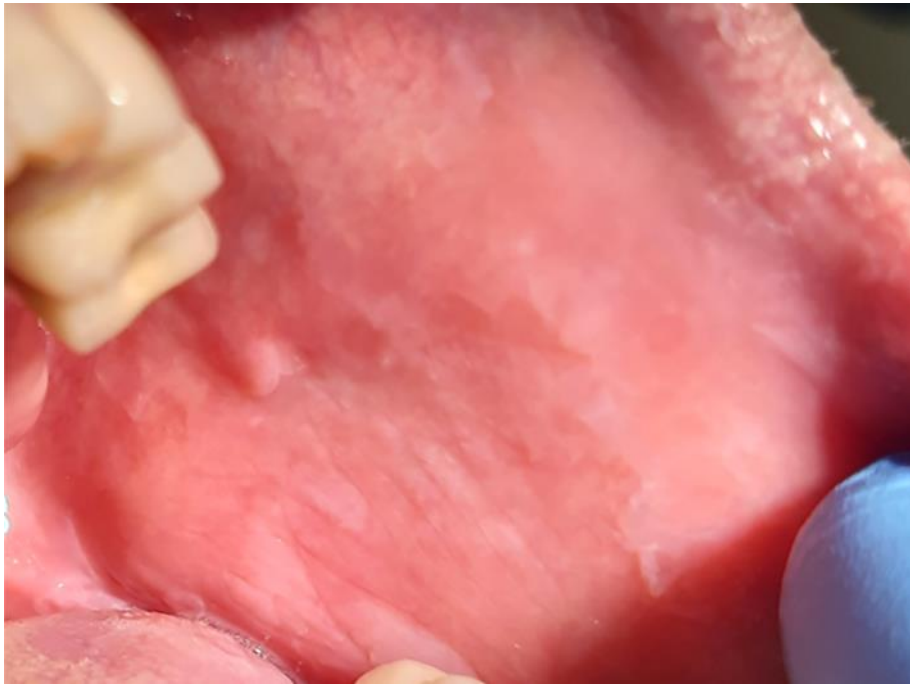


Рисунок 36. Фотографии полости рта пациента П. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки. Кератотические пятна белесоватого цвета в области угла рта, щеки – по линии смыкания зубов, в ретромолярной зоне слева

Для дифференциальной диагностики и определения глубины изменений СО в день обращения провели трансоральное ультразвуковое исследование датчиком с частотой 22 МГц в двух режимах (рис. 37).

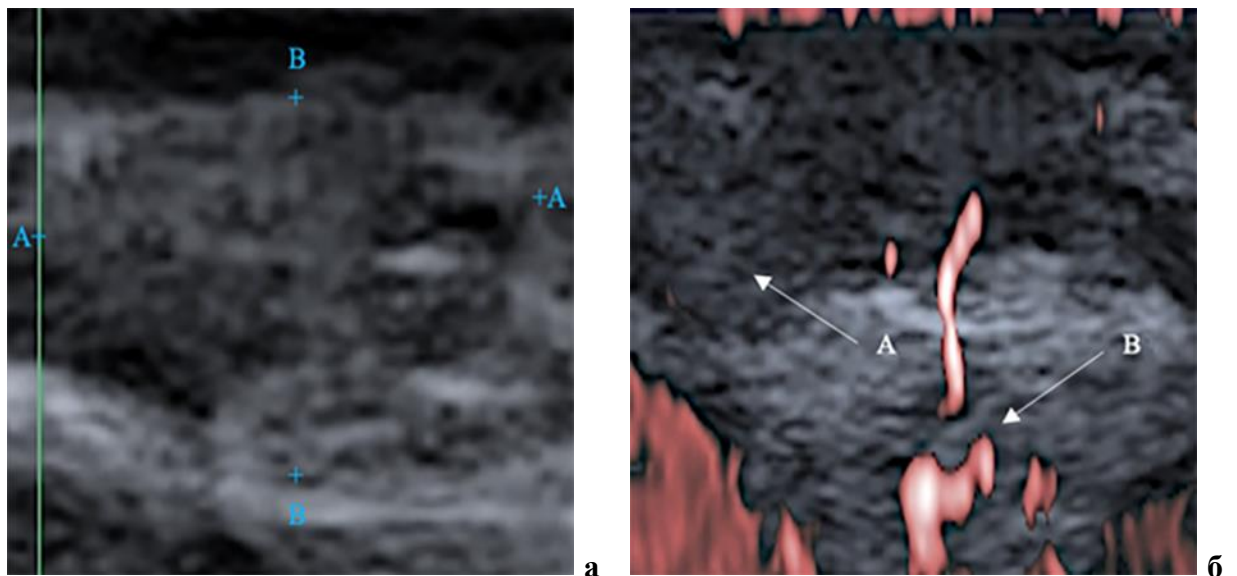


Рисунок 37. Скриншоты эхограмма. Картина ультразвукового сканирования щеки слева пациента П. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта:

а) В-режим в проекции кератотического пятна утолщение и уплотнение эпителиального слоя с нечеткой структурой; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона (А) с признаками восстановления микрокровотока по ее границам (В)

На УЗИ-изображениях щеки в В-режиме визуализировали утолщенный эпителиальный пласт с нечеткой структурой с глубиной 0,016 см, в режиме доплеровского картирования в зоне пониженной эхогенности микрокровотоков отсутствовал, по границам микрокровотоков возобновлялся (рис. 37).

По результатам клинического обследования и УЗ-исследования поставили окончательный диагноз МКБ – К 13.2 Плоская лейкоплакия.

Пациенту рекомендовали заменить металлокерамические коронки на безметалловые конструкции и отказаться от курения. Для определения биологических маркеров в ротовой жидкости пациенту выдали пробирку для сбора слюны утром натощак.

Установили концентрации ММР-8 – 623 нг/мл, ТИМР-1 – 846 нг/мл, анализ значений указывал на небольшую разницу между изучаемыми белками, при этом ММР-8 превышает цифры верхней границы контроля (335 нг/мл). Уровень SCC – 1011 мкг/мл располагался выше верхнего значения контроля (985 мкг/мл). Полученные данные указывали на возможный рецидив заболевания через 90 дней.

С учетом данных УЗ-исследования о глубине и активном микрокровоотоке вокруг патологического очага приняли решение о консервативном методе лечения. Назначили ротовые ванночки с масляным раствором природного происхождения на основе комплекса биологических активных веществ из семян тыквы с регенерирующим, метаболическим, антиоксидантным свойствами по 1 столовой ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды 14 дней и комбинацию витамина Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 капсуле 1 раз в день 1 месяц.

С учетом высокой концентрации SCC в смешанной слюне пациента предупредили о необходимости прийти на прием через 90 дней после курса терапии.

Через 90 дней пациент пришел на осмотр.

Жалобы отсутствовали. Со слов пациента, бросил курить, заменил ортопедические конструкции.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, лимфатические узлы увеличенные, подвижные.

В полости рта: на фоне бледно-розовой слизистой по линии смыкания зубов кератотическое пятно белесоватого цвета, неправильной формы, размером 1,3 на 0,7 см. Зубы 23, 24, 25, 37, 36, 35, 34 покрыты безметалловыми коронками (рис. 38).



Рисунок 38. Фотографии полости рта пациента П. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки через 90 дней после окончания лечения: кератотическое пятно белесоватого цвета неправильной формы (1,3 на 0,7 см) на бледно-розовой слизистой оболочке по линии смыкания зубов

Принято решение об иссечении патологического очага ЛП с последующим гистологическим исследованием для подтверждения диагноза. Результаты морфологического заключения 18675/19 показали увеличение эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза, отложения кератогиалина в зернистом слое (рис. 39).

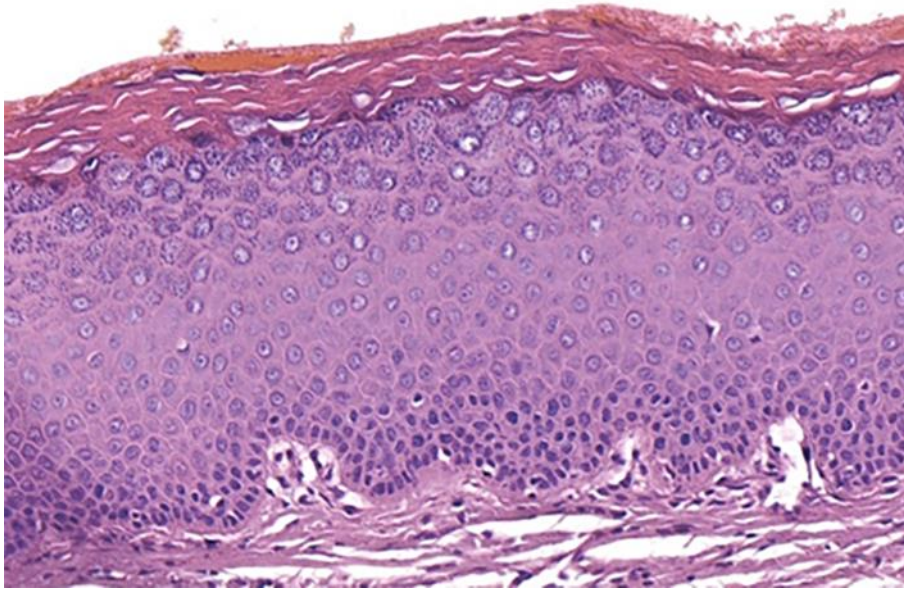


Рисунок 39. Морфологическая картина гистологического образца (окраска гематоксилин-эозин), взятого у пациента П. с лейкоплакией плоской формы слизистой оболочки рта.

Фрагмент слизистой оболочки щеки с утолщением эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза, визуализируются отложения кератогиалина в зернистом слое

Клинический осмотр через 180 дней показало отсутствие жалоб у пациента. Внешний осмотр и обследование полости рта не выявили каких-либо патологических изменений.

3.11 Анкетирование пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

Результаты анкетирования 1б группы показали: все пациенты отметили пункт «страх развития онкологического заболевания».

Жалобу на шероховатость СО указали 75,5% опрошенных, на необычный вид СО обратили внимание 66,1%.

Увидели изменения на СО 45,3% около 1 месяца назад, большинство анкетированных связали данные проявления с травмированием СО. В остальных случаях 54,7% пациентов установили диагноз «лейкоплакия» более года назад и для лечения назначали различные масляные растворы, 34,5% считали, что

после проведенной терапии «стало лучше», 51,7% – «после улучшения жалобы появились снова», 7,5% – «эффекта не было».

Курили в среднем одну пачку сигарет в день более 10 лет 73,6% респондентов.

По анкете здоровья опрошенные в возрасте 46–65 лет указали на наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы – 96,5%, считали себя здоровыми – 3,5%.

Старше 65 лет имели совместную патологию нескольких систем организма: сердечно-сосудистой – 86,8%, ЖКТ – 35,6%, щитовидной железы – 18,3%, легких – 14,5%.

Пациенты, участвующие в исследовании, принимали лекарственные препараты и отмечали отсутствие жалоб по поводу основного заболевания.

3.12 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

При внешнем осмотре пациентов с веррукозной формой лейкоплакии специфических особенностей не выявили: цвет кожного покрова и красной каймы губ соответствовал возрастной физиологической норме, патологические элементы отсутствовали. Пальпация костных структур безболезненная.

Оценка размеров отделов лица показала снижение высоты нижней части у 61,7% пациентов старше 65 лет. Напряжение жевательной мышцы с одной из сторон, девиацию при открывании рта диагностировали у 86,7% обследованных. Лимфатические узлы челюстно-лицевой области не пальпировались.

Осмотр преддверия и свода рта не выявил патологии: прикрепленная десна в области передней группы зубов верхней и нижней челюстей больше свободной десны, уздечки губ располагались на слизисто-десневой линии.

У 85,2% пациентов старше 65 лет зарегистрировали плохо увлажненную, матовую СО щек, твердого неба. Свободная слюна пенистая, объем недостаточный.

Спинка языка покрыта белым налетом, легко снимающимся при поскабливании. Грибовидные и листовидные сосочки языка не увеличены, бледной окраски. У 32,7% на боковых поверхностях языка выявлены отпечатки зубов.

При осмотре устьев протоков больших слюнных желез изменения цвета СО не установлено, сужение просвета устьев определяли у пациентов старше 56 лет.

Морфологические элементы СОР обнаружены со следующей частотой встречаемости: 74,2% – на поверхностях языка, 25,8% – на альвеолярной десне (рис. 40).



Рисунок 40. Фотографии полости рта. Клинические проявления лейкоплакии веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) Пациент А.: сливающиеся гиперкератотические бляшки белесоватого цвета на вентральной поверхности языка слева, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки, неправильной формы, с неровными краями, шероховатой поверхностью, мягкоэластической консистенции; б) Пациент П.: протяженная гиперкератотическая бляшка белого цвета на вестибулярной поверхности десны в области зубов 1.5—2.1, возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки, с неровными краями, бугристая; в) Пациент Ш.: одиночные гиперкератотические бляшки белесоватого цвета в средней части спинки языка в проекции зубов 4.5, 4.6, приподнятые над слизистой оболочкой, неправильной формы, с неровными краями, мягкой консистенции; г) Пациент В.: гиперкератотическая бляшка ярко-белого цвета на спинке языка в средней части в проекции зубов 4.4, 4.5, возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки, продольной формы, с округлыми границами, мягкоэластической консистенции

Для веррукозной формы ЛП характерны одиночные кератотические бляшки с линейным размером $0,5 \pm 0,23$ см, поперечным – $0,6 \pm 0,34$ см, и сливающиеся бляшки длиной $2,1 \pm 0,78$ см, шириной $1,4 \pm 0,61$ см, выступающие над СО, с бугристой матовой поверхностью, неровными контурами, при пальпации мягкоэластической консистенции (рис. 40).

Осмотр зубов показал стираемость режущего края и жевательной поверхности 2 степени у всех пациентов. Прикус физиологический с частичным отсутствием зубов.

По итогам инструментального исследования твердых тканей зубов вычислили индекс КПУ. В возрасте до 45 лет определили результат КПУ= $15,6 \pm 0,84$, что по критериям ВОЗ характеризовали как высокую интенсивность кариеса; 46–65 лет – КПУ= $16,5 \pm 0,32$, в группе старше 65 – КПУ= $21,9 \pm 0,25$ и соответствовал очень высокой интенсивности, достоверные различия выявлены при сравнении с пациентами 46–55 лет ($p < 0,05$) (рис. 41).

В возрасте до 45 лет код «К» определили в 9,6%, «П» – 45,1%, «У» – 45,3%; в периоде 46–65 лет: «К» – 10,2%, «П» – 41,3%, «У» – 48,5%; старше 65 лет: «К» – 11,5%, «П» – 6,2%, «У» – 82,3%.

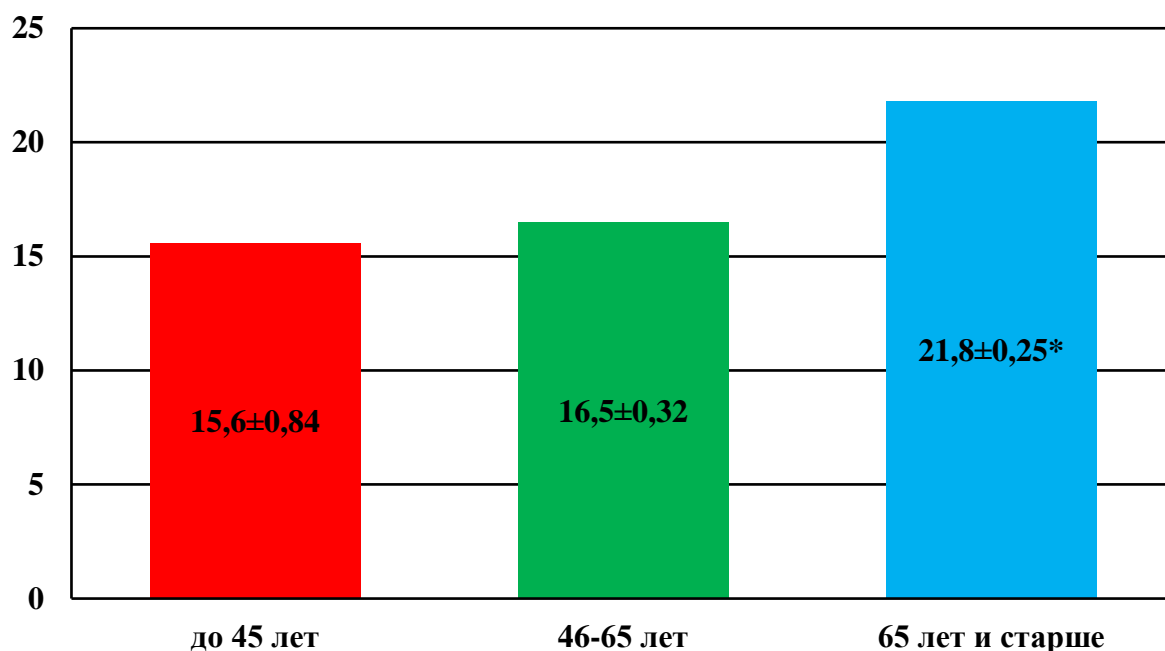


Рисунок 41. Значения индекса КПУ у пациентов, ранжированных по возрасту, с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (* $p<0,05$)

С увеличением возраста выраженность кариозного процесса определял критерий «У», который к возрасту старше 65 лет увеличился в 1,8 раза по сравнению с периодом до 45 лет, количество пломбированных зубов снизилось в 7,3 раза, кариес диагностирован чаще в 1,2 раза соответственно.

При визуальном осмотре пародонта выявили цианотичный цвет межзубных сосочков и свободной части десны, изменение формы и рельефа поверхности десны, отек.

У пациентов до 45 лет зондирование пародонтальных карманов показало глубину $3,5\pm 0,55$ мм, множественную рецессию десны – $1,5\pm 0,34$ мм, потерю пародонтального прикрепления – $5,0\pm 0,89$ мм, индекс кровоточивости – 53,7%, индекс гигиены – $2,6\pm 0,23$. Данные критерии соответствовали хроническому генерализованному пародонтиту средней степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 42).

У пациентов 46–65 лет диагностировали глубину пародонтальных карманов до $4,6\pm 0,14$ мм, генерализованная рецессия – $2,1\pm 0,25$ мм, потеря пародонтального прикрепления – $6,7\pm 0,39$ мм, кровоточивость при зондировании – 54,2%, подвижность зубов 1–2 степени, индекс гигиены $2,8\pm 0,65$. Установили

диагноз «хронический генерализованный пародонтит среднетяжелой степени». МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

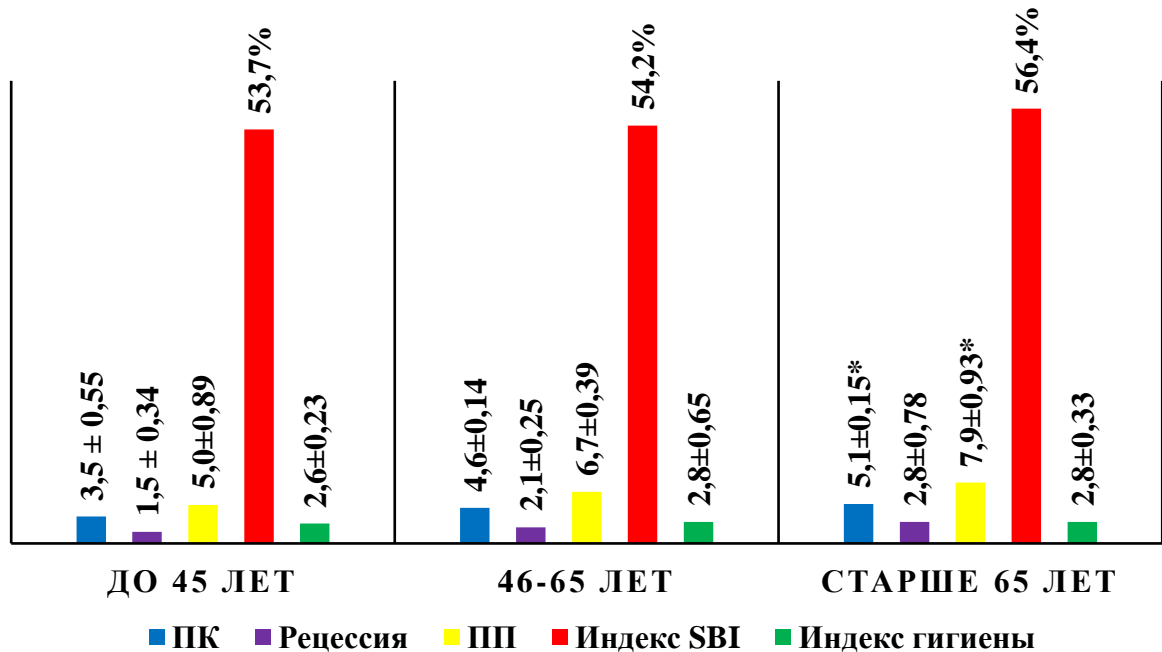


Рисунок 42. Пародонтологический статус пациентов, ранжированных по возрасту, с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (* $p < 0,05$)

В возрасте 65 и старше размер пародонтальных карманов составил $5,1 \pm 0,15$ мм, рецессия десны $2,8 \pm 0,78$ мм, потеря пародонтального прикрепления – $7,9 \pm 0,93$ мм, $p < 0,05$ при сравнении с пациентами до 45 лет, зондирование фуркаций моляров выявило односторонние дефекты, кровоточивость пародонтальных карманов – 56,4%, подвижность зубов 1–2 степени, индекс гигиены – $2,8 \pm 0,33$. Изменение в тканях пародонта соответствовали хроническому генерализованному пародонтиту тяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

Вне зависимости от возраста у всех обследованных 16 группы плохой уровень гигиены. В возрастной группе 65 лет и старше воспалительная деструкция в тканях пародонта имела более тяжелый характер изменений: глубина пародонтальных карманов в 1,5 раза, рецессия десневого края в 1,9 раза, потеря пародонтального прикрепления в 1,6 раза превышали значения показателей пациентов до 45 лет ($p < 0,05$).

У 33,9% обследованных пациентов выявили несостоятельные несъемные и у 45,6% съемные ортопедические конструкции.

Установили причины хронической травмы СО: до 65 лет острые края зуба – 69,1%, дистопированные зубы – 19,1%, ортопедические конструкции – 11,8%; старше 65 лет – фиксирующие элементы и базис частично и полностью съемных протезов – 92,6%, острые края зубов – 7,4%.

3.13 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

Исследование КЛКТ позволило проанализировать состояние зубов, костной ткани верхней и нижней челюстей у пациентов с веррукозной формой ЛП.

У пациентов до 45 лет кариозный процесс подтвержден в 9,6% случаев, восстановлены пломбами 45,1 зубов, из них выявлены с запломбированными корневыми каналами 26,5%, деструкция костной ткани в области корней зубов определена у 12,1%. Замещение дефектов зубных рядов выполнено мостовидными конструкциями в 74,6%. Несостоятельные ортопедические конструкции установлены в 6,4%.

В возрасте 46–65 лет количество зубов с кариесом составило 10,2%, пломбами восстановлены 41,3%, из них эндодонтически леченные 34,8%. Деструкция костной ткани в области корней зубов диагностирована у 12,4%. Отсутствующие зубы замещены мостовидными конструкциями в 65,3%, несостоятельные искусственные коронки выявлены в 10,7%.

В возрасте старше 65 лет определили с кариесом 8,3% зубов, кариесом корня зуба – 3,2%, с пломбами 6,2% зубов, из них пломбированные корневые каналы имели 4,8%, деструкция костной ткани в области корней зубов выявлена у 3,3%. Дефекты зубных рядов восстановлены мостовидными конструкциями в 31,4%, несостоятельность конструкций выявлена в 16,8%.

Установлена деструкция межзубных альвеолярных перегородок на уровне до 1/2 длины корня зуба у 57,4% обследованных, от 1/2 до 2/3 – у 42,6% (рис. 43).



Рисунок 43. Скриншот конусно-лучевой компьютерной томографии в режиме панорамного реформата пациента Н.

Замыкающая компактная пластинка верхней и нижней челюстей разрушена. Деструкция межальвеолярных перегородок $2/3$ длины корня в области зубов 13–11, 32–41, 46–47, до $1/2$ – 17, 16, 21, 26, 43–45, $1/3$ – 15, 14, 22, 24, 37–33. Отсутствуют зубы: 25, 27, 45. Пломбированные: 17, 16, 15, 14, 24, 26, 37, 36, 35. Зубы 37, 36, 35, 46, 47 – корневые каналы заполнены рентгеноконтрастным материалом; 46, 47 восстановлены искусственными коронками.

По результатам КЛКТ установлено наличие хронических очагов инфекции и местных факторов, поддерживающих воспаление, являющихся фоном для развития ЛП. Дифференциальные рентгенологические признаки, характерные для пациентов с веррукозной формой лейкоплакии, не выявлены.

3.14 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 1б)

Проводили стоматоскопию морфологического элемента веррукозной ЛП – гиперкератотической бляшки прибором АФС по стандартной методике.

Оценивали ответ патологического очага, который имел ярко- или бледно-сиреневый цвет (рис. 44).



Рисунок 44. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по стандартной методике у пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) пациент И.: гиперкератотическая бляшка белого цвета на десне альвеолярной части в области зуба 3.6, возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки, округлой формы, с неровными краями, бугристой поверхностью, эластической консистенции; б) ярко-сиреневое свечение морфологического элемента при стоматоскопии; в) пациент О.: гиперкератотическая бляшка белого цвета на боковой поверхности языка в средней трети в проекции зубов 4.4—4.6, приподнятая над поверхностью слизистой оболочки, продолговатой формы,

с округлыми краями, мягкой консистенции; г) бледно-сиреневое свечение морфологического элемента при стоматоскопии

Стоматоскопия определила наличие патологического участка по бледно- или ярко-сиреневому свету флуоресценции на однородном фоне СО. Восприятие полученной информации субъективно, без цифровых критериев оценки цветопередачи диагностика измененной СО затруднена.

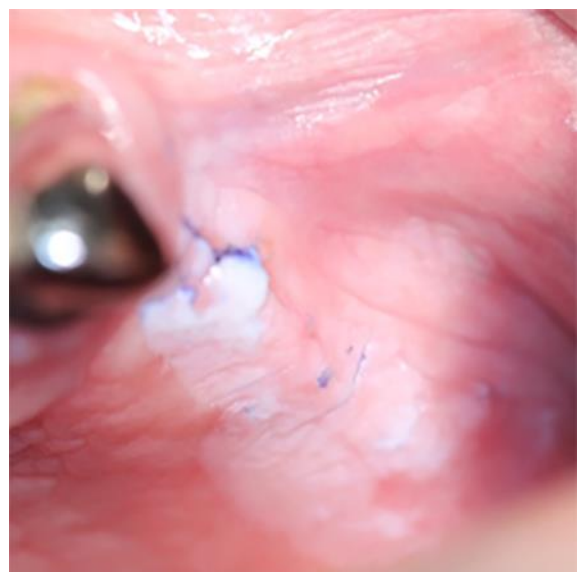
АФ-стоматоскопия не позволила оценить состояние гиперкератотической бляшки, определить истинный или ложный результат теста и, как следствие, чувствительность и специфичности методики.

3.15 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 1б)

При окрашивании кератотической бляшки ЛП 1%-м раствором толуидинового синего наблюдали слабое проникновение красителя в структуру элемента, полного окрашивания поверхности не происходило, в связи с этим улучшение визуализации границ и размера гиперкератотической бляшки не произошло. Флуоресценция изучаемого патологического очага при проведении стоматоскопии не изменялась (рис. 45, 46).



а



б

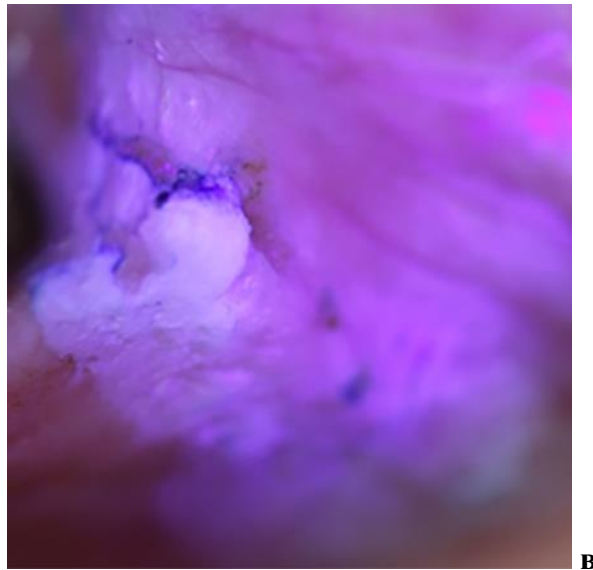


Рисунок 45. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по усовершенствованной методике у пациента О. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) гиперкератотическая бляшка ярко-белого цвета на десне альвеолярного отростка верхней челюсти в области зубов 2.4—2.7, возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки, продолговатой формы, с неровными краями, бугристой поверхностью, мягкой консистенции; б) состояние морфологического элемента после окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего, поверхность патологического очага не набрала краситель, окрашивание произошло в зонах воспаления слизистой оболочки; в) ярко-сиреневое свечение гиперкератотической бляшки при стоматоскопии



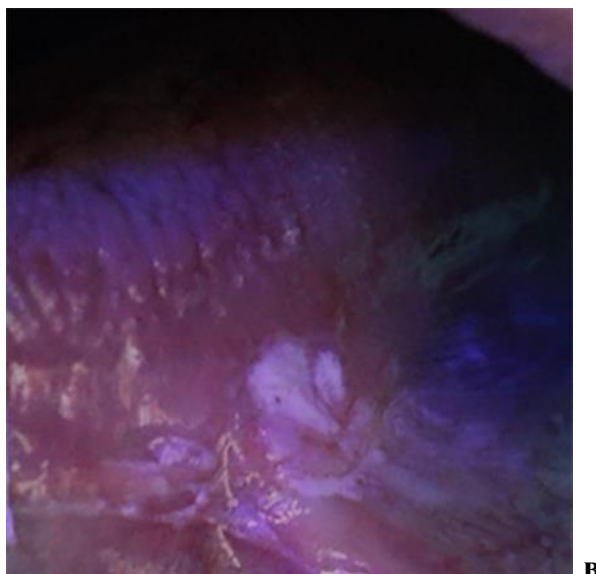


Рисунок 46. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по усовершенствованной методике у пациента Н. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) сливающиеся гиперкератотические бляшки белого цвета на боковой поверхности языка слева, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки, неправильной формы, с округлыми краями, мягкоэластической консистенции; б) состояние морфологического элемента после окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего, поверхность патологического очага не набрала краситель; в) бледно-сиреневое свечение гиперкератотической бляшки при стоматоскопии

Диагностические тесты АФС с окрашиванием не обеспечили дополнительными объективными данными для описания состояния гиперкератотического очага веррукозной формы ЛП.

3.16 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

Ультразвуковое сканирование гиперкератотических бляшек при веррукозной форме ЛП в В-режиме визуализировало однородные гипозоногенные участки с ровными контурами в слизистом слое СО (рис. 47а, 48а).

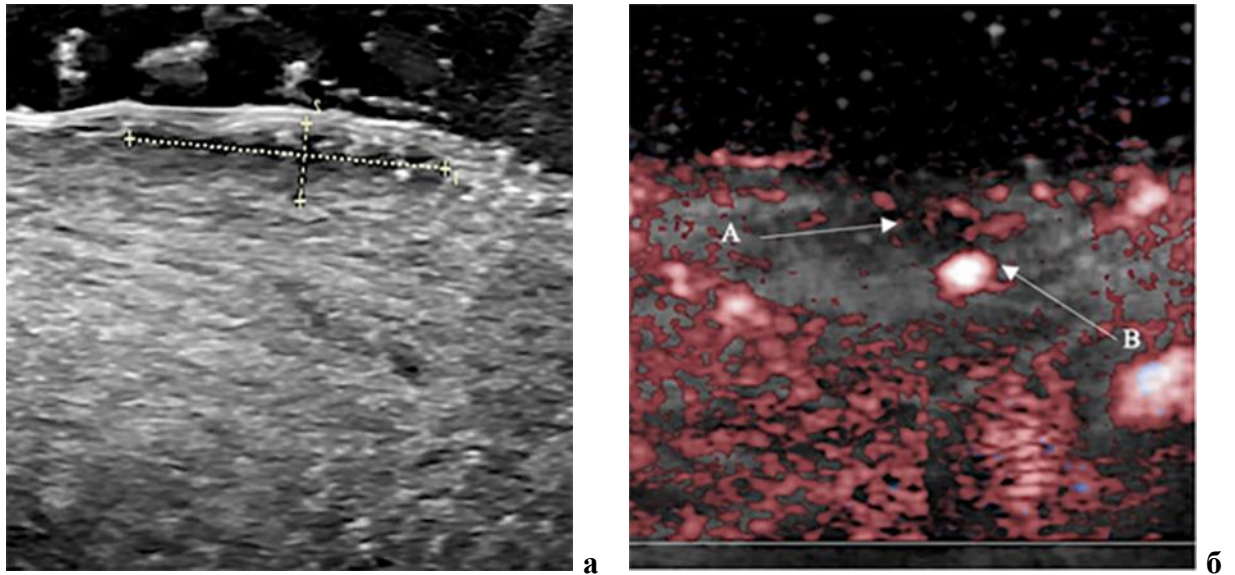


Рисунок 47. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка слева пациента М. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

- а) В-режим в проекции гиперкератотической бляшки гипоэхогенный участок с ровными контурам в слизистом слое; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона (А) с признаками восстановления микрокровотока по ее границам (В)

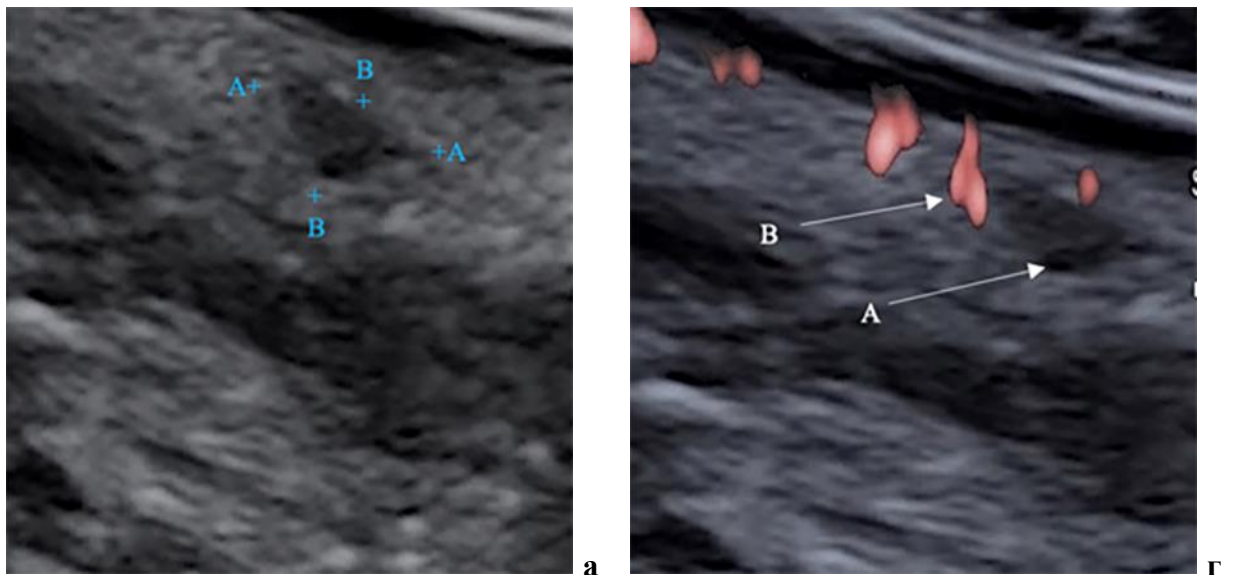


Рисунок 48. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка справа пациента О. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

- а) В-режим в проекции гиперкератотической бляшки гипоэхогенный участок округлой формы с ровными границами в слизистом слое; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона (А) с признаками восстановления микрокровотока по ее границам (В)

Доплеровское картирование очага пониженной эхогенности показало наличие микрокровотока вокруг патологического очага и отсутствие внутри него (рис. 47б, 48б).

Характеристика микрокровотока помогала установить истинный объем патологического изменения СО.

В ходе УЗ-исследования определили 3D-размеры морфологических элементов веррукозной ЛП (рис. 48). На эхограммах вычислены размеры одиночных гипоэхогенных участков СО: линейный – $0,6 \pm 0,12$ см, поперечный – $0,7 \pm 0,19$ см и обширных: $2,2 \pm 0,53$ см, шириной $1,1 \pm 0,74$ см.

Достоверно значимых отличий в определении размеров морфологических элементов клиническим методом и УЗИ-измерениями не выявили ($p < 0,05$). Значительное преимущество при ультразвуковом сканировании выразилось в возможности дифференцировать глубину патологических изменений СО, которая составила $0,055 \pm 0,043$ см.

Результаты эхограммы гиперкератотической бляшки подтверждали данными гистологического исследования.

В гистологических образцах наблюдали фрагменты СО, покрытые многослойным плоским неороговевающим эпителием. Эпителиальный пласт утолщен за счет гиперкератоза и акантоза с выраженными отшнурованными акантотитическими тяжами, в базальном слое эпителиоциты с типичными митозами, лимфоидная инфильтрация собственной пластинки СО, капиллярная сеть с явлениями полнокровия сосудов (рис. 49).

Изучение морфологических препаратов патологических элементов СОР 1б группы позволило выявить специфические признаки: выраженный гиперкератоз и акантоз, значительное количество отшнурованных акантотитических тяжей эпителиального слоя, отсутствие диспластических клеток.

Установлено 100%-е совпадение результатов ультразвукового сканирования и данных гистологии, во всех случаях подтверждено доброкачественное течение веррукозной формы ЛП.

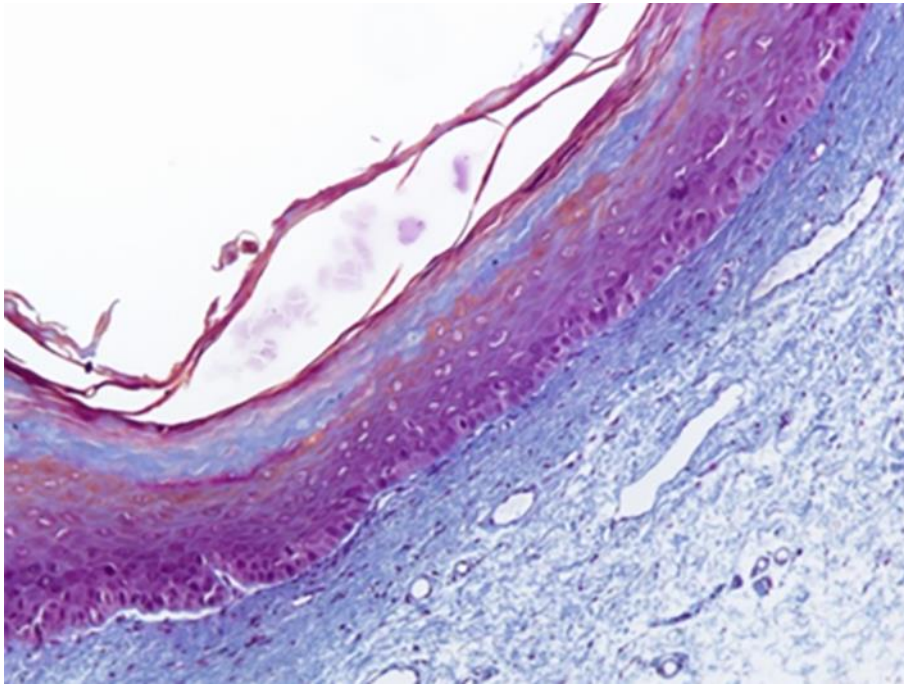


Рисунок 49. Морфологическая картина гистологического образца (окраска по Маллори), взятого у пациента О. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта: увеличенный эпителиальный пласт с акантотическими тяжами, лимфоидной инфильтрацией, полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой оболочки

3.17 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

3.17.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови

По данным анкеты здоровья, у пациентов с веррукозной формой ЛП выявлено наличие заболеваний ССС, ЖКТ, легких, щитовидной железы в стадии ремиссии. Обследуемых направляли на анализы крови для определения состояния организма с последующей консультацией врачей смежных специальностей и введением необходимой терапии общей патологии в комплексный план лечения.

У всех пациентов изучаемые параметры располагались в границах возрастной нормы и достоверных отличий между группами без патологии СОР и с веррукозной формой ЛП не выявили ($p < 0,05$) (табл. 15).

Биохимические показатели (табл. 16) находились в пределах нормальных или верхних значений нормы обследуемых разных возрастов 1б группы.

Превышали референсные значения: уровень глюкозы на $1,1 \pm 0,69$ ммоль/л и С-реактивного белка на $3,3 \pm 1,32$ мг/л у пациентов старше 65 лет (табл. 16).

Таблица 15. Показатели клинического анализа крови пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Общие показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с веррукозной ЛП		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Гемоглобин, г/дл	$12,4 \pm 0,53$	$12,7 \pm 0,21$	$12,9 \pm 0,84$	$13,1 \pm 0,32$
Эритроциты, млн/мкл	$4,5 \pm 0,76$	$4,4 \pm 0,22$	$4,5 \pm 0,43$	$4,8 \pm 0,17$
Тромбоциты, тыс/мкл	$292,1 \pm 0,62$	$290,4 \pm 0,37$	$293,6 \pm 0,15$	$292,9 \pm 0,98$
Лейкоциты, тыс/мкл	$5,4 \pm 0,34$	$5,1 \pm 0,96$	$5,2 \pm 0,35$	$5,4 \pm 0,89$
Нейтрофилы, %	$68,2 \pm 1,9$	$67,8 \pm 1,23$	$69,5 \pm 0,26$	$68,1 \pm 2,12$
Лимфоциты, %	$30,6 \pm 2,18$	$31,8 \pm 1,49$	$33,6 \pm 1,53$	$34,9 \pm 1,42$
Эозинофилы, %	$2,0 \pm 0,51$	$1,9 \pm 0,65$	$2,0 \pm 0,44$	$2,2 \pm 0,37$
СОЭ, мм/час	$11,9 \pm 0,41$	$12,1 \pm 0,11$	$12,7 \pm 0,75$	$13,2 \pm 0,58$

p < 0,05 – при сравнении между группами

Таблица 16. Показатели биохимического анализа крови пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Биохимические показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с веррукозной ЛП		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Глюкоза, ммоль/л	$5,8 \pm 0,13$	$5,9 \pm 0,34$	$6,2 \pm 0,58$	$7,1 \pm 0,69^*$
Трансаминаза аланиновая, ед/л	$30,2 \pm 0,23$	$29,8 \pm 0,21$	$31,9 \pm 0,46$	$39,5 \pm 2,87$
Трансаминаза аспаргиновая, ед/л	$23,2 \pm 1,87$	$24,6 \pm 0,38$	$25,9 \pm 1,72$	$26,2 \pm 2,75$
С-реактивный белок, мг/л	$3,1 \pm 0,22$	$3,6 \pm 0,72$	$5,1 \pm 0,54$	$8,3 \pm 1,32^*$
Ревматоидный фактор, ед/мл	$9,6 \pm 0,76$	$9,4 \pm 0,14$	$11,5 \pm 0,76$	$10,9 \pm 0,21$

*p < 0,05 – при сравнении между группами; * – выше нормальных значений*

В общем и биохимическом анализах крови не выявлены специфические критерии, по которым можно дифференцировать очаги патологического ороговения СОР.

3.17.2 Биохимические исследования смешанной слюны

Проведенный анализ концентрации биомаркеров и их соотношений в ротовой жидкости у пациентов с веррукозной формой ЛП (16) и без патологии СОР (группа III) согласно проведенному тесту Колмогорова-Смирнова выявлено, что данные в этих группах не подчиняются нормальному закону распределения. В качестве центральной характеристики маркеров рассчитывали медиану, квартили, характеризовали меру разброса, для сравнения данных двух

групп применяли непараметрический метод анализа – U-критерий Манна-Уитни. Биомаркер MMP-8 в группе 1б составил 215 (95,2–761) нг/мл, а в группе III – 210 (115–262) нг/мл (рис. 50).

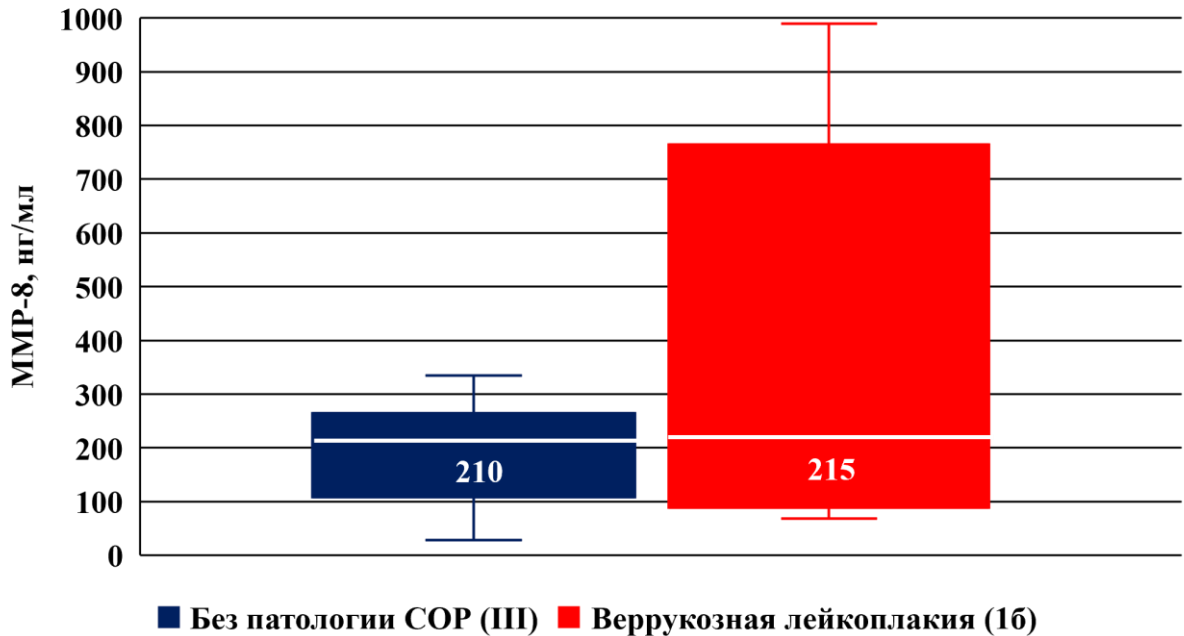


Рисунок 50. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p > 0,05$)

При сравнении данных двух исследуемых групп на основании U-критерия Манна-Уитни можно сделать вывод, что достоверные различия между группами пациентов с веррукозной ЛП и без патологии СОР не выявлены ($p \geq 0,05$). У 39,7% уровень MMP-8 ($p < 0,05$) превышал значения верхнего предела контроля (табл. 17).

Таблица 17. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	MMP-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	28,7–335	210	115–262
Веррукозная лейкоплакия (1б)	68,3–989	215	95,2–761
P Mann-Whitney U test	$p \geq 0,05$		

Уровень TIMP-1 в слюне пациентов группы 1б составил по медиане 625 (610–1128), группы III – 647 (620–1570) нг/мл. U-критерий Манна-Уитни при сравнительном анализе биомаркера TIMP-1 изучаемых групп не выявил статистической значимой разницы ($p>0,05$) (рис. 51 и табл. 18).

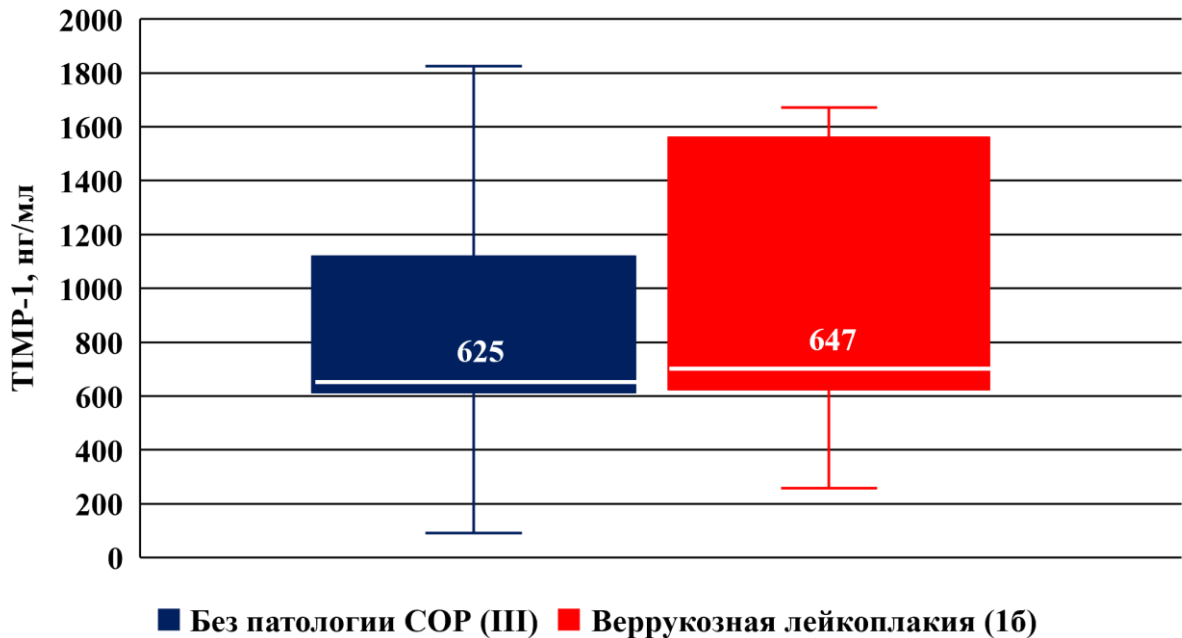


Рисунок 51. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Таблица 18. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	91,1–1825	625	610–1128
Веррукозная лейкоплакия (1б)	257–1671	647	620–1570
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Медиана концентрации SCC в слюне пациентов с веррукозной ЛП составила 628 (292–1569) мкг/мл, что в 2,7 раза выше по сравнению с группой без патологии СОР (232 (119–479) мкг/мл). Кроме того, в 23,5% случаев был превышен уровень верхних значений контроля ($p<0,05$) (табл. 19 и рис. 52).

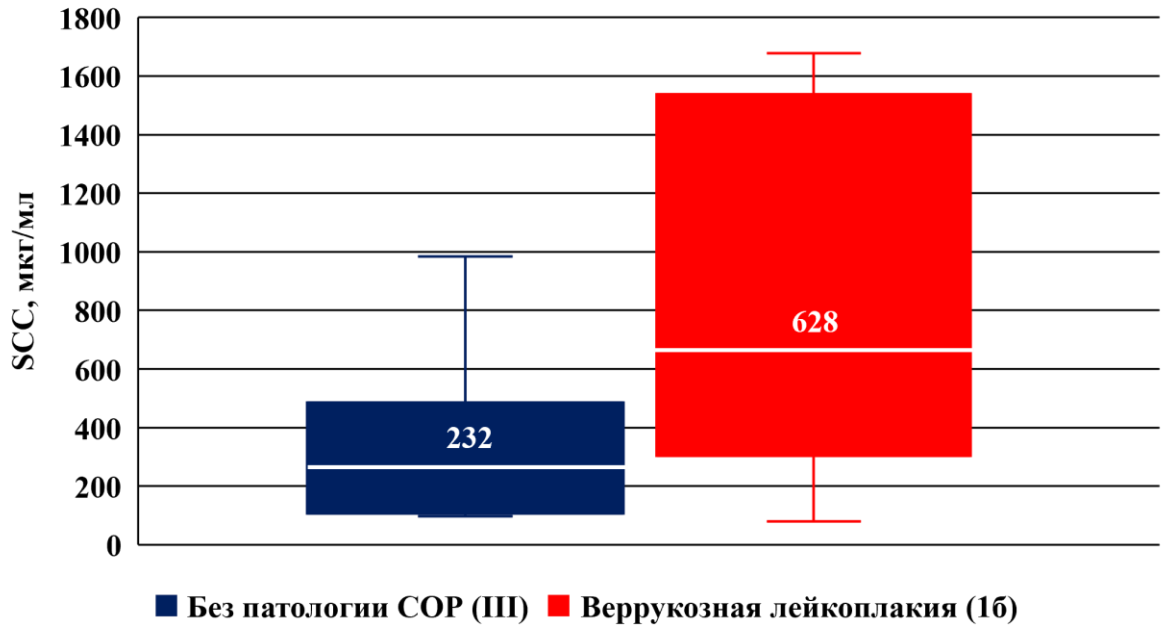


Рисунок 52. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

Межгрупповой анализ показал статистически значимые различия в двух изучаемых группах ($p < 0,05$) и позволил доказать, что уровень изучаемого белка у пациентов с веррукозной ЛП достоверно возрос (табл. 19).

Таблица 19. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC, мкг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	97,8–985	232	119–479
Веррукозная лейкоплакия (16)	79,4–1677	628	292–1569
P Mann-Whitney U test	<0,05		

Проведенная оценка исследования соотношения медиан MMP-8/TIMP-1 не продемонстрировала статистически достоверных различий данных и информационной значимости в диагностике веррукозной ЛП (табл. 20).

Из полученных результатов исследования следует, что значение верхнего квартиля у пациентов с ЛП заметно выше (0,74), чем значение верхнего

квартиля у пациентов группы III (0,42), так же, как и значение верхнего предела в группе 1б (1,75) и группе III (0,85) (рис. 53).

Таблица 20. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	MMP-8 / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,03–0,85	0,25	0,17–0,42
Веррукозная лейкоплакия (1б)	0,06–1,75	0,27	0,13–0,74
P Mann-Whitney U test	>0,05		

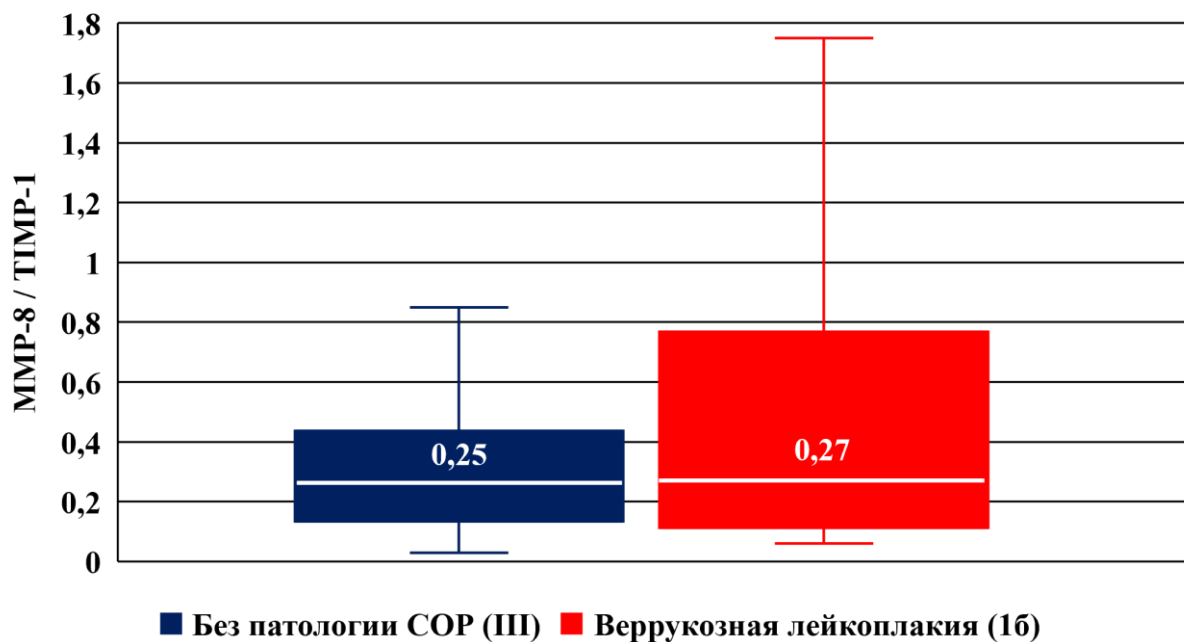


Рисунок 53. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

В ходе сопоставления показателей медиан SCC/TIMP-1 в ротовой жидкости выявлено значительное, в 1,9 раза, увеличение данного соотношения у пациентов группы с ЛП по сравнению с пациентами без патологии СОР (табл. 21, рис. 54).

Анализ по Манну-Уитни не установил достоверных различий в соотношении SCC/TIMP-1 изучаемых групп пациентов ($p > 0,05$).

Таблица 21. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (I III)	0,10–1,59	0,36	0,19–0,89
Веррукозная лейкоплакия (16)	0,15–2,54	0,69	0,28–1,54
P Mann-Whitney U test	>0,05		

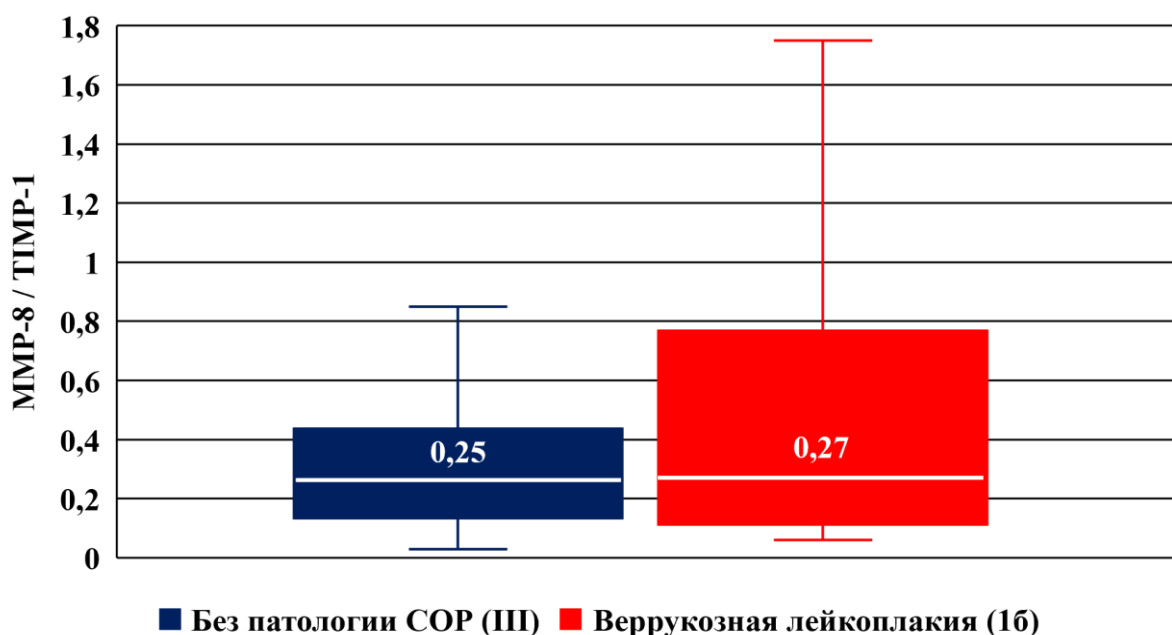


Рисунок 54. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

При сравнении соотношения концентраций SCC/MMP-8 в слюне больных 16 и III групп статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$) (табл. 22). Медианы двух исследуемых групп практически не различаются и составляют 0,64 и 0,66 соответственно.

Таблица 22. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/MMP-8 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	Соотношение SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,24–2,62	0,66	0,36–0,98
Веррукозная лейкоплакия (16)	0,07–15,24	0,64	0,14–1,01
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Значения медианы, квартилей и пределы представлены также на рисунке 50. Верхние квартили в двух сравниваемых группах не имеют отличий, составив в обеих группах 0,98. Однако наблюдается значительно больший разброс значений SCC/MMP-8 в группе больных с веррукозной ЛП (рис. 55).

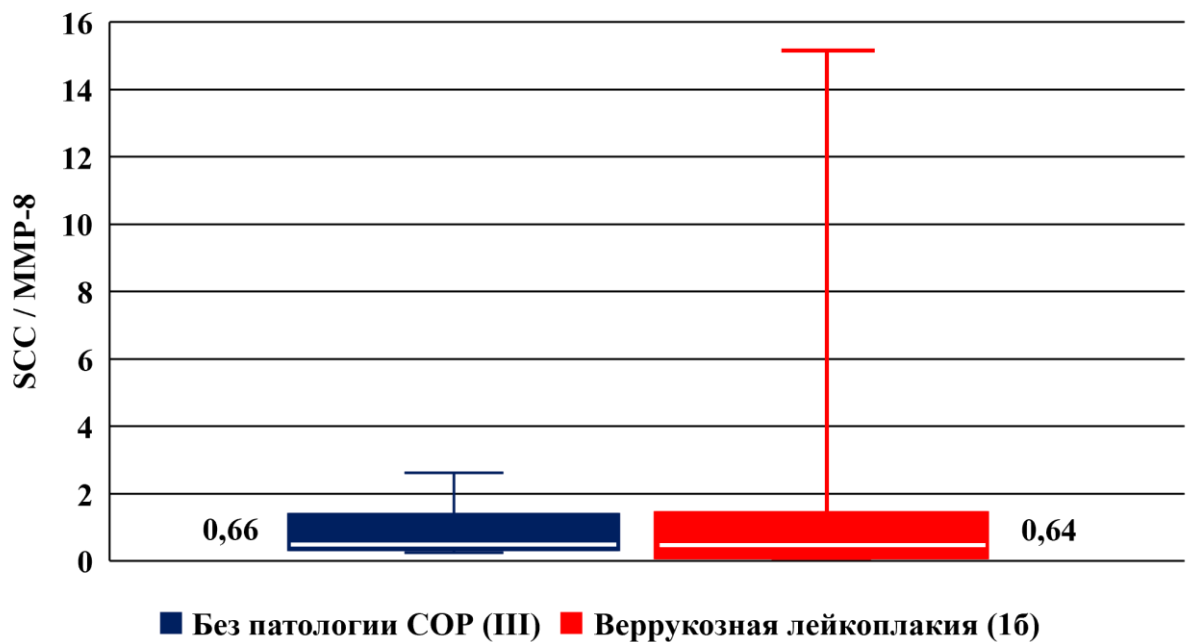


Рисунок 55. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Следующим этапом провели корреляционный анализ для выявления зависимостей исследуемых показателей.

Оценка наличия статистической тесноты связи оценивалась на основании рассчитанного в ходе проведения анализа количественно выраженного непараметрического рангового коэффициента Спирмена, который между SCC/MMP-8 составил 0,57 и между SCC/TIMP-1 – 0,21, можно сделать вывод о наличии прямой умеренной и слабой тесноты связи соответственно.

Таким образом, в ходе исследования установили, что между 1б и III группами значимое изменение концентрации изучаемых белков в смешанной слюне определено только у антигена плоскоклеточной карциномы – 628 мкг/мл и 232 мкг/мл соответственно ($p<0,05$). Кроме того, у 39,7%

обследованных уровень MMP-8 ($p < 0,05$) превышал значения верхнего предела контроля, между белками установлена прямая умеренная связь.

Полученные данные о взаимной связи MMP-8 и SCC стали основанием для сопоставления исходных показателей значений маркеров и клинических проявлений веррукозной ЛП на этапах динамического наблюдения.

В результате изучения биологических маркеров и их соотношений в смешанной слюне у пациентов с веррукозной формой ЛП установили, что прогностическую роль играли концентрации MMP-8 и SCC при одновременном увеличении.

3.18 Лечение пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

В первую очередь пациентам с веррукозной ЛП ликвидировали причины травмы СОР: устраняли острые края зубов, удаляли разрушенные не подлежащие лечению зубы и корни зубов, изготавливали временные несъемные ортопедические конструкции взамен несостоятельных. При травмировании СО элементами съемных протезов предлагали больным не использовать протезы до изготовления новых.

Выполняли профессиональную гигиену. Проводили беседу о необходимости отказа от курения сигарет.

На основании опроса, анамнеза и комплексных методов диагностики: клинического осмотра, изучения биологических маркеров смешанной слюны, УЗ-исследования планировали лечение и выполняли хирургическое лечение.

По результатам ультразвукового сканирования кератотической бляшки определяли размеры. Эходанные обеспечивали полное удаление патологического очага с учетом глубины поражения СО. Веррукозную форму ЛП иссекали двумя сходящимися разрезами с наложением 1–2 узловых швов (рис. 56, 57).

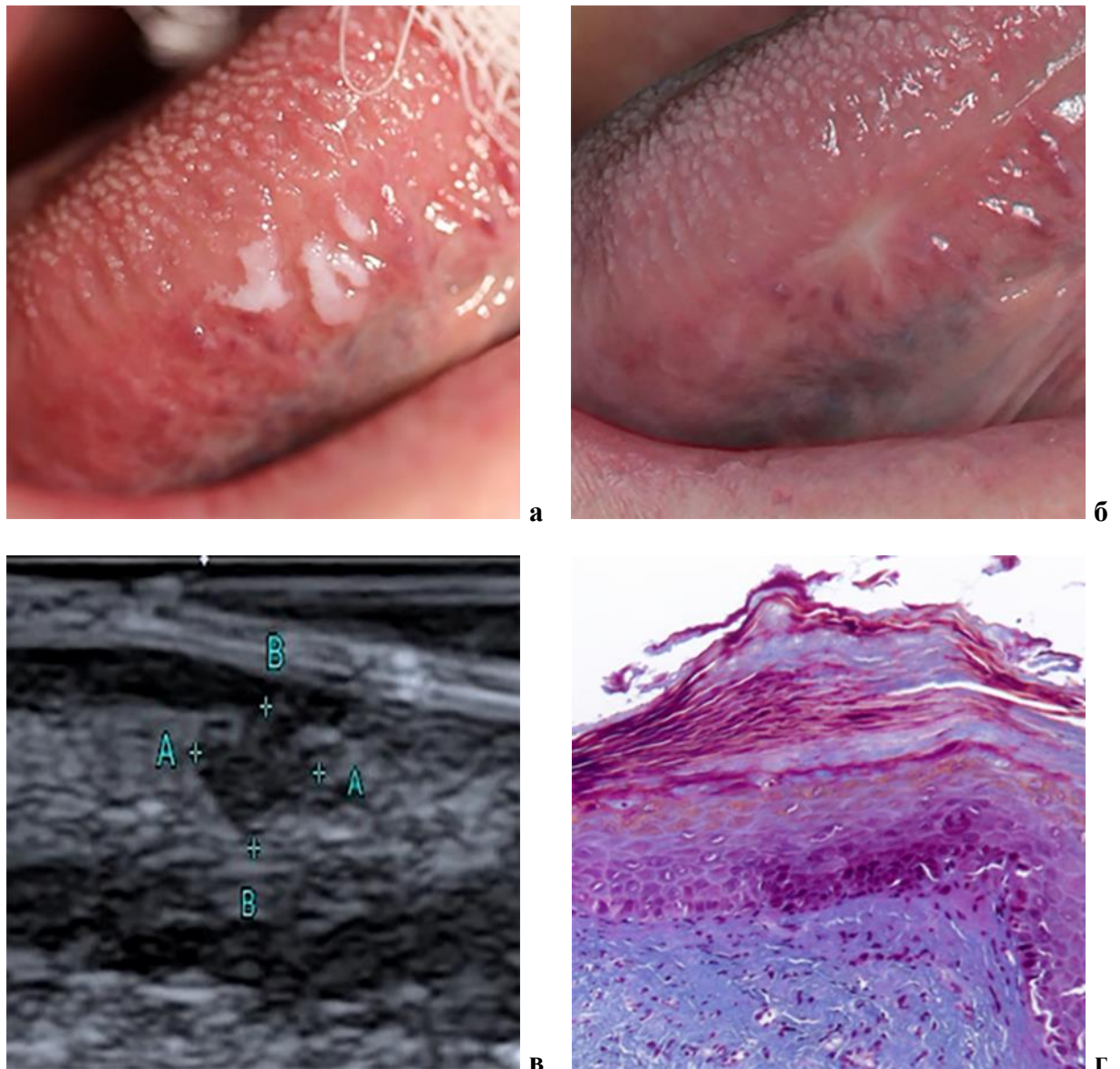


Рисунок 56. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Т., с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:

а) гиперкератотические бляшки белого цвета на боковой поверхности языка в области зубов 4.4, 4.5, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки, неправильной формы, мягкой консистенции, до лечения; б) рубец белесоватого цвета в зоне хирургического вмешательства мягкой консистенции, после лечения; в) В-режим зона пониженной эхогенности, с ровными, округлыми контурами; г) морфологическая картина – утолщение эпителиального слоя с отшнурованными акантотическими тяжами, явления гиперкератоза и акантоза

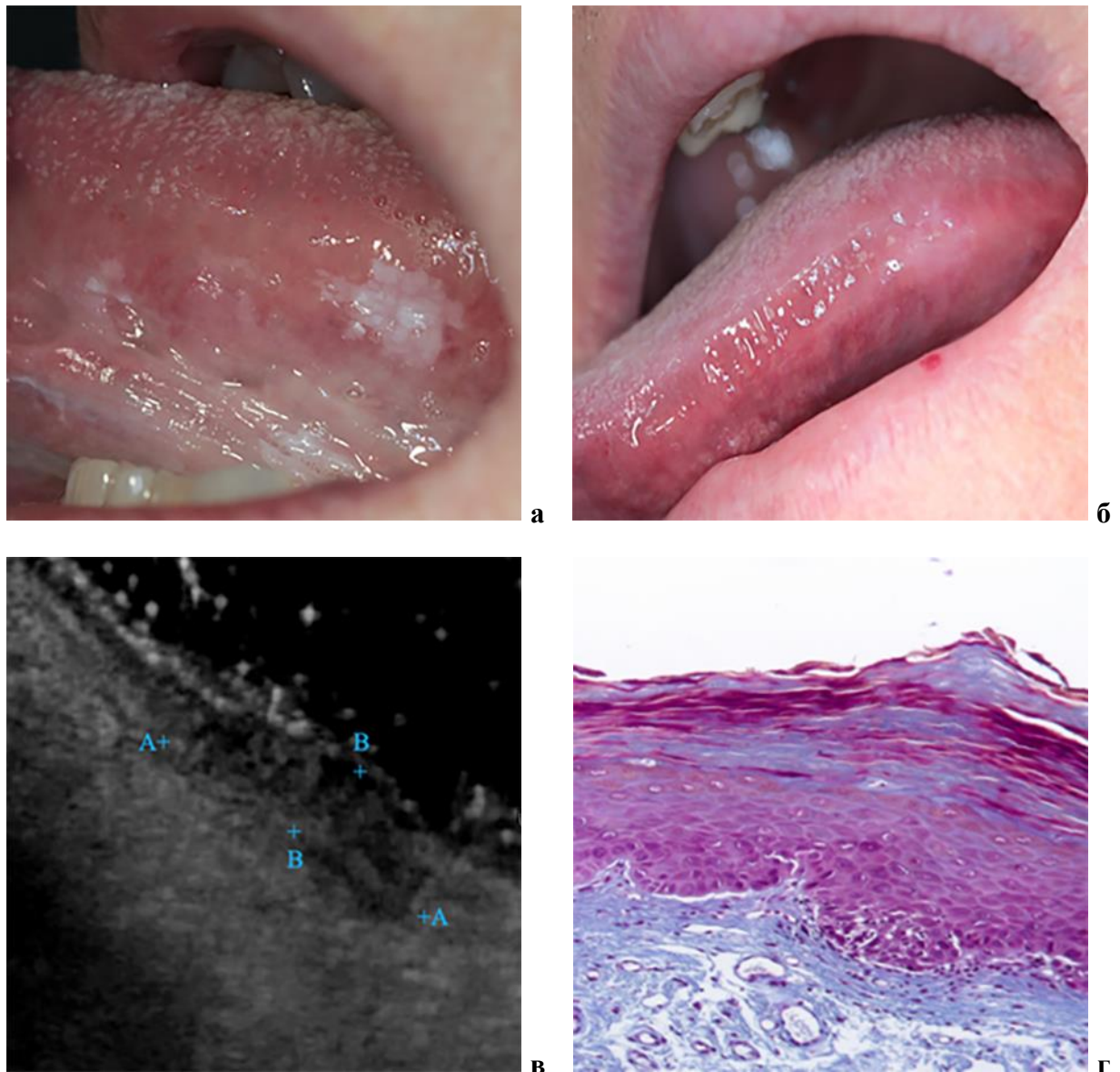


Рисунок 57. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента Г., с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта:
 а) гиперкератотическая бляшка белого цвета на боковой поверхности языка в области зубов 3.5—3.6, приподнятая над слизистой оболочкой, неправильной формы, с шероховатой поверхностью, мягкой консистенции, до лечения; б) участок белесоватого цвета в зоне хирургического вмешательства, после лечения; в) В-режим гипоэхогенный участок с ровными, округлыми границами; г) морфологическая картина – утолщение эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза, отшнурованные акантотические тяжи и отложения кератоглиалина в зерновом слое

Иссеченный участок СО направляли на гистологическое исследование. Заключение о состоянии патологического очага считали подтверждением

клинического диагноза и данных УЗ-исследования о характере гиперкератотического изменения.

Изучение морфологических препаратов патологических элементов СОР 1б группы выявило специфические признаки: выраженный гиперкератоз и акантоз, значительное количество отшнурованных акантотических тяжей эпителиального слоя. Дисплазия клеток отсутствовала (рис. 56г, 57г).

На этапе диагностики у 16,2% обследованных с веррукозной ЛП уровень SCC в слюне превышал 985 мкг/мл и MMP-8 был более 335 нг/мл ($p < 0,05$), через 180 дней после лечения у данных пациентов зарегистрировали рецидив заболевания и повторно иссекали морфологический элемент.

Устранение местной травмы и хирургическое лечение не привело к выздоровлению пациентов 1б группы, у которых концентрации SCC и MMP-8 выше контрольных цифр. Возможно, как в случае с плоской ЛП, значения SCC и MMP-8 указывают на роль общих факторов в развитии патологии и обосновывает расширенное обследование [5; 13; 38; 112; 131; 151].

3.19 Качество жизни пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

Результаты анкетирования пациентов с веррукозной лейкоплакией до лечения по адаптированному опроснику ОНП-14 показали: 42,6% опрошенных считали качество жизни удовлетворительным, 57,4% – неудовлетворительным. Пациенты старше 56 лет сообщили, что проблемы в полости рта влияют на восприятие жизни и снижают ее качество.

Наибольшие баллы были отмечены по вопросам, связанным с физическим здоровьем и проблемой в общении, 7,4% респондентов написали, что проблемы в полости рта мешают им в повседневной жизни. Средний балл КЖ до лечения составил $48,7 \pm 0,62$ и характеризовался как неудовлетворительный.

После полученной терапии 35,3% респондентов ответили, что они перестали переживать из-за проблем в полости рта и испытывать неудобство при разговоре ($p < 0,05$). Кроме того, 30,9% пациентов, которые при первичном

анкетировании были недовольны КЖ, рассказали, что после курса лечения чувствуют себя спокойнее и увереннее в сфере общения, физического здоровья и повседневной жизни (рис. 58).

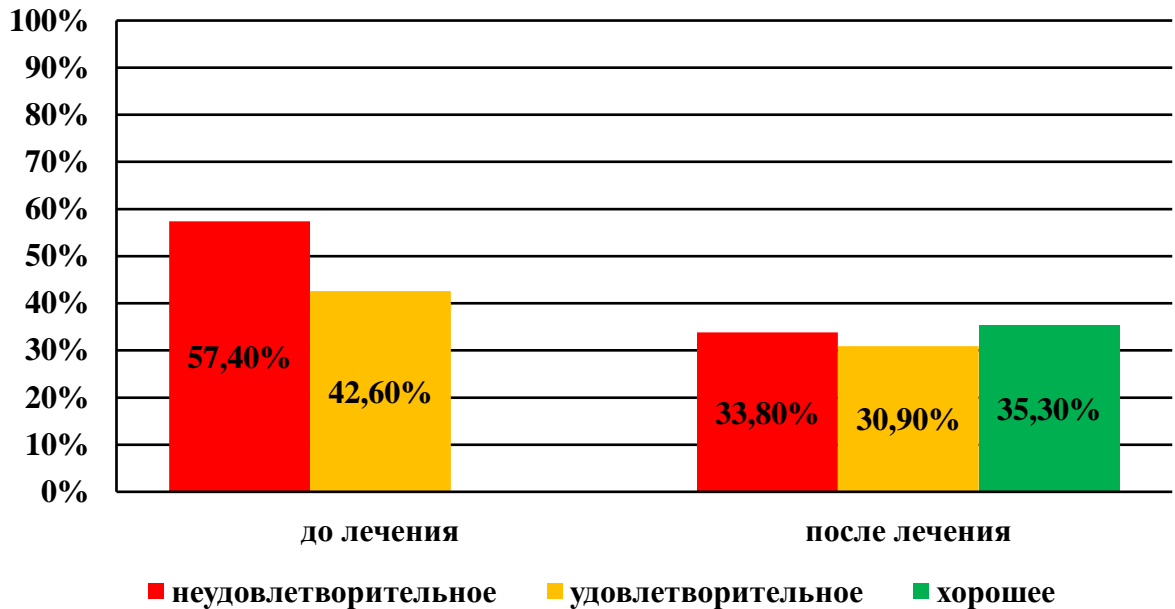


Рисунок 58. Динамика изменения показателей уровня качества жизни пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта до и после лечения

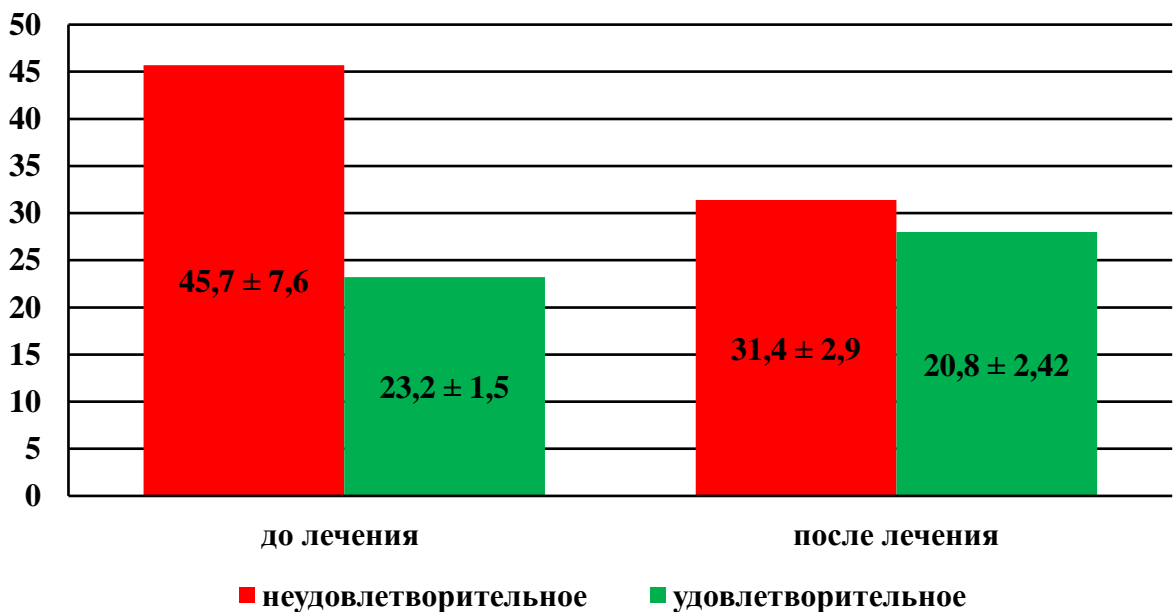


Рисунок 59. Средние значения показателей уровня качества жизни пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта до и после лечения ($p < 0,05$)

Среднее значение КЖ после лечения (рис. 59) составил $21,8 \pm 0,42$ балла. Результат КЖ изменился на 26,9 пункта, уменьшение среднего балла

произошло за счет отсутствия ответов с кодом «постоянно» и «часто» во всех сферах, которые имели максимальное значение при расшифровке результатов анкетирования.

Лечение предопухолевого заболевания СОР и санация полости рта улучшили КЖ пациентов.

3.20 Дипансерное наблюдение пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта (группа 1б)

Приглашали пациентов на осмотр через 30, 90, 180 дней после лечения, при опросе жалобы у них отсутствовали. Внешний осмотр не выявил особенностей: цвет кожного покрова и красной каймы губ физиологической окраски, без патологических элементов. Пальпация костей и мышц лицевого скелета безболезненная. Лимфатические узлы региональной области не пальпировались.

При осмотре полости рта СО бледно-розового цвета, патологических элементов не выявлено, недостаточно увлажненная, свободной слюны мало. У пациентов старше 65 лет СО матовая, слюна пенистая.

На спинке языка диагностировали незначительное количество белого налета, легко снимающегося при пальпации. Сосочки языка выражены умеренно, у 27,9% на боковых поверхностях отпечатки зубов.

Через 180 дней у 16,2% пациентов с уровнем биомаркеров MMP-8 и SCC более верхнего предела контроля (335 нг/мл и 985 мкг/мл) диагностировали появление гиперкератотических бляшек в зоне проведения операции или в рядом расположенной анатомической области. Патологические очаги имели размер в длину $2,5 \pm 1,42$ см, ширину – $1,7 \pm 0,74$ см, белесоватый цвет, неправильную форму, возвышались над поверхностью (рис. 60).

У больных 1б группы с выявленными рецидивами повторно удаляли патологический очаг ЛП.

Осматривали десну и оценивали пародонтологические индексы. Межзубные сосочки и свободная десна цианотичны. У пациентов до 45 лет через 180 дней при зондировании пародонтальных карманов кровоточивость снизилась в 2,1 раза и

составила SBI=25,9%; в возрасте 46–65 лет – в 1,8 раза, SBI=29,6%; старше 65 лет – в 1,8 раза, SBI=31,1%, соответственно ($p<0,05$) (рис. 61).

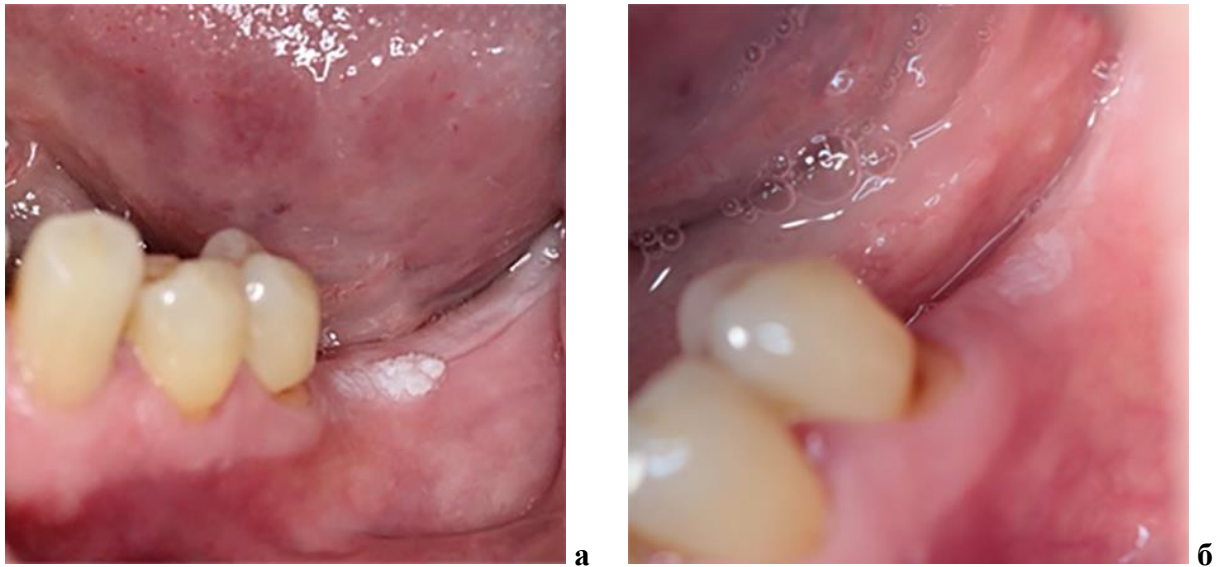


Рисунок 60. Фотографии полости рта пациента И., клиническая картина лейкоплакии веррукозной формы слизистой оболочки рта и концентрацией показателей MMP-8 — 623нг/мл, SCC — 1451мкг/мл в слюне до лечения:

а) гиперкератотическая бляшка белого цвета на десне альвеолярной части в области зуба 3.6, возвышающаяся над поверхностью слизистой оболочки, округлой формы, с неровными краями, бугристой поверхностью, эластической консистенции, до лечения; б) кератотическая бляшка белесоватого цвета на альвеолярной части в области зуба 3.6 овальной формы с бугристой поверхностью, мягкой консистенции через 180 дней после окончания лечения

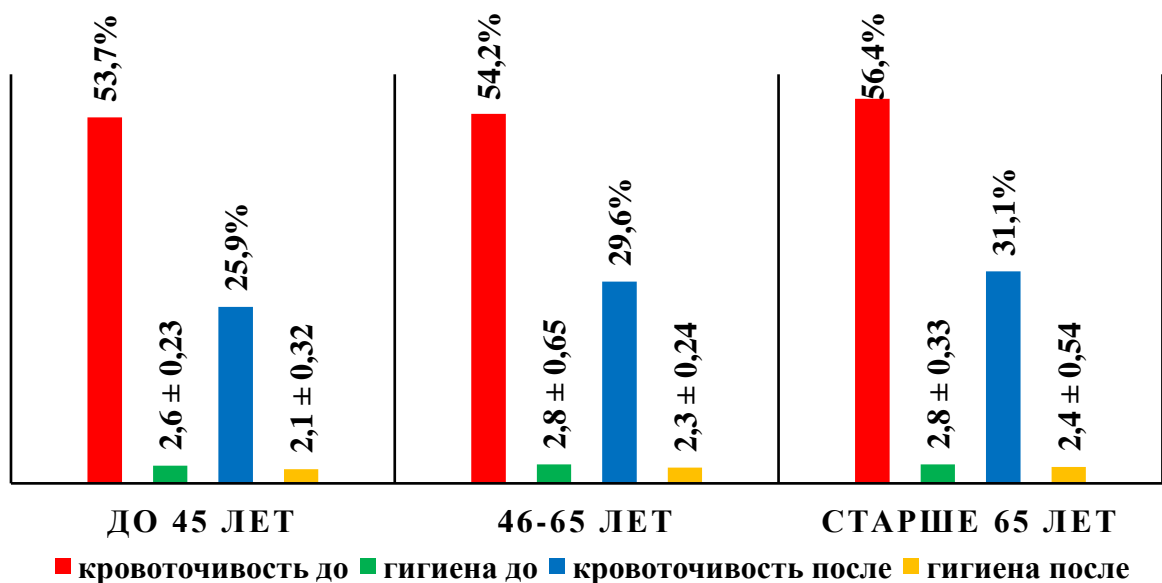


Рисунок 61. Пародонтологический статус пациентов с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, через 180 дней после лечения ($p<0,05$)

Индекс гигиены у пациентов 1б группы характеризовали как удовлетворительный: до 45 лет он составил $2,1 \pm 0,32$ и снизился в 1,2 раза; 46–65 лет – $2,3 \pm 0,24$, в 1,2 раза; старше 65 – $2,4 \pm 0,54$, в 1,1 раза. Статистически значимых различий в выполнении гигиенических навыков не выявили ($p > 0,05$).

В ходе осмотра через 365 дней установили отсутствие жалоб. Внешний осмотр без особенностей. Лимфатические узлы не пальпировались.

У пациентов до 65 лет слизистая оболочка рта увлажнена умеренно, старше 65 лет – не имела блеска, была тусклой, свободной слюны недостаточно.

Через год значимых изменений показателей пародонтологического статуса не зарегистрировали. Диагностический комплекс обследования пациентов с ЛП веррукозной формы позволил изучить состояние СО в зоне морфологического элемента, размеры, особенности микрокровотока, установить рецидив заболевания, разработать маршрутизации и план лечения.

Клинический случай

Пациентка Р., 1954 г.р., обратилась с жалобой на шероховатое пятно на языке. Со слов пациентки, изменения на языке появилось около 1,5 месяца назад после лечения зуба 36 по поводу кариеса, после пломбирования были ощущения наличия острого края зуба. Кроме того, пациентка отмечает, что любит пить очень горячий чай.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски, поднижнечелюстные лимфатические узлы пальпируются 0,5 на 0,5 см, округлой формы, подвижные.

В полости рта: на боковой поверхности языка слева в проекции зуба 36 гиперкератотическая бляшка белесоватого цвета, звездчатой формы, размером 0,62 на 0,71 см, выступающая над поверхностью, при пальпации шероховатая, мягкой консистенции (рис. 62).



Рисунок 62. Фотографии полости рта пациентки Р. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта. Гиперкератотическая бляшка белесоватого цвета на боковой поверхности языка в проекции зуба 3.6 звездчатой формы (0,62 на 0,71 см), возвышающаяся над поверхностью, шероховатая, мягкой консистенции

По данным стандартной АФ-стоматоскопии и усовершенствованной с окрашиванием не получили информации о состоянии патологического очага.

По результатам клинического осмотра поставили предварительный диагноз: МКБ – К 13.2 Веррукозная лейкоплакия. С целью дифференциальной диагностики и определения размеров морфологического элемента, в том числе глубины изменений СО, в день обращения провели трансоральное ультразвуковое исследование датчиком с частотой 22 МГц в двух режимах.

На УЗИ-изображениях эхограммы боковой поверхности языка слева в В-режиме выявили гипоэхогенный однородный очаг с границами округлой формы, размером 0,63 на 0,74 см, толщиной 0,43 см.

В режиме доплеровского картирования на эхограмме боковой поверхности языка слева вокруг гипоэхогенного очага СО языка выраженный микротоков, внутри отсутствует (рис. 63).

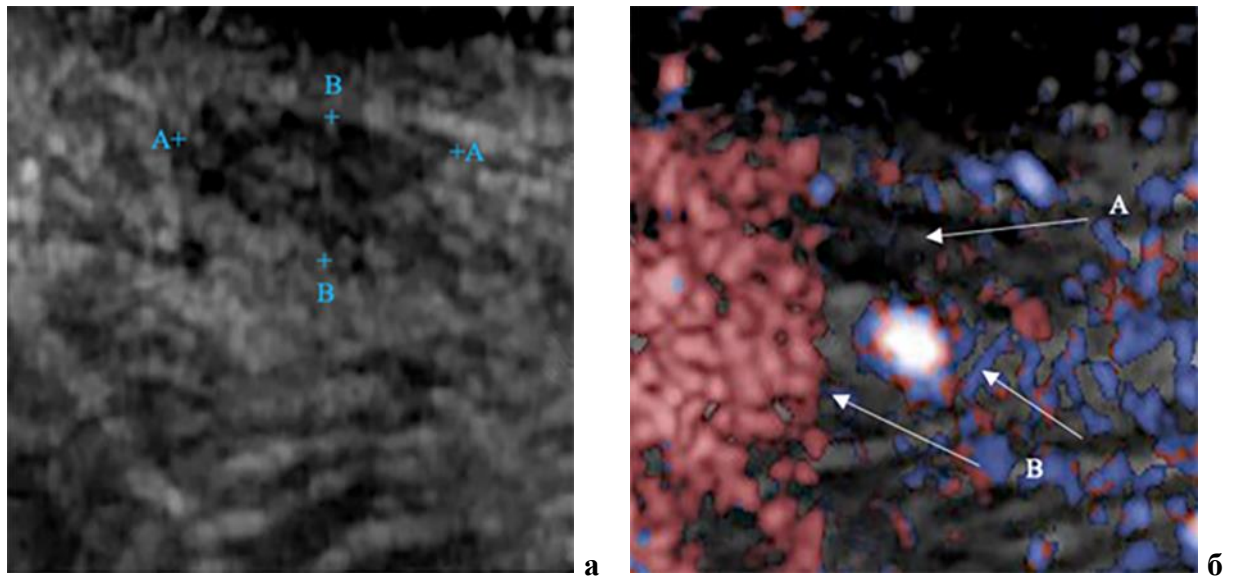


Рисунок 63. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка пациентки Р. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта: а) В-режим в проекции гиперкератотической бляшки гипоехогенный участок с границами округлой формы; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная зона (А) с признаками восстановления микрокровотока по ее границам (В)

По итогам клинического обследования и УЗИ-диагностики поставили окончательный диагноз МКБ – К 13.2 Веррукозная лейкоплакия.

В этот визит пациентке Р. провели пришлифовывание острого края зуба 36. Для определения биологических маркеров в ротовой жидкости пациентке выдали пробирку для сбора слюны утром натощак.

Концентрация ММР-8 составила 545 нг/мл, TIMP-1 – 763 нг/мл. Данные уровни белков характеризуют дисбаланс между ММР-8 и TIMP-1, выраженный в незначительной разнице. ММР-8 выше цифры верхней границы контроля (335 нг/мл). Значение SCC – 1567 мкг/мл находилось выше верхнего значения контроля (985 мкг/мл), полученные результаты указывали на возможный рецидив заболевания через 90 дней.

Через 3 дня от момента обращения морфологический элемент иссекли с забором материала для гистологического исследования, данные которого подтвердили диагноз (рис. 64).

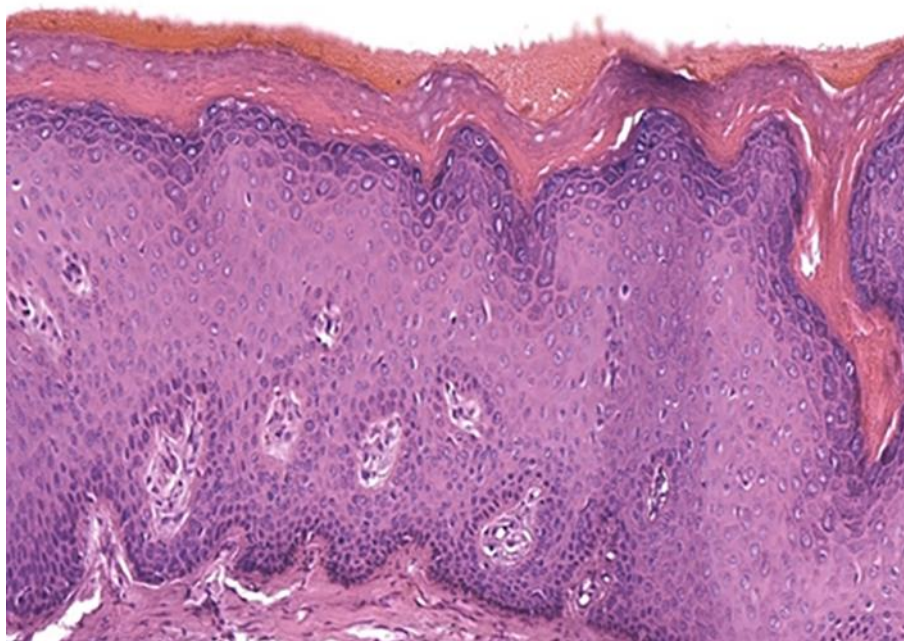


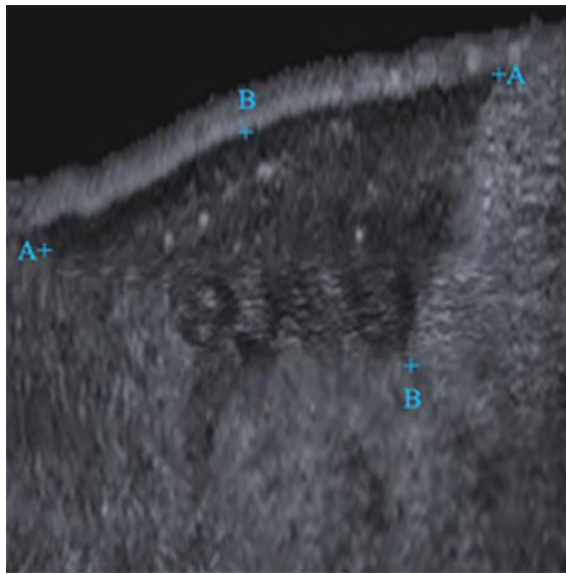
Рисунок 64. Морфологическая картина гистологического образца (окраска гематоксилин-эозин), взятого у пациентки Р. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта. Фрагмент слизистой оболочки языка с утолщением эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза с отшнурованными акантотическими тяжами

В связи с высоким значением белка SCC пациентку предупредили о необходимости прийти на прием через 90 дней после лечения. Пациентка пришла на осмотр через 5 месяцев с жалобами на появление язвы под языком, боль при приеме пищи (рис. 65). Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожные покровы бледные, поднижнечелюстной лимфатический узел слева пальпируется 1,0 на 0,5 см, округлой формы, подвижный. В полости рта: язва продольной формы в подъязычной области слева от уздечки языка, размером 1,3 на 0,6 см, с приподнятыми краями и разрастаниями на дне, эластической консистенции (рис. 65а). Для дифференциальной диагностики провели трансоральное ультразвуковое исследование датчиком с частотой 22 МГц. На УЗИ-изображениях в В-режиме визуализировали гипоэхогенный очаг с гиперэхогенными включениями, неровными, рваными контурами, УЗИ-картина, характерная для ЗНО (рис. 65б). Описание гистологического исследования указало на нарушение гистоархетиктоники эпителия, гиперхромные ядра, единичные митозы, наличие «роговых жемчужин» в собственной пластинке СО (рис. 65в).

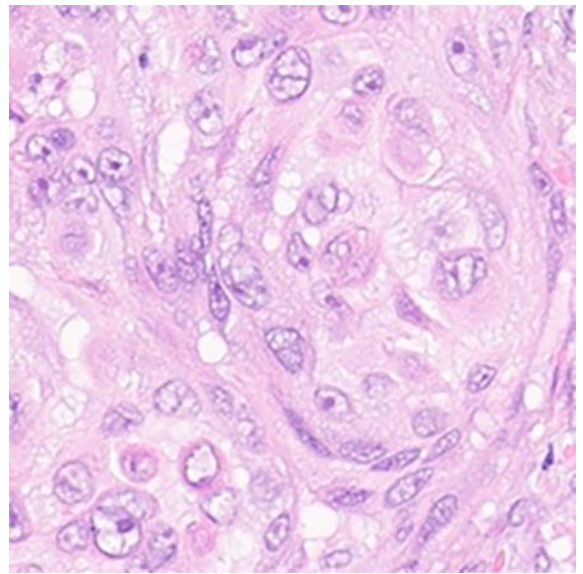
Пациентка направлена для лечения к врачу-онкологу.



а



б



в

Рисунок 65. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациентки Р. с лейкоплакией веррукозной формы слизистой оболочки рта

с признаками озлокачествления:

а) язва овальной формы в подъязычной области слева от уздечки языка, размером 1,3 на 0,6 см, с приподнятыми краями и разрастаниями на дне, эластической консистенции; б) В-режим в проекции язвы гипоэхогенная зона с гиперэхогенными включениями, рваными границами; в) морфологическая картина – нарушение гистоархетиктоники эпителия, гиперхромные ядра, единичные митозы, наличие «роговых жемчужин» в собственной пластинке слизистой оболочки

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ СОСТОЯНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ЯЗВЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ (II ГРУППА)

В II группу вошел 151 обследуемый с вторичными морфологическими элементами, характеризующимися нарушением целостности СО: эрозия, язва. В развитии язвенных поражений СО ведущая роль принадлежала местной травме СО, а в случае с эрозивно-язвенной формой ПЛ травмирование происходило на фоне воспаленной СО и усугубляло течение ПЛ.

Возникновение патологии СОР в II группе установили в возрасте 45 лет, в период 46–65 лет определили наибольшее количество случаев заболевания 54,5%. Группу 2а составили 48 пациентов с предварительным диагнозом по МКБ – L89 «Декубитальная» (хроническая) язва. В группу 2б вошли 103 женщины с диагнозом по МКБ – L43 Лишай красный плоский с клиническими проявлениями в виде папул, эрозий, язв различного количества и размера на воспаленной СО. Гендерный анализ патологических изменений СО показал: заболеваемость у женщин составила 72,8%, у мужчин – 27,2% (рис. 66).

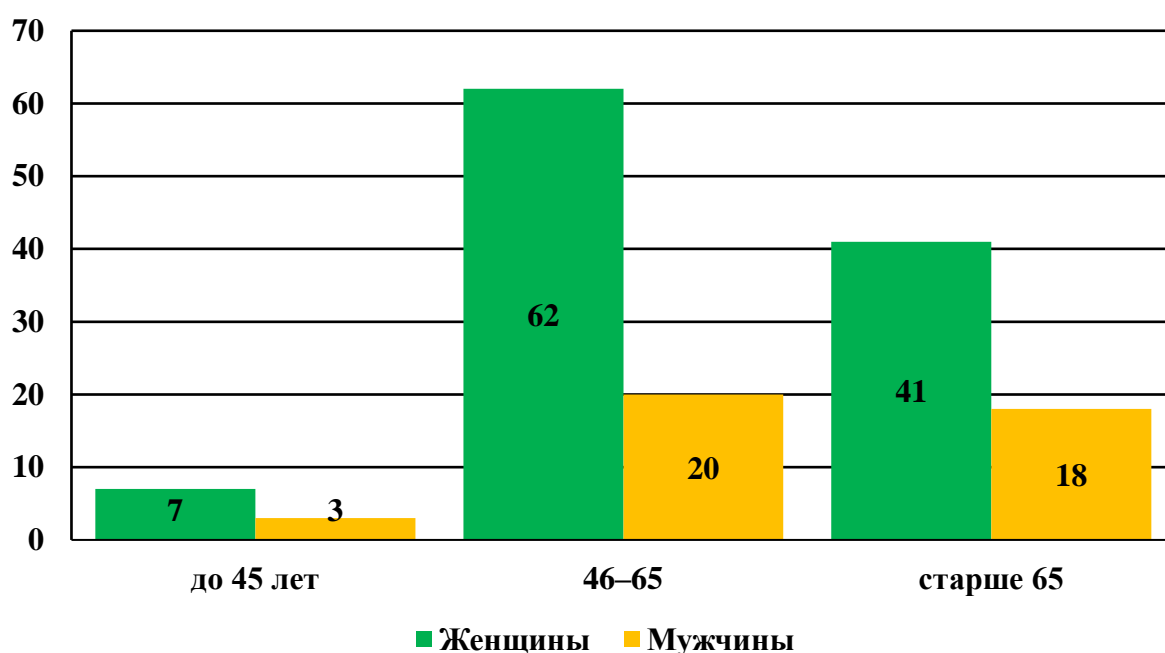


Рисунок 66. Ранжирование пациентов II группы по полу и возрасту

4.1 Анкетирование пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

Результаты анкетирования 2а группы показали, что все пациенты жаловались в первую очередь на наличие незаживающей язвы СО и боль при приеме пищи; 87,5% – переживали за возможное заболевание «раком».

Появление язвы около 3 недель назад заметили 29,2%, 1 месяца – 58,3%, 1,5 месяца – 12,5%, в качестве причины указывали травму (прикусывание или острый край зуба, пломбы).

Впервые пришли на прием с подобными жалобами 64,6% пациентов, до этого самостоятельно в качестве лечения применяли растворы хлоргексидина, масла шиповника, витамина А, эффекта от лечения не наблюдали.

На консультацию из других стоматологических учреждений и отделений по поводу поражений СО направлены 35,4% пациентов.

Вредную привычку имели 41,6% обследованных, которые курили более 10 лет в среднем 1–1,5 пачки сигарет в день.

В анкетах здоровья 52,2% пациентов 46–65 лет указали только заболевания ССС системы.

Анкетлируемые в возрасте старше 65 лет сообщили о наличии нескольких патологий организма: ССС – 66,7%, ЖКТ – 72,9%, щитовидной железы – 27,1%, хронического бронхита – 33,4%.

Все пациенты находились под наблюдением врачей в состоянии ремиссии и принимали назначенные лекарственные препараты.

4.2 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

По итогам внешнего осмотра пациентов с хронической язвой СОР особенности не выявлены. Кожный покров физиологической окраски, красная кайма губ бледно-розового цвета, у 25% обследованных старше 65 лет ККГ с цианотичным оттенком, патологические элементы отсутствовали. Пальпация костных структур лицевого скелета безболезненная.

Снижение высоты нижнего отдела лица диагностировали у 35,4% пациентов. При обследовании мимических и жевательных мышц зарегистрировали одностороннее повышение тонуса жевательной мышцы, девиацию при открывании рта в 64,5% наблюдений. Поднижнечелюстные лимфатические узлы у 52,1% пациентов были безболезненные, подвижные. У 31,2% пальпировали одностороннее (на стороне язвы) увеличение поднижнечелюстного лимфатического узла до 1,0 см с сохранением подвижности.

При осмотре преддверия и свода рта в 87,5% случаев определили «нормальную» глубину, размер отделов, точку прикрепления уздечек. У остальных пациентов (12,5%) свободная десна превышала прикрепленную, преддверие и свод рта, характеризовали как «мелкое», уздечки губ имели прикрепление в основании межзубного сосочка, расположенного между центральными резцами верхней и нижней челюстей, совокупность перечисленных критериев требовала хирургической коррекции: френуло- и вестибулопластики.

В возрасте старше 65 лет у 45,8% обследованных СО щек, мягкого и твердого неба имела тусклый цвет, матовую поверхность, свободная слюна отсутствовала.

На дорсальной поверхности языка выявили незначительное количество белого налета, снимающегося при поскабливании, на боковых - отпечатки зубов у 35,4% пациентов, грибковидные сосочки на кончике языка гиперемированы у 18,7%. У 25% больных на вентральной части язычные вены расширенные, извитые.

Сужение устьев протоков околоушной и подчелюстной желез диагностировали у больных старше 65 лет, однако при массировании околоушной железы получали каплю прозрачного секрета на поверхность стоматологического зеркала.

Определяли локализацию морфологического элемента (язвы) на: боковой поверхности языка – 58,3%, из них в средней трети – 53,6%, в передней – 28,6%, в дистальном отделе, ближе к корню – 17,8%; подъязычной области –

14,6%; альвеолярном отростке (части) – 12,5%; небе – 10,4%; в дистальных отделах щек – 4,2%.

Проявления язвенного поражения СО соответствовали длительному хроническому процессу более 1 месяца. В различных отделах СОР визуализировали язву неправильной формы размерами: длиной – $1,9 \pm 0,87$ см, шириной – $1,2 \pm 0,54$ см, с подрывными, неровными краями, безболезненную при пальпации у 58,3% и слабо-болезненную – 41,7%, покрытую фибринозным налетом (рис. 67).



Рисунок 67. Фотографии полости рта. Клинические проявления хронической язвы: а) пациент А.: язва на боковой поверхности языка в проекции зубов 4.5, 4.6, округлой формы, с ровными краями, покрытая фибринозным налетом, слабо-болезненная, инфильтрация краев не выражена, мягкоэластической консистенции; б) пациент Е.: язва на боковой

поверхности языка в проекции зубов 3.5, 3.6, с подрывными краями, явлениями ороговения по границам элемента, болезненная, мягкоэластической консистенции; в) пациент К.: язва на боковой поверхности языка слева в задней трети, неправильной формы, с неровными подрывными краями и бугристым дном, болезненная, плотноэластической консистенции; г) пациент С.: язва в подъязычной области справа неправильной формы, частично покрытая фибринозным налетом с явлениями воспаления в области устьев подъязычной слюнной железы, болезненная, плотной консистенции

Осмотр зубов показал стираемость режущего края и жевательной поверхности 1 степени у 81,2% пациентов, 2 степени – 18,7%. Прикус физиологический.

В возрасте до 45 лет определили значение КПУ= $13,2 \pm 0,34$; в 46–65 лет – $14,8 \pm 0,76$, что по критериям ВОЗ соответствовало высокой интенсивности кариозного процесса; старше 65 – $22,3 \pm 0,12$ описывали как очень высокую интенсивность, статистически значимые отличия обнаружили между значениями КПУ пациентов до 45, 46–65 и старше 65 лет, ($p < 0,05$) (рис. 68).

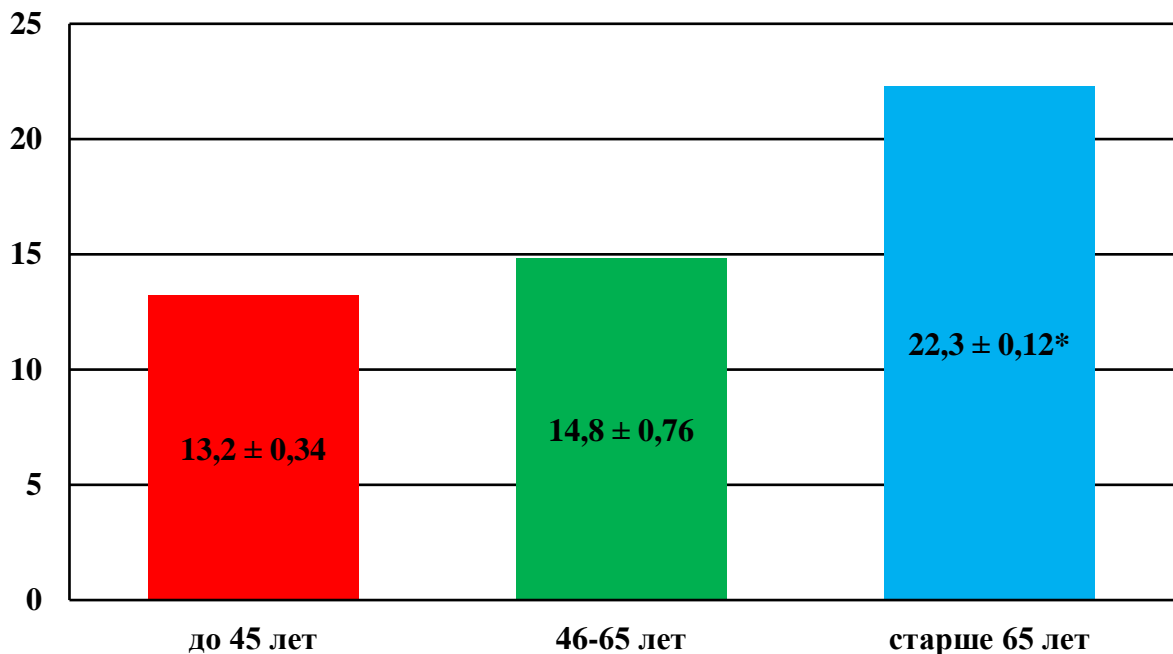


Рисунок 68. Значения индекса КПУ у пациентов, ранжированных по возрасту, с хронической язвой слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Расшифровка индекса КПУ показала: у пациентов до 45 лет код «К» выявили в 12,7%, «П» – 50,8%, «У» – 36,5%; в возрасте 46–65 лет: «К» – 9,6%,

«П» – 43,9%, «У» – 46,5%; старше 65 лет: «К» – 7,4%, «П» – 19,4%, «У» – 73,2%.

С возрастом интенсивность кариеса возрастала за счет увеличения количества удаленных зубов, при этом кариес и число пломбированных зубов уменьшались.

При визуальном осмотре десны: межзубные сосочки, свободная часть с явлениями цианоза, отечны, увеличены в размере. У пациентов до 45 лет при зондировании пародонтальных карманов установили нарушение зубодесневого соединения, глубина составила $4,1 \pm 0,32$ мм, рецессия десневого края – $1,5 \pm 0,53$ мм, потеря пародонтального прикрепления – $5,6 \pm 0,85$ мм, индекс кровоточивости – 53,4%, индекс гигиены – $2,3 \pm 0,14$. Диагностировали хронический генерализованный пародонтит средней степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

В возрасте 46–65 лет регистрировали увеличение глубины пародонтальных карманов до $5,7 \pm 0,21$ мм, рецессии – $1,9 \pm 0,72$ мм, потерю пародонтального прикрепления – $7,6 \pm 0,93$ мм, кровоточивость при зондировании – 58,2%, подвижность зубов – 1–2 степени, индекс гигиены – $2,6 \pm 0,57$. Воспалительный процесс в тканях пародонта характеризовали как хронический генерализованный среднетяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит.

У обследуемых старше 65 лет выявили пародонтальные карманы $5,9 \pm 0,34$ мм, рецессию десны $2,4 \pm 0,46$ мм, пародонтальное прикрепление нарушено – $8,3 \pm 0,8$ мм, при зондировании фуркаций моляров определили фуркационные дефекты 1 класса по Линду, кровоточивость пародонтальных карманов – 59,3%, подвижность зубов 2 степени, индекс гигиены – $2,7 \pm 0,25$. Достоверная разница значений установлена при сравнении глубины пародонтальных карманов и потери пародонтального прикрепления у пациентов до 45 и старше 65 лет ($p < 0,05$). Данные обследования соответствовали клинической картине хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 69).

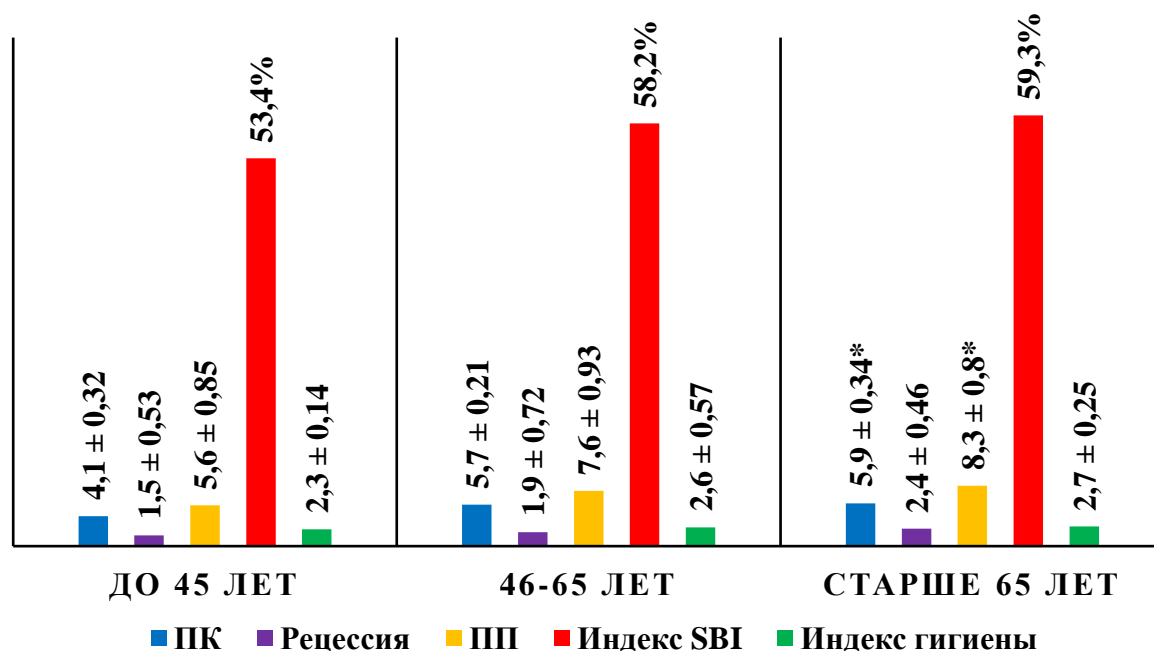


Рисунок 69. Пародонтологический статус пациентов, ранжированных по возрасту, с хронической язвой слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Установлен плохой уровень гигиены у пациентов 2а группы всех возрастов. Тяжесть воспалительно-деструктивных процессов в пародонте возрастала у пациентов старшей возрастной группы: размер пародонтальных карманов в 1,4 раза, рецессия десневого края в 1,6 раза, потеря пародонтального прикрепления в 1,4 раза больше, чем у пациентов до 45 лет.

У 45,8 % пациентов 2а группы выявили несостоятельные съемные ортопедические конструкции и у 29,1% – несъемные.

Причиной развития язвенного поражения СОР у всех обследованных была длительная хроническая травма в возрасте до 65 лет: 72,9% – острым краем зуба, 18,7% – дистопированным зубом, 10,4% – ортопедической конструкцией; старше 65 лет – 62,5% ортопедической конструкцией, 22,9% – острым краем зуба, 14,6% – разрушенным зубом.

4.3 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

Результаты КЛКТ позволили уточнить состояние периапикальных тканей зубов и костной ткани верхней и нижней челюстей.

Установили, что у пациентов до 45 лет кариозный процесс подтвержден в 12,7%, зубы восстановлены пломбами – 50,8%, из них выявлены с запломбированными корневыми каналами 39,5%, деструкция костной ткани в области корней зубов определена у 15,3%. Замещение дефектов зубных рядов выполнено мостовидными конструкциями в 80,4%. Несостоятельные ортопедические конструкции установлены в 7,1%.

В возрасте 46–65 лет количество зубов с кариесом составило 9,6%, пломбами восстановлены 43,9%, из них эндодонтически леченные 32,8%. Деструкция костной ткани в области корней зубов диагностирована у 13,2%. Отсутствующие зубы замещены мостовидными конструкциями в 61,5%, несостоятельные искусственные коронки выявлены в 12,3% случаев.

В возрастной группе старше 65 лет определили с кариесом под пломбами на боковых поверхностях зубов – 5,1%, кариесом корня – 2,3%, пломбами – 19,4%, из них запломбированные корневые каналы имели 10,3%, деструкция костной ткани в области корней зубов выявлена у 5,2%. Дефекты зубных рядов восстановлены мостовидными конструкциями в 36,7%, несостоятельность конструкций установлена в 9,7%.

Хронический генерализованный пародонтит подтвержден рентгенографическими данными: разрушением замыкающей компактной пластинки костной ткани челюстей, снижением высоты межзубных альвеолярных перегородок до 1/2 длины корня зуба у 58,3% обследованных, от 1/2 до 2/3 – 41,6%. (рис. 70).

По данным КЛКТ выявлены хронические очаги инфекции и местные факторы, травмирующие СО и поддерживающие воспаление. Дифференциальные рентгенологические признаки, характерные для пациентов с хронической язвой СОР, не выявлены.

Замыкающая компактная пластинка челюстей разрушена. Деструкция межальвеолярных перегородок зубов верхней челюсти на уровне 1/2 длины корня 12–21, 23, на 2/3 – 17; на нижней челюсти в области зубов 37, 36 – 2/3, 35–47 – 1/2 на нижней челюсти. Отсутствуют зубы: 17–13, 24–27, 45. В области

отсутствующего зуба 22 установлен имплант с искусственной коронкой. Зубы 11, 21, 36, 35 запломбированы, зубы 18, 13, 23 восстановлены искусственными коронками. Зубы 18, 13, 24, 35 – в корневых каналах визуализируется рентгеноконтрастный пломбировочный материал. Зубы 37, 36, 47 имеют кариозные полости.



Рисунок 70. Скриншот конусно-лучевой компьютерной томографии в режиме панорамного реформата пациента М.

4.4 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 2а)

Морфологический элемент СОР визуализировали в лучах прибора АФС. В клинических примерах представлены истинно положительные и ложно отрицательные результаты стоматоскопии без применения фильтра (рис. 71).

Аутофлуоресценция язвенных поражений СОР показала: ложно положительный результат выявлен у 29,1%, ложно отрицательный ответ – 33,4%, истинно отрицательный – 22,9%, истинно положительный – 14,6%.

По формуле определили чувствительность диагностической методики АФС – 30,5%, специфичность – 44,1%.



Рисунок 71. Фотографии полости рта. Клиническая картина пациентов с хроническим язвенным процессом и проведение стоматоскопии по стандартной методике:

а) пациент И.: язва на слизистой оболочке в переднем отделе подъязычной области в проекции зубов 3.3, 3.4, неправильной формы, с ровными границами, покрытая фибринозным налетом, болезненная, инфильтрация краев слабая, мягкоэластическая консистенция; б) темное свечение морфологического элемента при стоматоскопии; в) пациент З.: язва на гиперемированной, отечной слизистой оболочке средней части твердого неба продольной формы, слабоболезненная, мягкой консистенция; г) красно-бордовая флуоресценция морфологического элемента при стоматоскопии; д) пациент Б.: язва на боковой поверхности языка справа в задней трети с приподнятыми краями, дно с разрастаниями, частично покрытое фибринозным налетом, плотной консистенции; е) темное свечение морфологического элемента при стоматоскопии

При проведении стандартной методики АФС в 64,5% тест обладал достоверной информацией относительно дифференциальной диагностики хронической язвы СОР: в 33,4% не выявили начало развития рака СО, в 29,1% произошло ложное подозрение на новообразование.

4.5 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 2а)

Окрашивание элемента СОР с последующей стоматоскопией меняло интенсивность флюоресценции патологического очага, давало точное топографирование места забора биологического материала и обеспечивало надежность гистологического исследования. Клинические примеры демонстрируют истинно положительный, истинно отрицательный результаты усовершенствованной стоматоскопии (рис. 72, 73, 74, 75).

Дополнительный метод диагностики хронической язвы по методике АФС с окрашиванием подтверждал малигнизацию язвы СО и помогал визуализировать границы язвенного поражения и интактной ткани для выполнения биопсии. Маркирование участка взятия материала на исследование обеспечивало надежный результат гистологического исследования в 100% случаев.

Усовершенствованная стоматоскопия выявила истинно отрицательный результат в 54,2% случаев, что в 2,4 раза чаще в сравнении со стандартной методикой. Истинно положительный ответ установили в 45,8%, что

превышало в 3,1 раза вероятность определения дисплазии методикой АФС без окрашивания.

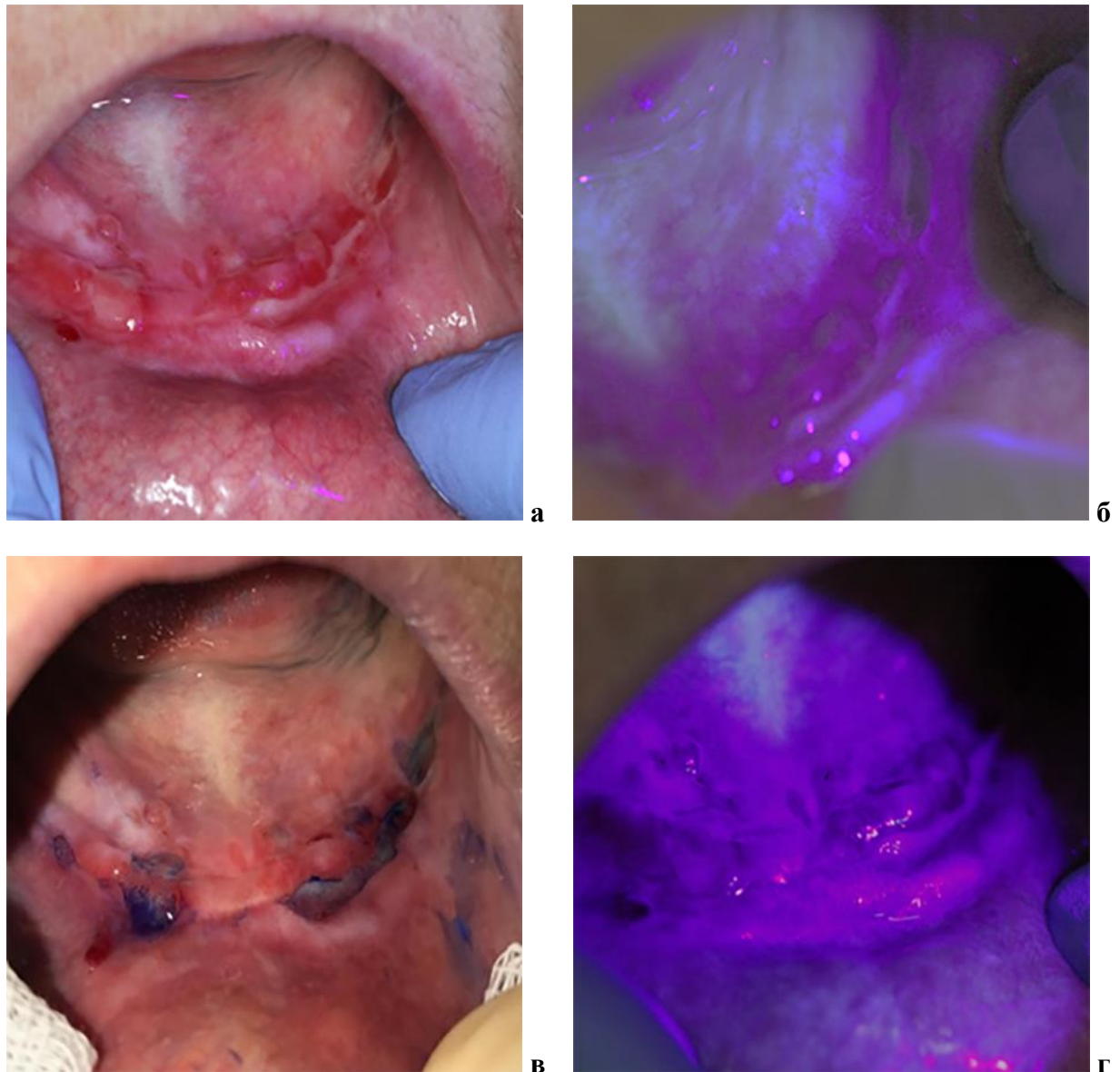


Рисунок 72. Фотографии полости рта пациента А., клиническая картина хронического язвенного процесса на слизистой оболочке альвеолярной части нижней челюсти в области отсутствующих зубов 3.5—4.3 и применение стоматоскопии по усовершенствованной методике:

- а) протяженная язва на гиперемированной слизистой оболочке альвеолярной части нижней челюсти в области зубов 3.5—4.3 продольной формы, болезненная, мягкой консистенции; б) участки темного свечения морфологического элемента при стоматоскопии; в) окрашивание элемента 1%-м раствором толуидинового синего; г) темно-красное свечение язвы при повторной стоматоскопии

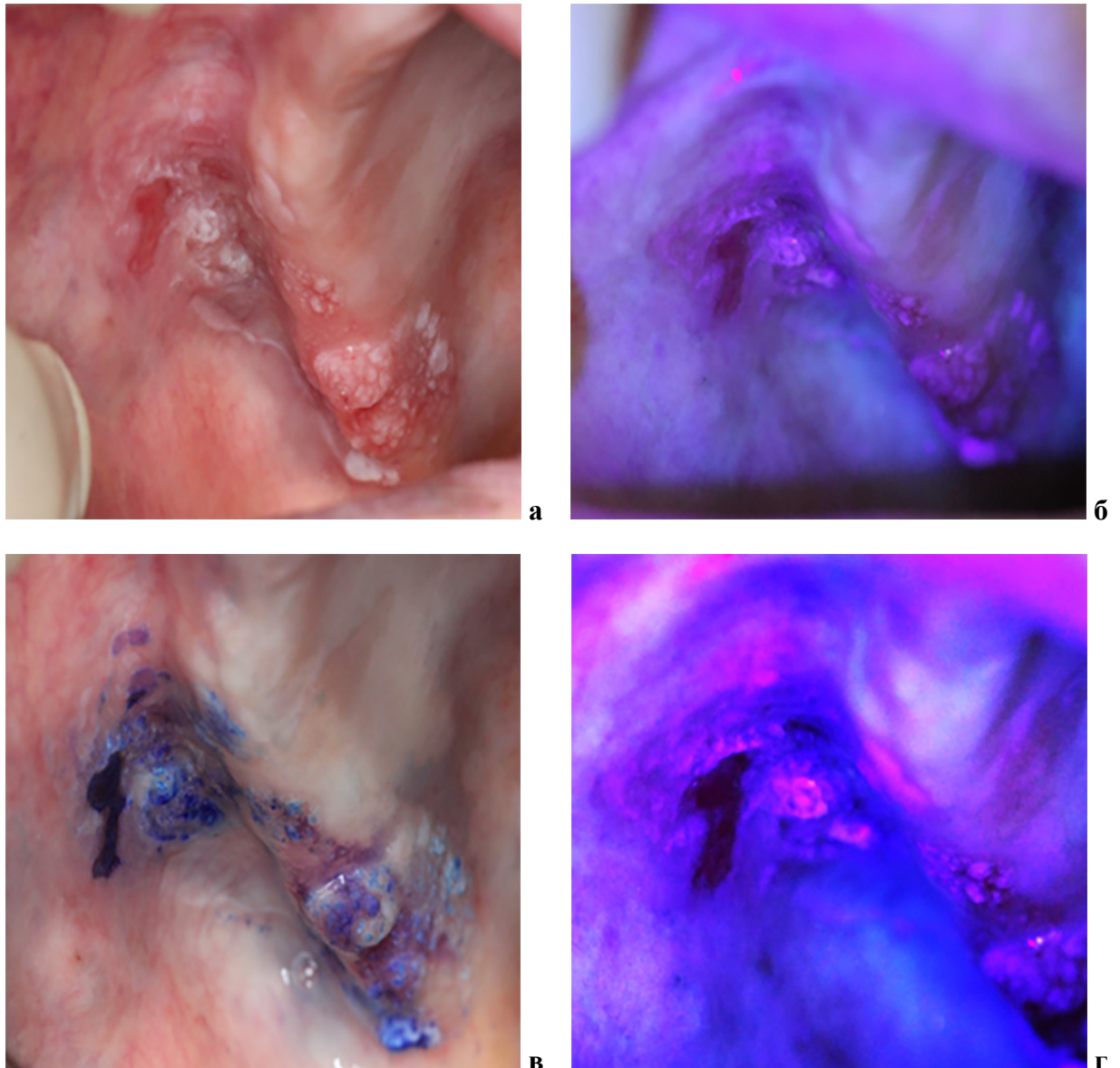


Рисунок 73. Фотографии полости рта пациента X., клиническая картина хронического язвенного процесса на слизистой оболочке щеки в области зубов 1.4, 1.5 и применение стоматоскопии по усовершенствованной методике:

а) язва продольной формы на неизменной в цвете слизистой оболочке щеки с гиперемированной поверхностью, болезненная, мягкой консистенции, участки гиперкератоза по переходной складке и на альвеолярном отростке в области зубов 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, выступающие над поверхностью, округлой формы; б) красное свечение язвы при стоматоскопии; в) окрашивание 1%-м раствором толуидинового синего; г) темное свечение при повторной стоматоскопии

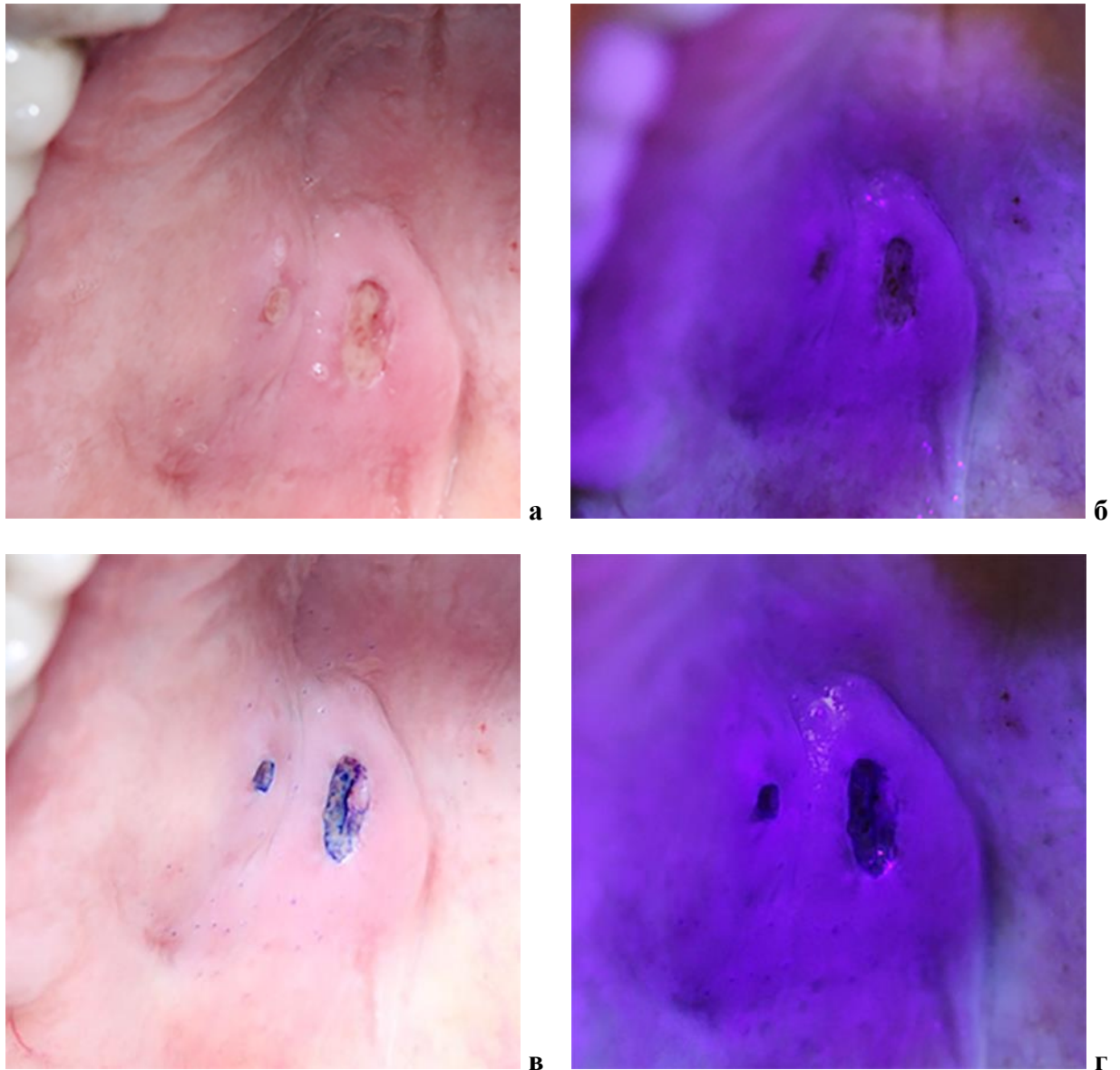


Рисунок 74. Фотографии полости рта пациента З., клиническая картина хронического язвенного процесса на слизистой оболочке в средней части твердого неба и применение стоматоскопии по усовершенствованной методике:

- а) продольная язва на гиперемированной, отечной слизистой оболочке средней части твердого неба, слабоблезненная, мягкой консистенции; б) красно-бордовая флуоресценция язвы при стоматоскопии; в) окрашивание 1%-м раствором толуидинового синего; г) отсутствие флуоресценции язвы при повторной стоматоскопии

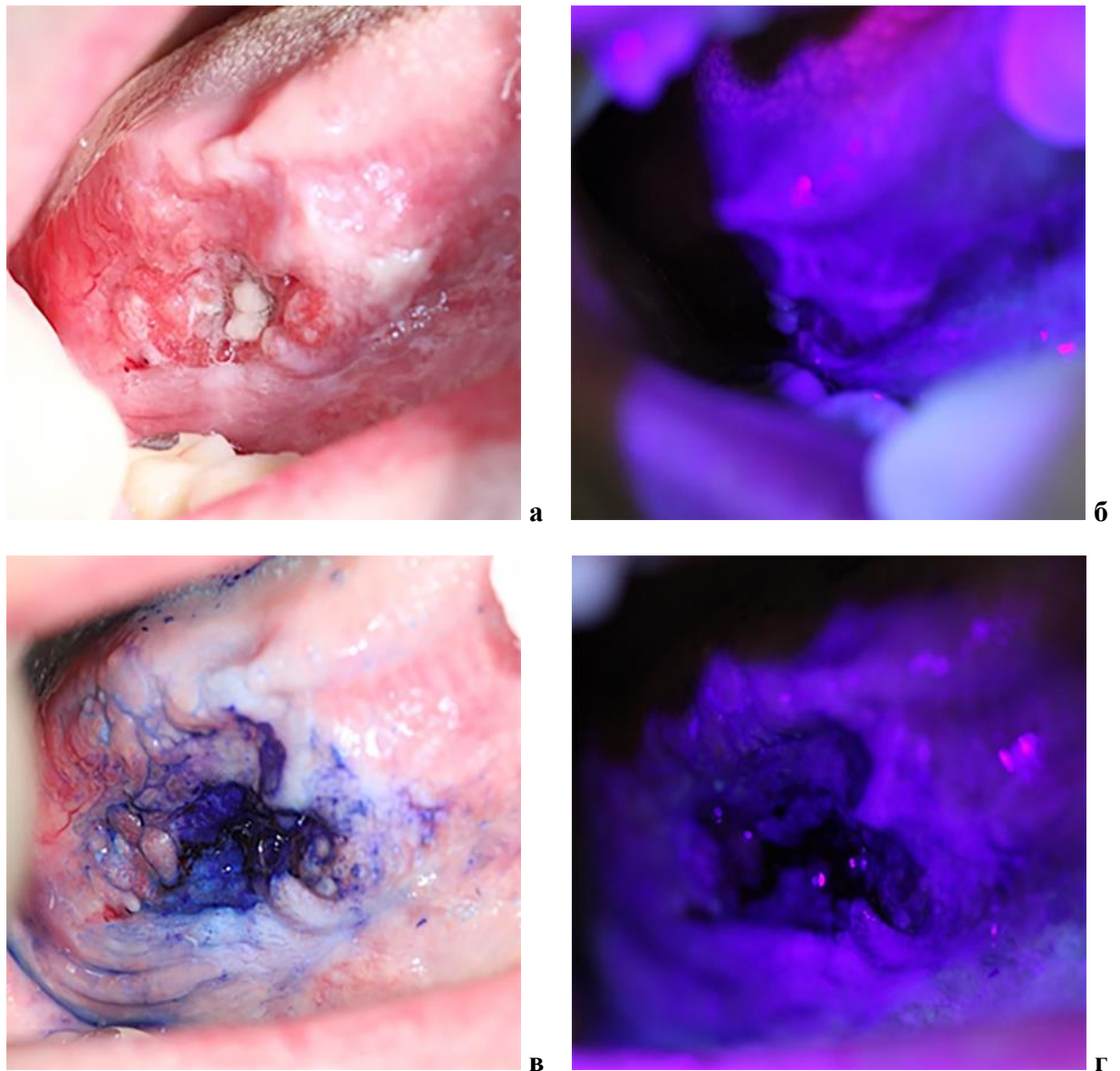


Рисунок 75. Фотографии полости рта пациента Б., клиническая картина хронического язвенного процесса на боковой поверхности языка в области зубов 4.7, 4.6 и применение стоматоскопии по усовершенствованной методике:

а) язва на боковой поверхности языка справа в задней трети неправильной формы с приподнятыми плотными краями, дно с разрастаниями, частично покрытое фибринозным налетом, болезненная, плотной консистенции; б) темное свечение язвы при стоматоскопии; в) окрашивание 1%-м раствором толуидинового синего; г) отсутствие флуоресценции язвы при повторной стоматоскопии

Чувствительность и специфичность усовершенствованной АФС составила 100%. В клинических ситуациях предложенная методика

дифференцировала язвенный процесс, однако полученные данные не обладали информацией о глубине патологических изменений СО.

4.6 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

В 54,2% ультразвуковых изображений, выполненных в В-режиме, отмечали однородную гипоэхогенную зону с ровными четкими контурами. Режим доплеровского картирования показал увеличенный объем микрокровотока по поверхности участка с пониженной эхогенностью, в окружающей ткани степень васкуляризации соответствовала параметрам нормального кровотока или зона гипоэхогенности визуализировалась как аваскулярная, по периферии отмечали микрокапилляры. Данные эхопризнаки свидетельствовали о воспалительном процессе (рис. 76, 77, 78).

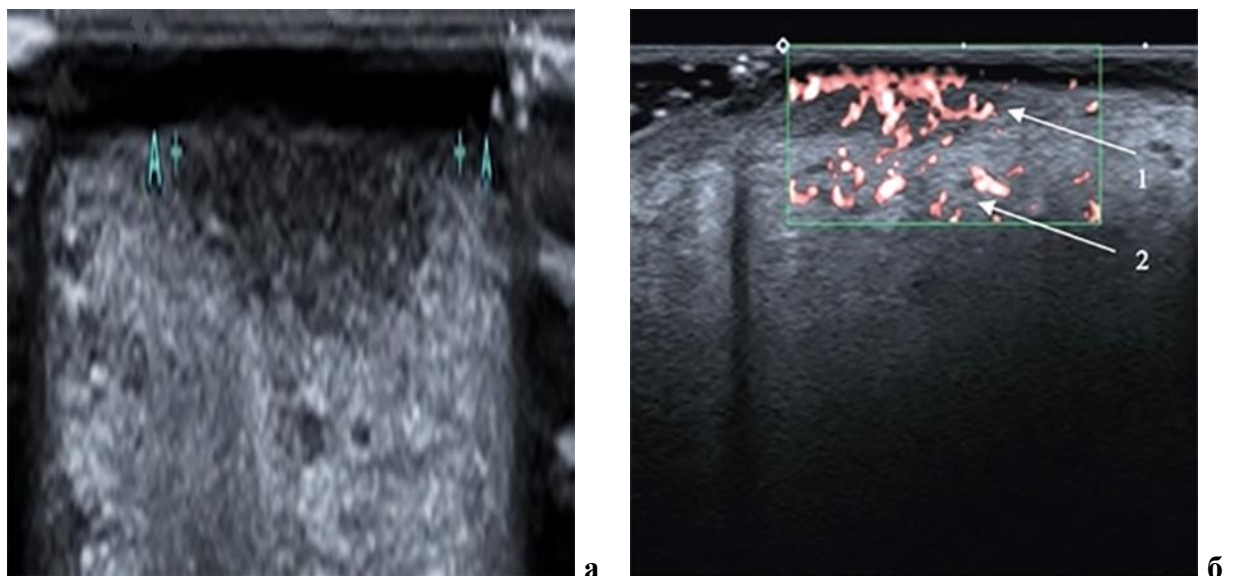


Рисунок 76. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка пациента С. с хронической язвой слизистой оболочки рта:

а) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный однородный очаг с четкими границами округлой формы; б) режим доплеровского картирования – выраженный объем микрокровотока на поверхности гипоэхогенной зоны (1), ниже изменения в характеристике микрокровотока отсутствуют (2)

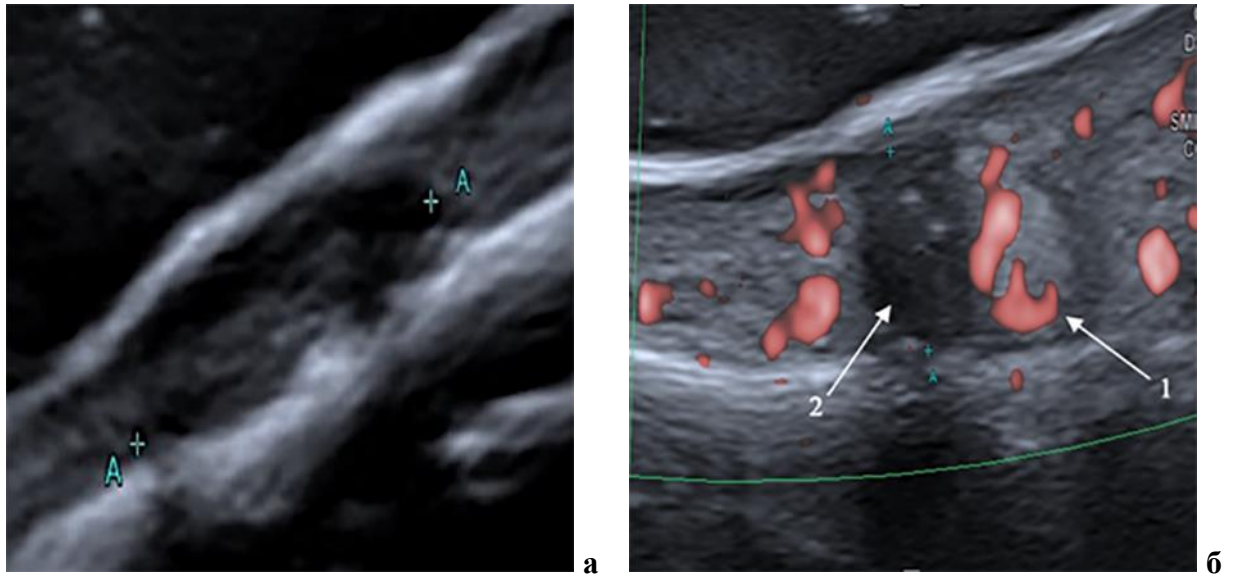


Рисунок 77. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования средней части твердого неба справа пациента Б. с хронической язвой слизистой оболочки рта:
 а) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный однородный очаг с четкими границами округлой формы; б) режим доплеровского картирования – выраженный объем микрокровотока на поверхности гипоэхогенной зоны (1), ниже изменения в характеристике микрокровотока отсутствуют (2)

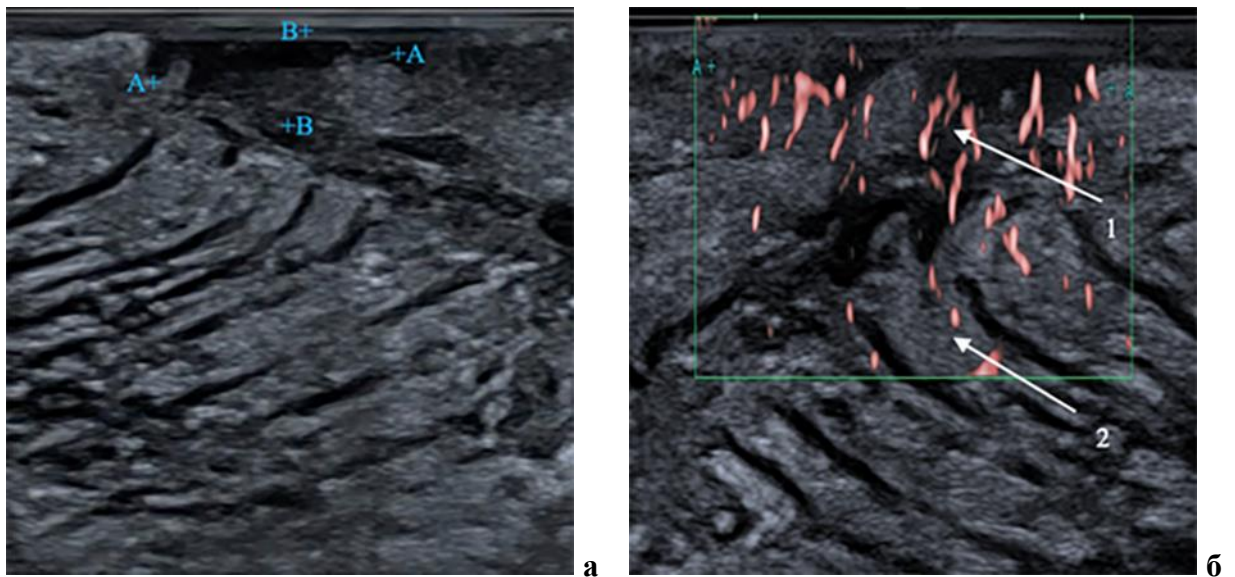


Рисунок 78. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования переднего отдела языка слева пациента П. с хронической язвой слизистой оболочки рта:
 а) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный однородный очаг с четкими границами округлой формы; б) режим доплеровского картирования – выраженный объем микрокровотока на поверхности гипоэхогенной зоны (1), ниже изменения в характеристике микрокровотока отсутствуют (2)

В процессе УЗ-исследования на эхограмме определяли трехмерные параметры гипоэхогенного очага воспалительного характера. Вычисляли длину – $1,7 \pm 0,98$ см, ширину – $0,9 \pm 0,67$ см, глубину – $0,45 \pm 0,99$ см. При сравнении результатов не выявили достоверных различий между клинической оценкой параметров (длина, ширина) морфологических элементов и УЗИ-измерениями ($p > 0,05$).

Предварительный диагноз «хроническая язва СО с доброкачественным течением» формировали по данным клинического осмотра, дополнительного ультразвукового исследования и в дальнейшем подтверждали результатами гистологии.

В 45,8% случаев на УЗИ-изображениях определяли гипоэхогенные зоны с неоднородной структурой с гиперэхогенными включениями. Границы патологического очага имели неровные, нечеткие, рваные контуры, определяли «сосочки» инвазии по периферии очага (рис. 79).

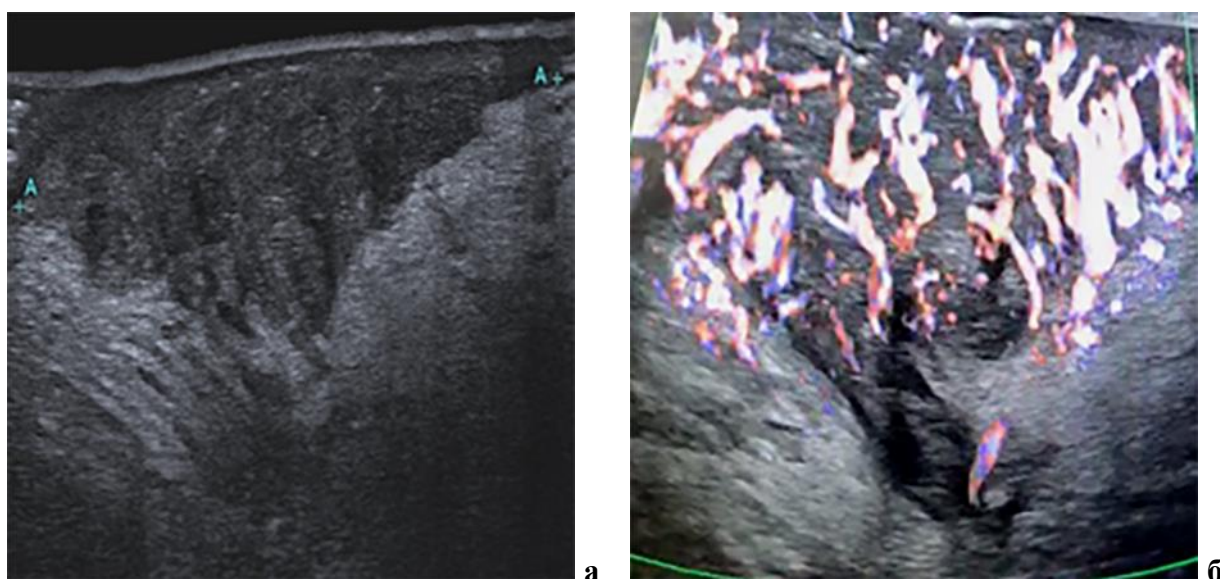


Рисунок 79. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования дистального отдела языка слева пациента Я. с малигнизацией хронической язвы слизистой оболочки рта:

а) В-режиме в проекции язвы гипоэхогенный неоднородный очаг с гиперэхогенными включениями, неровными (изрезанными) контурами; б) режим доплеровского картирования в проекции язвы обильная васкуляризация гипоэхогенной зоны: неоангиогенез, множество микрокапилляров «стеблевидной» формы, два питающих сосуда

Доплеровское картирование показало формирование неоангиогенеза с возникновением плотной капиллярной сетки «сосудистые стебельки», появлением одного или нескольких питающих сосудов, что способствовало увеличению объема притока крови к язве (рис. 79б).

Перечисленные эхопризнаки структуры, васкуляризации патологического очага специфичны для злокачественной клеточной трансформации и послужили критериями для дифференциальной диагностики характера поражения СО. Последующее изучение образцов гистологического исследования подтвердило ЗНО СО.

Средствами описательной статистики рассчитывали чувствительность и специфичность методики ультразвукового сканирования в определении доброкачественного или злокачественного характера заболевания, для этого анализировали гистологические образцы.

При воспалительном процессе в биопсийных препаратах определяли характерный дефект многослойного плоского эпителия СО с содержанием значительного количества лимфоцитов в шиповатом, базальных слоях и выраженной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки СО (рис. 80).

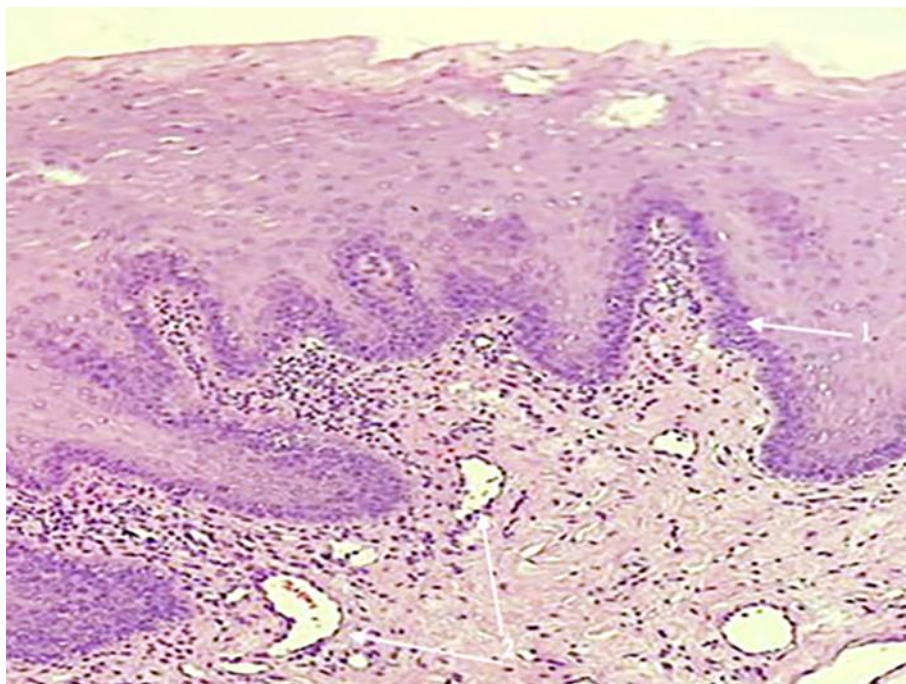


Рисунок 80. Морфологическая картина гистологического образца (окраска гематоксилин-эозин), взятого у пациентки С. с хронической язвой слизистой оболочки рта. Фрагмент

слизистой оболочки языка с утолщением эпителиального слоя за счет гиперкератоза и акантоза. Базальный слой эпителиоцитов с единичными типичными фигурами митозов.

Собственная пластинка слизистой оболочки с умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами (1), полнокровием сосудов, капиллярная сеть расширена (2)

В патоморфологических препаратах с озлокачествлением язвы выявлены эпителиальные клетки разных размеров и формы, с увеличенными и гиперхромными ядрами, характерные образования «роговых жемчужин» (рис. 81).

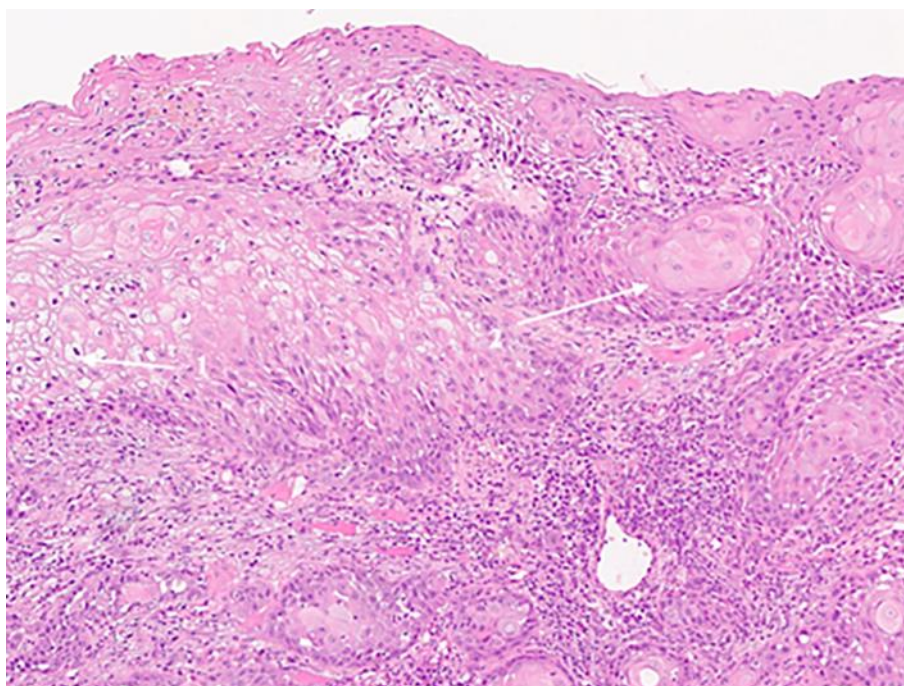


Рисунок 81. Морфологическая картина гистологического образца (окраска гематоксилин-эозин), взятого у пациентки Б. с озлокачествлением хронической язвы слизистой оболочки рта. Фрагмент слизистой оболочки языка с озлокачествлением с гиперхромными ядрами (1) в эпителиальных клетках и наличием «роговых» жемчужин (2)

Изучение результатов УЗ-исследования и морфологических данных операционной биопсии пациентов 2а группы показали 100%-е совпадение.

4.7 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

4.7.1 Клинические и биохимические анализы периферической крови

По итогам анкетирования о состоянии здоровья пациентов с хронической язвой СОР установлено наличие патологии ССС, ЖКТ, легких, щитовидной железы в стадии компенсации. Обследуемых направляли на лабораторные

исследования крови для мониторинга состояния организма с последующей консультацией врачей смежных специальностей в зависимости от соматических заболеваний и составления комплексного плана лечения с включением препаратов общего действия в случае необходимости.

У пациентов 2а группы исследуемые параметры находились в рамках возрастной нормы и статистически значимых различий между группами без патологии СОР и с хроническим язвенным процессом не выявили ($p < 0,05$) (табл. 23).

Таблица 23. Показатели клинического анализа крови пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Общие показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с хронической язвой		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Гемоглобин, г/дл	12,4±0,53	12,8±0,45	12,9±0,76	13,4±0,93
Эритроциты, млн/мкл	4,5±0,76	4,6±0,31	4,9±0,65	4,9±0,58
Тромбоциты, тыс/мкл	292,1±0,62	293,4±0,87	294,2±0,98	290,4±1,63
Лейкоциты, тыс/мкл	5,4±0,34	5,6±0,63	5,7±0,88	5,9±0,92
Нейтрофилы, %	68,2±1,9	69,7±1,54	70,1±2,14	70,8±2,31
Лимфоциты, %	30,6±2,18	29,7±1,71	34,6±1,23	33,7±2,66
Эозинофилы, %	2,0±0,51	1,8±0,99	2,0±0,45	2,1±0,91
СОЭ, мм/час	11,9±0,41	21,8±0,83*	22,7±0,35*	22,9±0,87*
<i>p < 0,05 – при сравнении между группами</i>				

Уровень СОЭ превышал концентрацию референсных данных: в возрасте 46–65 лет в 1,8 раза, старше 65 – в 1,9 ($p < 0,05$).

Из биохимических показателей изучали концентрации: глюкозы; ферментов АЛТ и АСТ; СРБ; ревматоидного фактора (табл. 24).

Таблица 24. Показатели биохимического анализа крови пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, и без патологии

Биохимические показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с хронической язвой		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,13	5,7±0,68	6,1±0,73	7,1±0,95*
Трансаминаза аланиновая, ед/л	30,2±0,23	31,4±1,75	36,8±0,92	38,7±1,64
Трансаминаза аспаргиновая, ед/л	23,2±1,87	24,6±0,95	25,9±1,42	28,3±2,85
С-реактивный белок, мг/л	3,1±0,22	4,8±0,90	6,1±0,77	8,9±2,11*
Ревматоидный фактор, ед/мл	9,6±0,76	9,8±0,51	10,8±1,56	11,9±1,34
<i>p < 0,05 – при сравнении между группами; * – выше нормальных значений</i>				

Биохимические показатели входили в рамки референсных значений нормы разных возрастов 2а группы, исключение составили концентрации глюкозы и С-реактивного белка.

У пациентов старше 65 лет диапазон уровня глюкозы отличался на $1,3 \pm 0,82$ ммоль/л и превышал показатели группы контроля и нормы.

У всех обследованных определили значения С-реактивного белка выше, чем у пациентов без патологии СОР: в возрасте до 45 лет – в 5,1 раза, 46–65 лет – в 6,3 раза, старше 65 лет – в 6,5 раза.

В клиническом и биохимическом анализах крови пациентов с хроническим язвенным процессом концентрации показателей СОЭ и С-реактивного белка в несколько раз больше, чем в контрольной группе и косвенно свидетельствовали о наличии воспалительных явлений в организме, однако не обладали отличительными особенностями для проведения дифференциальной диагностики патологии СО.

4.7.2 Биохимические исследования смешанной слюны

Концентрации биомаркеров биохимических исследований и их соотношений изучали в смешанной слюне у пациентов с хронической язвой (2а группа) и обследованных без патологии СОР (III группа) и проводили сопоставление полученных результатов.

Для сравнения данных двух исследуемых групп применяли непараметрические методы анализа, так как характер распределения, согласно проведенному тесту Колмогорова-Смирнова, не подчинялся нормальному закону. В качестве центральной тенденции биомаркеров выступили медиана, квартили, а также была определена мера разброса данных показателей. Для сравнения относительных показателей, характеризующих частоту признака, применяли точный критерий Фишера.

В ходе исследования биомаркера ММР-8 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой (2а группа) центральная тенденция данного маркера

составила 266 (112–326) нг/мл, в группе III – 210 (115–262) нг/мл. U-критерий Манна-Уитни не выявил статистически значимого различия концентраций ММР-8 в слюне больных с хронической язвой по сравнению с группой контроля ($p>0,05$) (табл. 25).

Однако следует отметить, что частота выявления значений ММР-8 в смешанной слюне пациентов, рассчитанная по точному критерию Фишера ($p=0,13$), составляющая 23,5%, в 2а группе превышает верхний предел значения контрольной группы (335 нг/мл). Таким образом, можно сделать вывод, что практически у каждого четвертого пациента данной группы наблюдали превышение концентраций ММР-8 относительно здоровых (рис. 82).

Таблица 25. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	ММР-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	28,7–335	210	115–262
Хроническая язва (2а)	16,4–1925	266	112–326
P Mann-Whitney U test	>0,05		

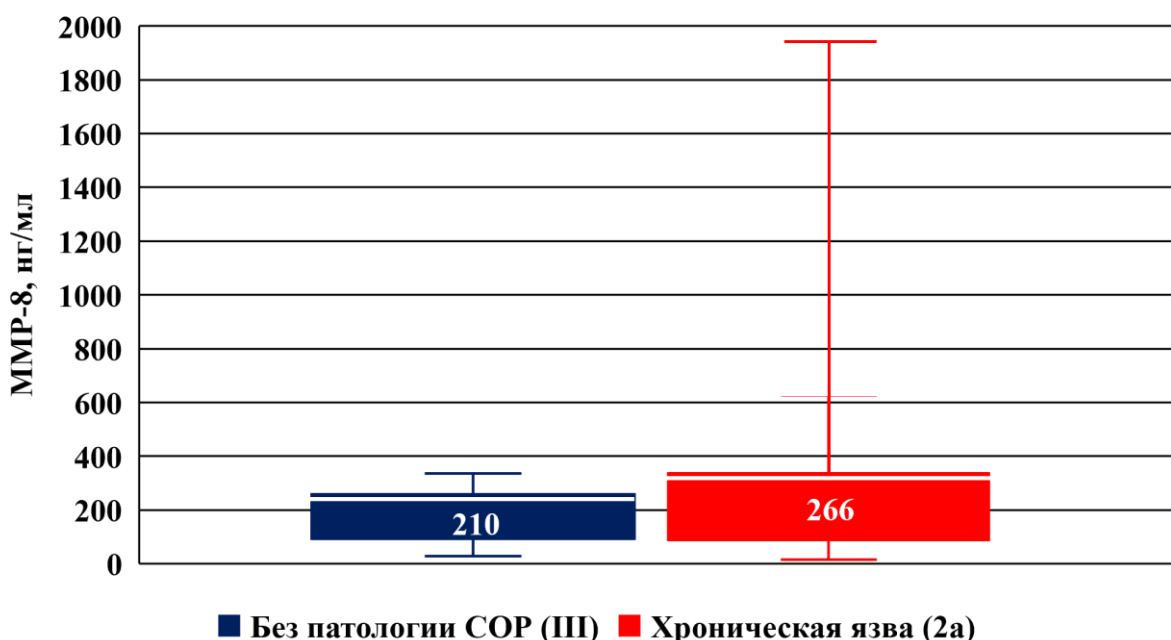


Рисунок 82. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

В таблице 26 представлены рассчитанные статистические характеристики TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой СОР и без патологии. Анализируя показатели таблицы, мы пришли к выводу, что статистически значимых различий в концентрации TIMP-1 в ротовой жидкости между больными 2а группы и контроля не обнаружено ($p>0,05$). Значения медианы как центральной тенденции уровня исследуемых данных составили 620 нг/мл, 25% и 75%, квантили – 300 и 873 нг/мл соответственно у пациентов группы 2а, 625 нг/мл, 25% и 75%, квантили – 610 и 1128 нг/мл соответственно у обследованных без патологии СОР (табл. 26, рис. 83).

Таблица 26. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квантили
Без патологии СОР (III)	91,1–1825	625	610–1128
Хроническая язва (2а)	27,3–1684	620	300–873
P Mann-Whitney U test	>0,05		

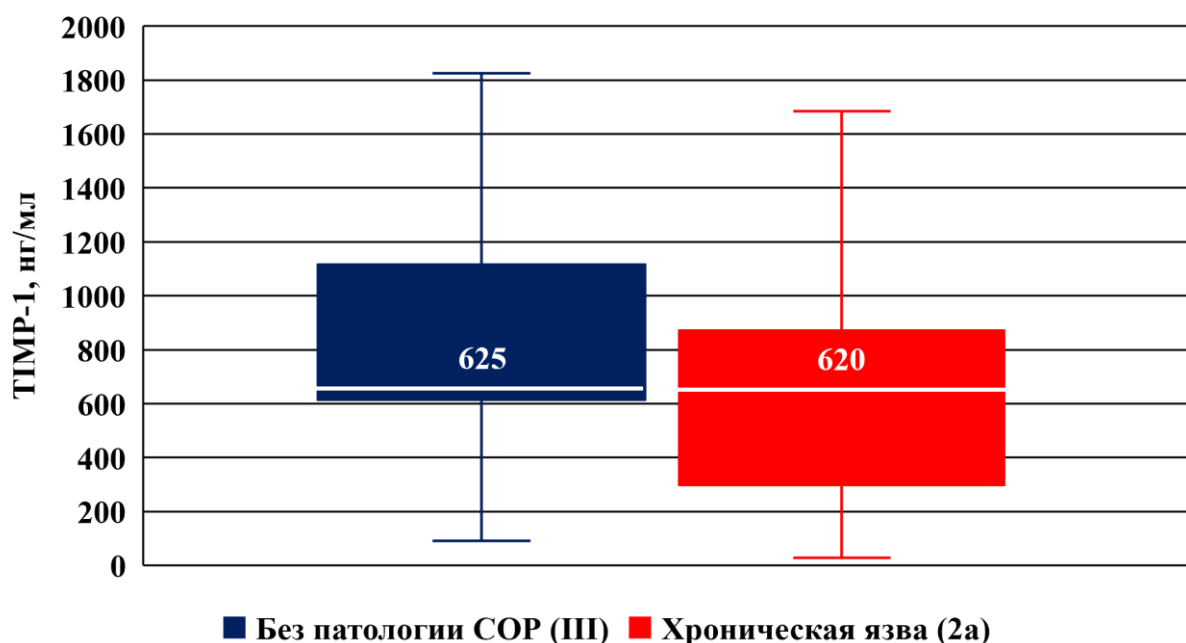


Рисунок 83. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

При оценке показателей TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой СОР и без патологии было диагностировано, что в 15,8% случаев частота выявления значений уровня данного показателя в изучаемой группе меньше нижнего предела (91,1 нг/мл) значений контроля ($p>0,05$) (рис. 83).

При исследовании характеристик концентрации SCC были выявлены незначимо бóльшие значения данного показателя маркера в ротовой жидкости пациентов 2а группы по сравнению с контрольной ($p>0,05$). Значения медианы составили 361 у больных 2а группы (25% и 75%, квартили – 183 и 650 нг/мл соответственно) и 232 мкг/мл у пациентов без патологии СОР (25% и 75%, квартили – 119 и 479 нг/мл соответственно) (табл. 27, рис.84).

Таблица 27. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC, мкг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	97,8–985	232	119–479
Хроническая язва (2а)	93,5–3124	361	183–650
P Mann-Whitney U test	>0,05		

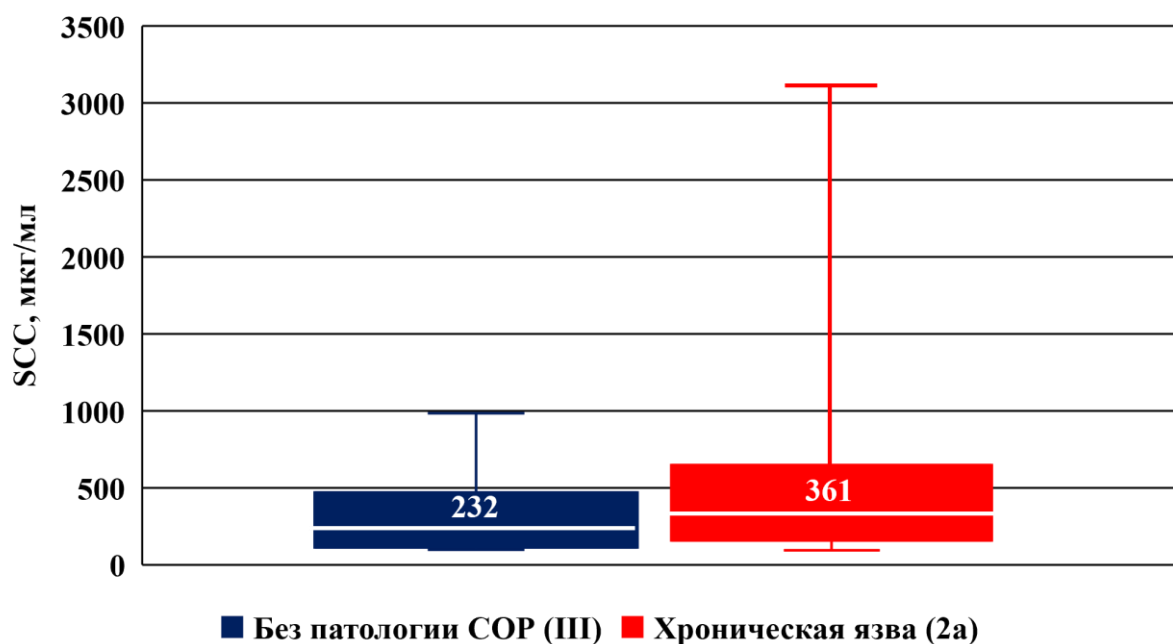


Рисунок 84. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Вероятность частоты выявления значений белка более 985 мкг/мл (верхний предел в контроле) в группе с «декубитальной» язвой составила 17,8% ($p=0,095$, рассчитанная по точному критерию Фишера) (рис. 84).

Следующим этапом биохимических исследований смешанной слюны 2а группы был сравнительный анализ соотношений маркеров и выявление статистических значимых различий.

Соотношение характеристик ММР-8/ТИМР-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой СОР и без патологии показывает отсутствие статистически значимых достоверных различий значений в смешанной слюне пациентов 2а группы по сравнению с контролем ($p>0,05$), медианы исследуемых групп составили 0,38 и 0,25 соответственно (табл. 28, рис. 85).

Таблица 28. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8/ТИМР-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	ММР-8 / ТИМР-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,03–0,85	0,25	0,17–0,42
Хроническая язва (2а)	0,03–9,3	0,38	0,20–0,63
P Mann-Whitney U test	>0,05		

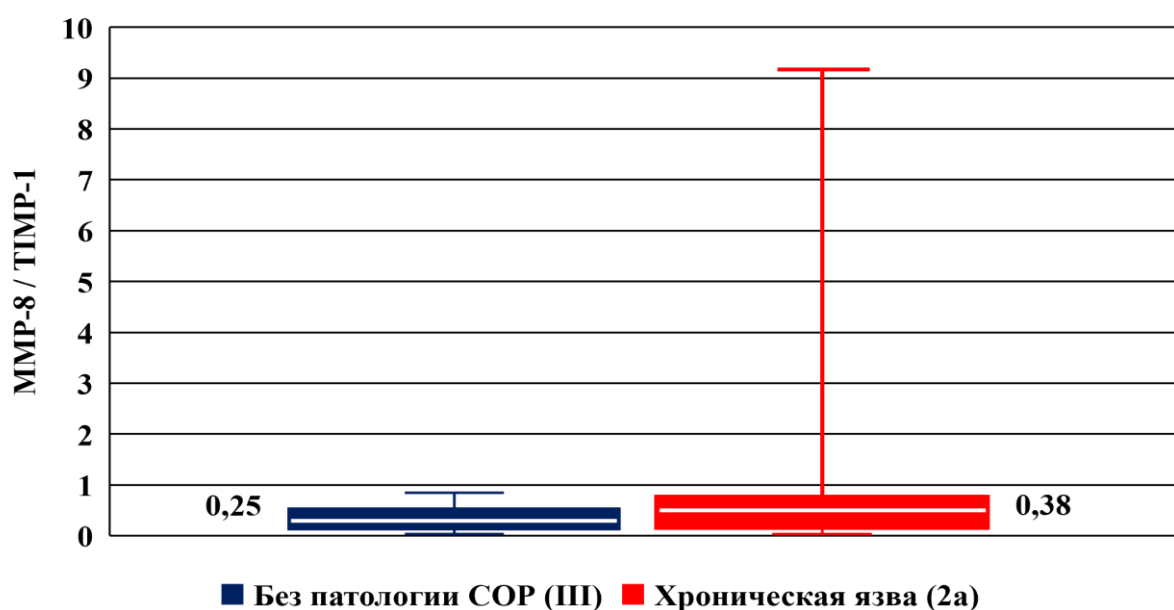


Рисунок 85. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8/ТИМР-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Следует отметить, что частота установления значений соотношения MMP-8/TIMP-1 более верхнего предела в контроле (0,85) составила 23,5%, расчет проводили по точному критерию Фишера ($p=0,04$).

Таким образом, практически у каждого четвертого пациента с хроническим язвенным процессом наблюдали превышение соотношения показателей MMP-8/TIMP-1 относительно здоровых людей (рис. 85).

Анализ результатов сопоставления показателей SCC/TIMP-1 в ротовой жидкости пациентов с «декубитальной» язвой не выявил статистически значимых различий по сравнению со здоровыми ($>0,05$), показатели медианы составили 0,68 и 0,36 соответственно. Вместе с тем медиана соотношения данных белков у лиц с хронической язвой в 1,9 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе (рис. 86, табл. 29).

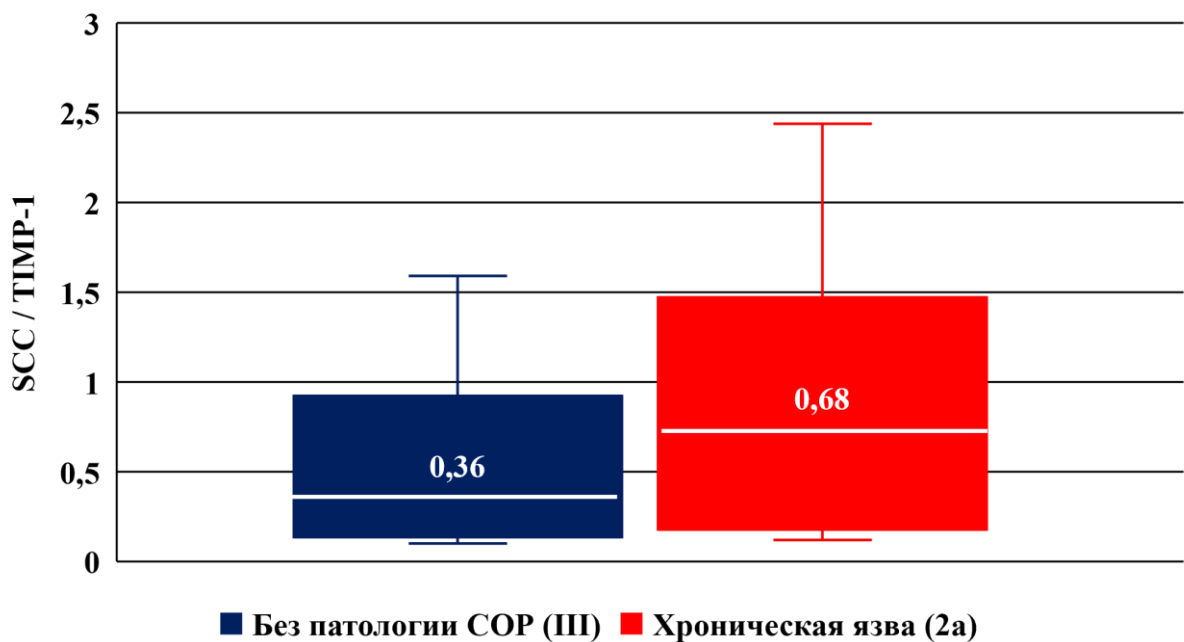


Рисунок 86. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Таблица 29. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии COP (III)	0,10–1,59	0,36	0,19–0,89
Хроническая язва (2а)	0,12–2,44	0,68	0,28–1,48
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Также не обнаружено достоверных различий при сравнении результатов концентраций SCC/MMP-8 в слюне обследованных 2а и III групп ($p>0,05$), значения медианы достигли значений 0,49 и 0,66 соответственно (табл. 30, рис. 87).

Таблица 30. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/MMP-8 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	Соотношение SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии COP (III)	0,24–2,62	0,66	0,36–0,98
Хроническая язва (2а)	0,13–5,33	0,49	0,23–0,91
P Mann-Whitney U test	>0,05		

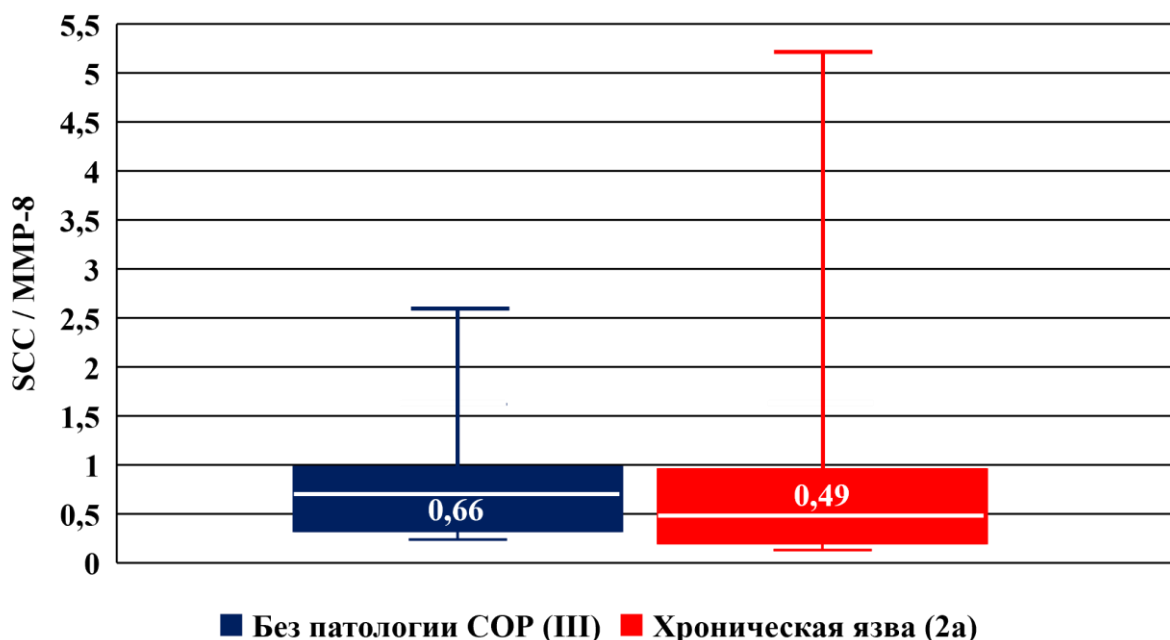


Рисунок 87. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/MMP-8 в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Корреляционные зависимости между матриксными металлопротеиназами оценивали при помощи коэффициента непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена, так как полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Биомаркеры MMP-8, TIMP-1, антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) и их соотношениями в слюне у пациентов с хронической язвой обладали слабой связью, причем для SCC/MMP-8, SCC/TIMP-1 характерна отрицательная ($-0,003$) и ($-0,17$) соответственно, а MMP-8/TIMP-1 имели положительную ($0,25$).

В результате комплексной дифференциальной диагностики пациентов 2а группы выявлены больные с озлокачествлением хронической язвы СОР, у которых также проанализировали уровень изучаемых белков и их соотношений в ротовой жидкости. На основании критерия Колмогорова-Смирнова было выявлено, что тип распределения в исследуемых группах не подчиняется нормальному закону. Таким образом, при описании количественных данных определяли медиану как среднюю структурную характеристику, квартили и межквартильный размах как меру разброса значений вокруг средней величины.

Анализ характеристики MMP-8 в смешанной слюне, включенных в исследование пациентов, выявил статистически значимое повышение концентрации MMP-8 в слюне больных раком СОР (22 человека) по сравнению с нормой СОР (19 обследованных), значения медианы данных изучаемых групп составили 321 и 210 нг/мл, 25% и 75%, квартили – (115–262 нг/мл) и (234–1597 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$) (табл. 31).

Таблица 31. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	MMP-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	28,7–335	210	115–262
Рак СОР	15,3–3294	321	234–1597
P Mann-Whitney U test	<0,001		

В группе с неопластической трансформацией хронической язвы верхний предел значений ММР-8 составил 3294 нг/мл. Частота обнаружения значений ММР-8, рассчитанная по точному критерию Фишера, в 43,8% наблюдений значительно превышала аналогичный показатель группы контроля (335 нг/мл), ($p=0,009$) (табл. 31, рис. 88).

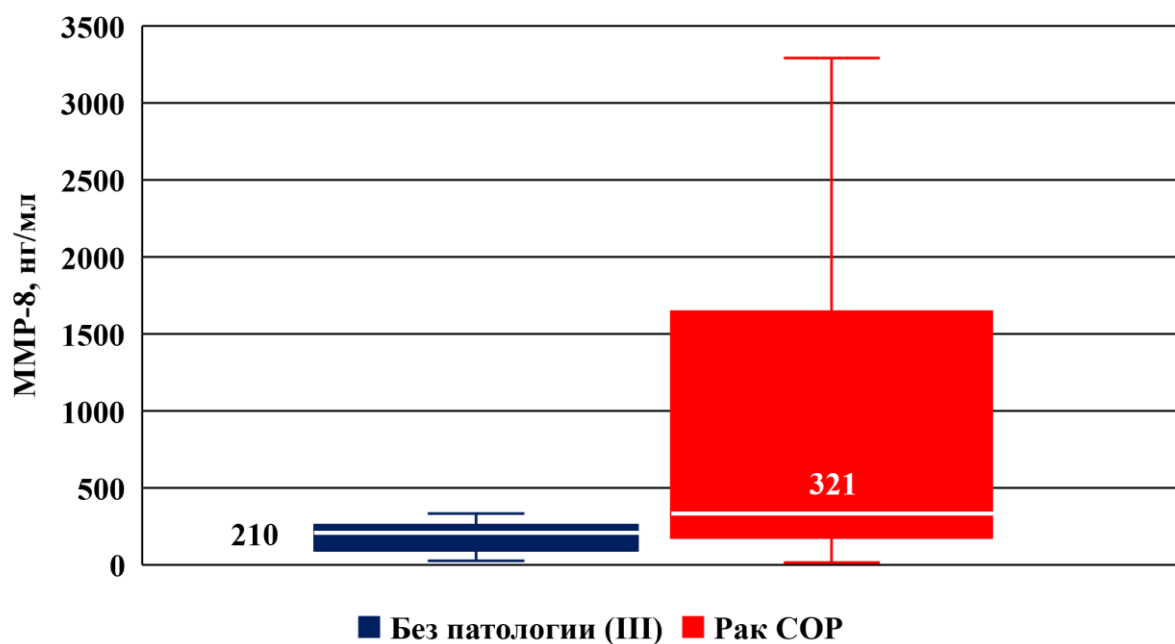


Рисунок 88. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Таким образом, можно сделать вывод, что у каждого второго пациента с раком СОР зафиксировали увеличение уровня ММР-8 в ротовой жидкости по сравнению со здоровыми людьми.

Анализ концентрации TIMP-1 в слюне показал отсутствие статистически значимых различий показателей у пациентов с раком СОР и в группе контроля ($p>0,05$). Показатели центральной тенденции в двух исследуемых группах: медианы не подчиняются нормальному закону распределения, значения которых составили 849 нг/мл и 625 нг/мл соответственно (табл. 32).

Межквартильный размах, за основу которого определены 25% и 75% значений, в группе с раком СОР – 554–1431 нг/мл и в группе III – 610–1128 нг/мл. Верхний и нижний пределы разброса TIMP-1 у пациентов, включенных в

исследование, составляют 252–2415 нг/мл для данных группы с раком и 91,1–1825 нг/мл для здоровых (рис. 89).

Таблица 32. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	91,1–1825	625	610–1128
Рак СОР	252–2415	849	554–1431
P Mann-Whitney U test	>0,05		

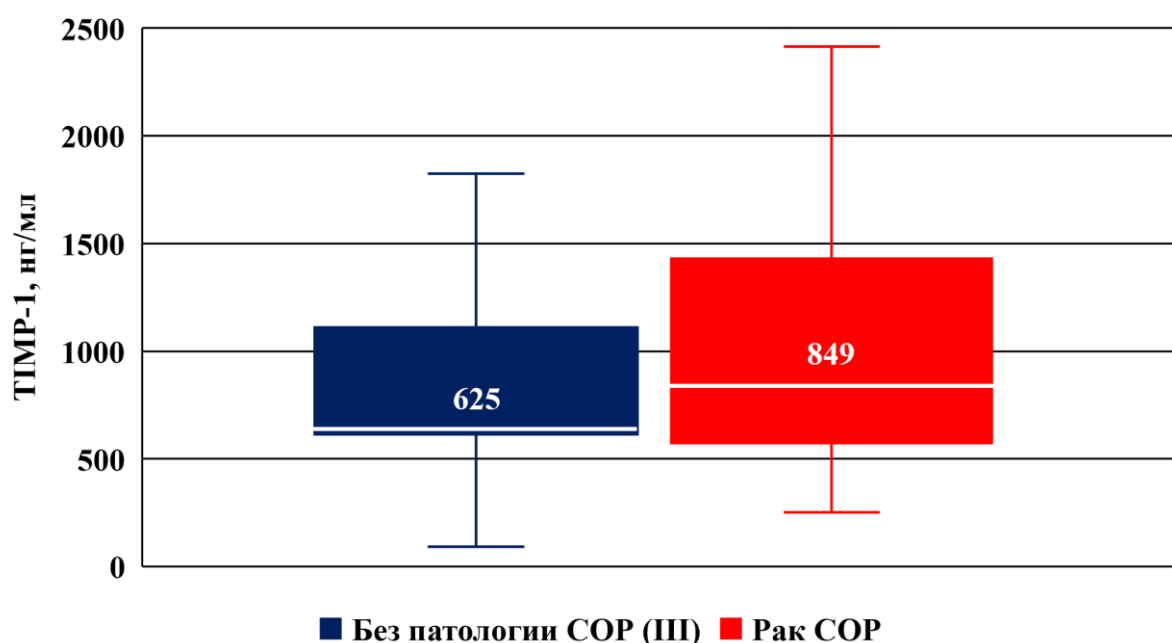


Рисунок 89. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

В рамках изучения SCC в смешанной слюне у больных раком СОР диагностировали увеличение содержания SCC в ротовой жидкости по сравнению с пациентами без патологии СОР ($p>0,05$), определили значения медианы в двух изучаемых группах – 501 мкг/мл и 232 мкг/мл соответственно, межквартильный размах составил 163–892 мкг/мл у пациентов с ЗНО и 119–479 мкг/мл в контроле (табл. 33).

Проанализировав значения показателя SCC, рассчитанного по точному критерию Фишера ($p=0,09$), установили, что в 18,8% наблюдений у пациентов с раком СОР уровень исследуемого белка существенно превышал верхний

предел (985 мкг/мл) показателей, обследованных без заболеваний СОР (рис. 90).

Таблица 33. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC, мкг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	97,8–985	232	119–479
Рак СОР	22,9–3236	501	163–892
P Mann-Whitney U test	>0,05		

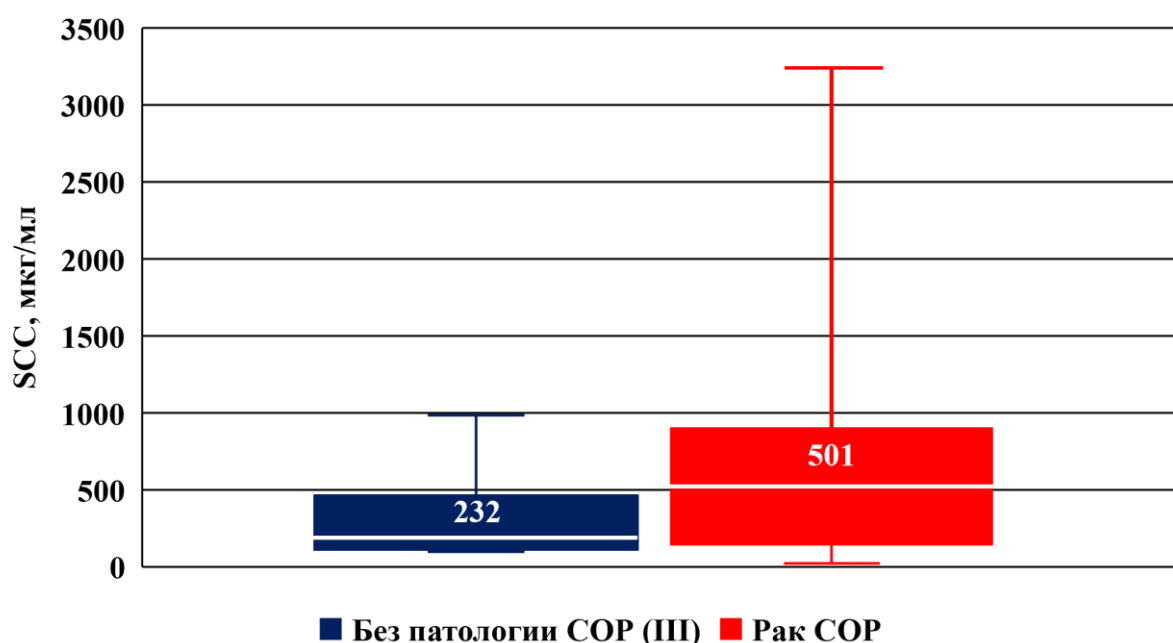


Рисунок 90. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

В таблице 34 представлены итоги исследования соотношения MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с ЗНО и без патологии СОР. При проведении исследования на основании критерия Манна-Уитни обнаружили статистически значимое различие данного показателя в слюне больных раком в сравнении с данными здоровых людей ($p<0,05$). Также рассчитали центральную тенденцию в двух изучаемых группах: с озлокачествлением язвы медиана составила 0,80, в норме 0,25 (табл. 34).

Следует отметить, что у каждого второго обследованного с раком СОР наблюдали превышение значений MMP-8/TIMP-1 в слюне относительно

пациентов без патологии СОР, частота соотношениям MMP-8/TIMP-1 более верхнего значения контроля (0,85) определена в 50% наблюдений по точному критерию Фишера ($p=0,0005$) (рис. 91).

Таблица 34. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	MMP-8 / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	0,03-0,85	0,25	0,17-0,42
Рак СОР	0,03-3,18	0,80	0,27-1,46
P Mann-Whitney U test	<0,05		

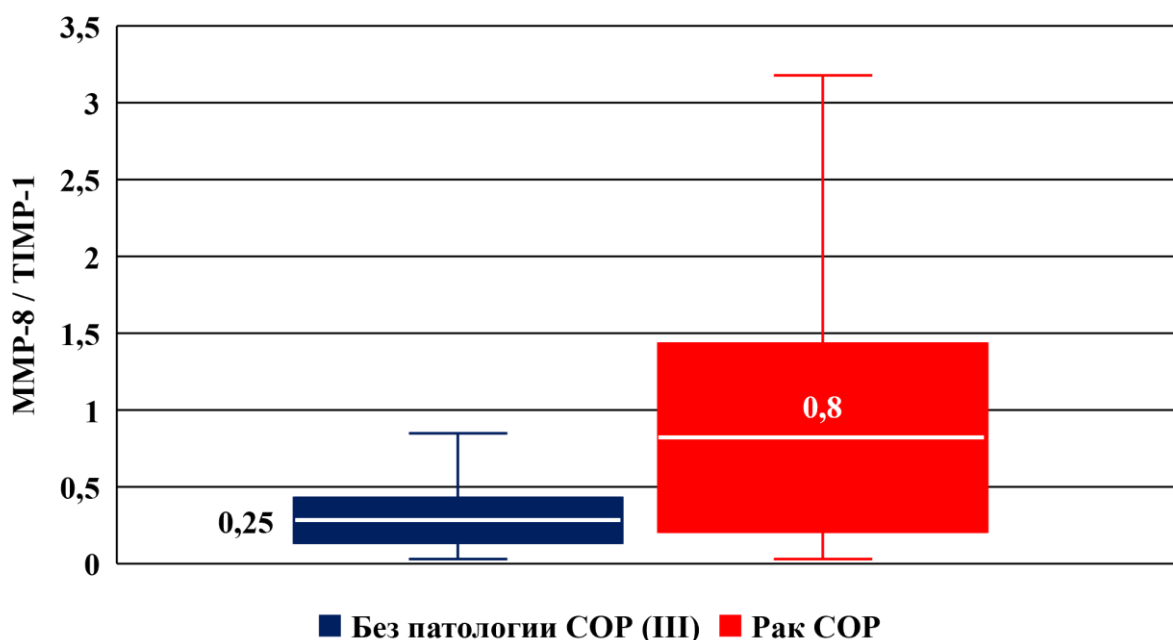


Рисунок 91. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Изучение характеристики SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии СОР на основании непараметрического критерия Манна-Уитни не показало статистически достоверных отличий в данном соотношении при сравнении результатов групп ($p>0,05$), установили значения медианы 0,40 и 0,36 соответственно (табл. 35, рис. 92).

Таблица 35. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	0,10–1,59	0,36	0,19–0,89
Рак СОР	0,05–5,27	0,40	0,28–1,36
P Mann-Whitney U test	>0,05		

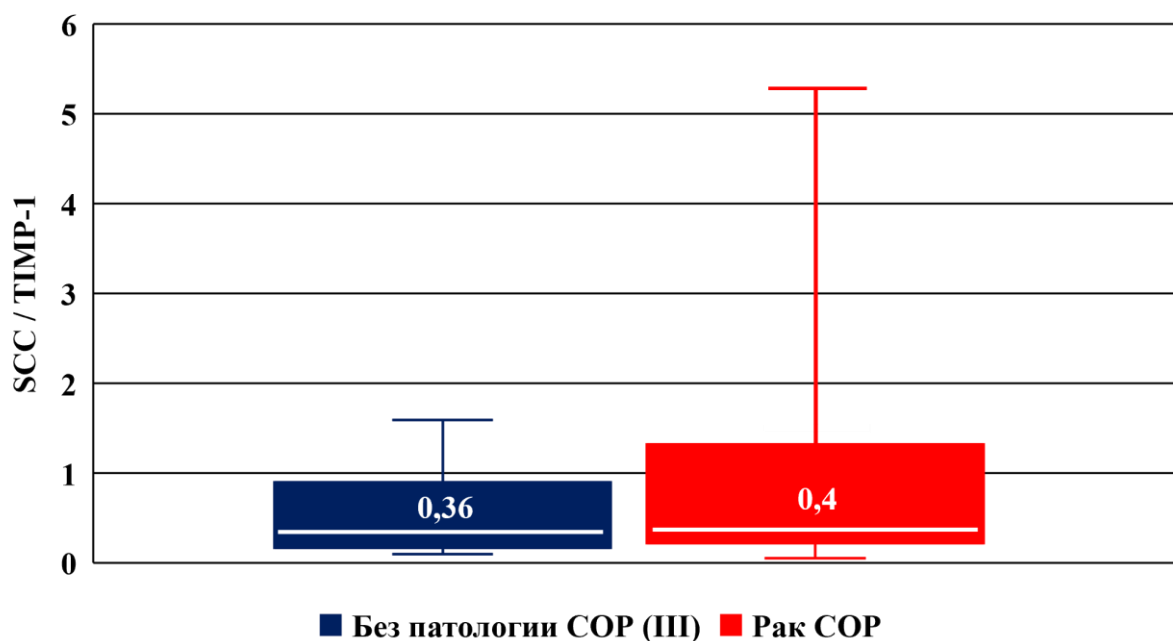


Рисунок 92. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Анализ сопоставления значения медианы соотношения SCC/MMP-8 в слюне больных раком, равного 0,85, показал отсутствие статистически значимых различий по сравнению со значением медианы контрольной группы, равной 0,66 ($p>0,05$) (табл. 36).

Таблица 36. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта

Группа	Соотношение SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии (III)	0,24–2,62	0,66	0,36–0,98
Рак СОР	0,14–26,73	0,85	0,32–3,05
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Однако, как показал расчет точного критерия Фишера ($p=0,07$), в 50% случаев в группе со ЗНО значение соотношений данных белков значительно превышало верхнюю границу квартиля контрольной (0,98), данная тенденция выявлена в 21,1% наблюдений (рис. 93).

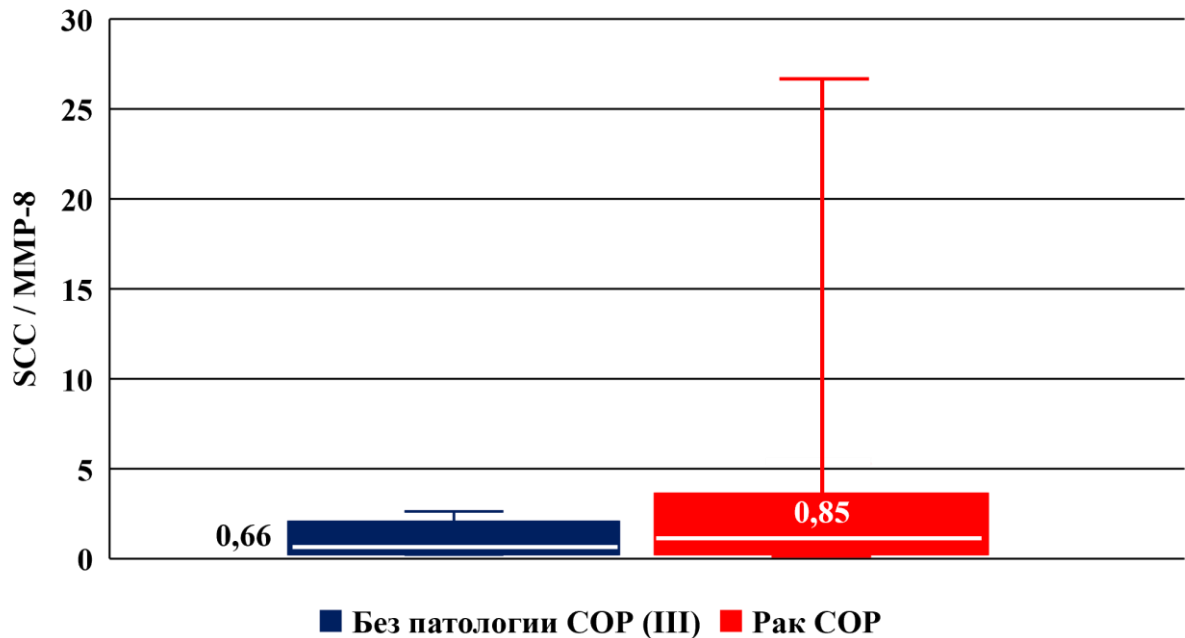


Рисунок 93. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с раком и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Следующим этапом исследования стало изучение корреляционных зависимостей матричных металлопротеиназ, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений в ротовой жидкости пациентов с раком СОР. Коэффициент корреляции Спирмена в соотношении MMP-8/TIMP-1 составил 0,31, SCC/MMP-8 – 0,02, SCC/TIMP-1 – 0,11, что говорит о слабой прямой связи данных взаимоотношений.

4.8 Лечение пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

В первое посещение пациентам с хронической язвой после клинического осмотра устраняли факторы травматизации СОР: пришлифовывали острые края зубов, удаляли разрушенные зубы и корни зубов, не подлежащих

лечению, рекомендовали не использовать съемные протезы до изготовления новых. Выполняли все этапы профессиональной гигиены рта.

Анализировали полученные результаты основных и дополнительных методов обследования пациентов 2а группы, однако решающее значение отводили данным трансорального ультразвукового исследования, которые позволили провести дифференциальную диагностику характера «декубитальной» язвы, определили маршрутизацию и тактику лечения.

Для язвы с воспалительным процессом характерны эхопризнаки: однородная гипоэхогенная зона с ровными границами, с увеличенным объемом микрокровотока по поверхности язвы или аваскулярная зона, в окружающей ткани архитектоника сосудистой сети не изменена.

У пациентов с доброкачественным течением язвенного процесса (54,2%) иссекали патологический очаг.

Для неопластического процесса присущи УЗИ-критерии: гипоэхогенные очаги с неоднородной структурой, с гиперэхогенными включениями, нечеткими, рваными контурами, «сосочками» инвазии, появлением обильной капиллярной сети и питающих сосудов.

Истинные 3D-размеры морфологического элемента обеспечивали необходимой диагностической информацией для удаления патологического очага с учетом глубины поражения СО (рис. 94).

Удаленный участок СО направляли на гистологическое исследование, результаты заключения считали подтверждением данных УЗИ-диагностики.

Для биопсийного материала характерен дефект многослойного плоского эпителия СОР с содержанием значительного количества лимфоцитов в шиповатом и базальных слоях и выраженной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки СО (рис. 95).

Комплексное обследование пациентов с «декубитальной» язвой позволило определить воспалительный характер патологического процесса и провести хирургическое лечение.

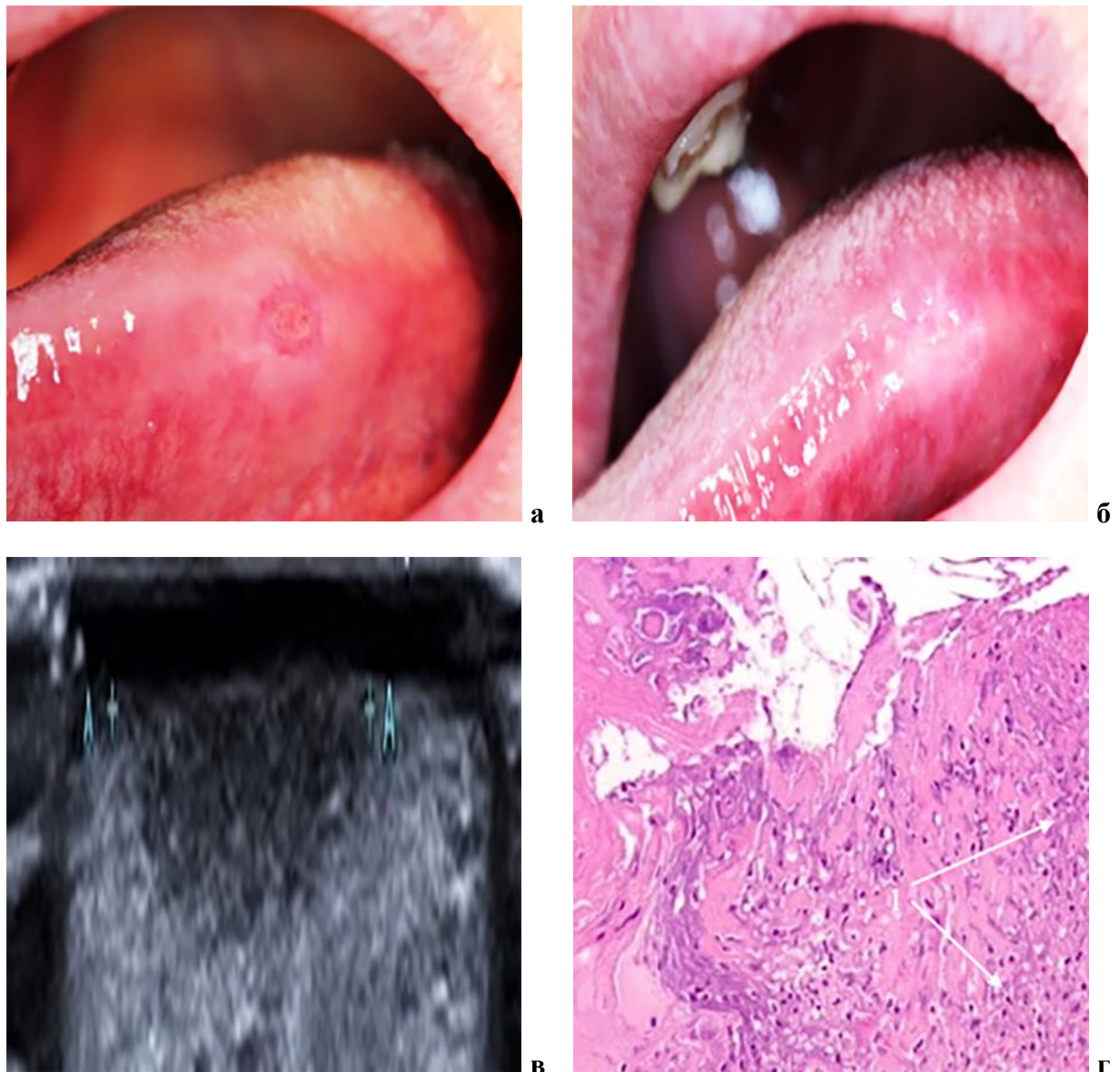


Рисунок 94. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациента С. с хронической язвой на боковой поверхности языка в области зубов 3.6, 3.7: а) язва на гиперемированной слизистой оболочке, овальной формы, с приподнятыми краями, покрытая фибринозным налетом, с явлениями кератоза вокруг элемента, мягкоэластической консистенции, до лечения; б) рубец белесоватого цвета после хирургического иссечения на боковой поверхности языка в области зубов 3.6, 3.7; в) В-режим в проекции язвы гипозоногенная зона с округлыми границами; г) на морфологической картине – дефект эпителиального слоя слизистой оболочки с выраженной лимфоидной инфильтрацией (1)

Для неопластического процесса присущи УЗИ-критерии: гипозоногенные очаги неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями, нечеткими,

рванными контурами, «сосочками» инвазии, появлением обильной капиллярной сети и питающих сосудов.

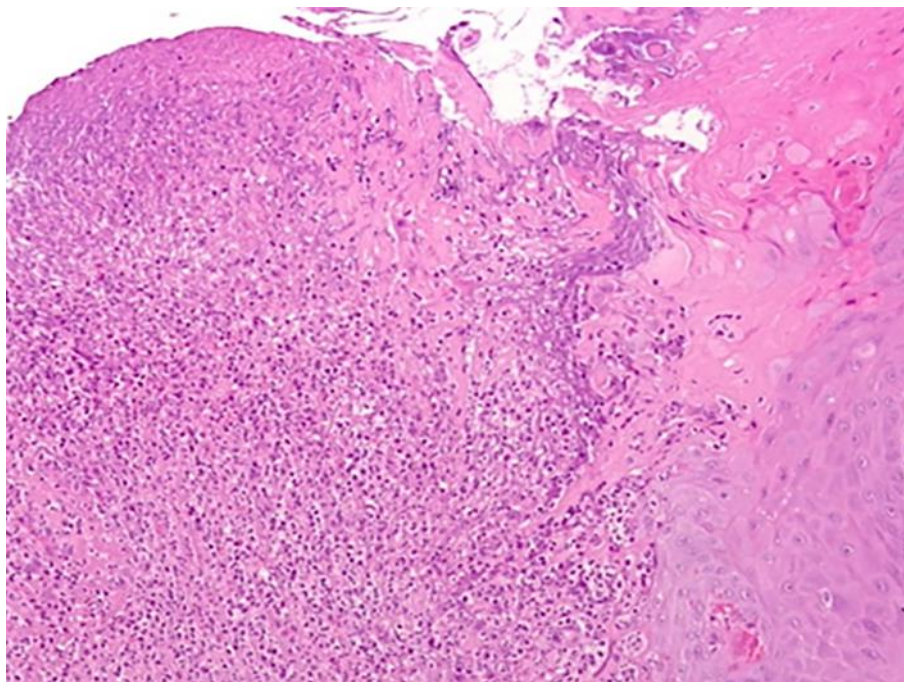


Рисунок 95. Морфологическая картина гистологического образца (окраска гематоксилин-эозин), взятого у пациента С. с хронической язвой слизистой оболочки рта. Фрагмент слизистой оболочки языка покрытый многослойным плоским эпителием с дефектом, дно которого представлено грануляционной тканью с выраженной лимфоидной инфильтрацией

Выявили озлокачествление хронической язвы у 45,8% обследованных и направили к врачу-онкологу с дальнейшей госпитализацией в онкологическое отделение хирургических методов лечения №10 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (рис. 96).

В ходе операции проводили забор материала для гистологического исследования, таким образом подтверждали малигнизацию язвенного очага и эффективность трансорального ультразвукового обследования.

Комплексное обследование пациентов с «декубитальной» язвой позволило установить характер патологического процесса, определить маршрутизацию и тактику лечения.

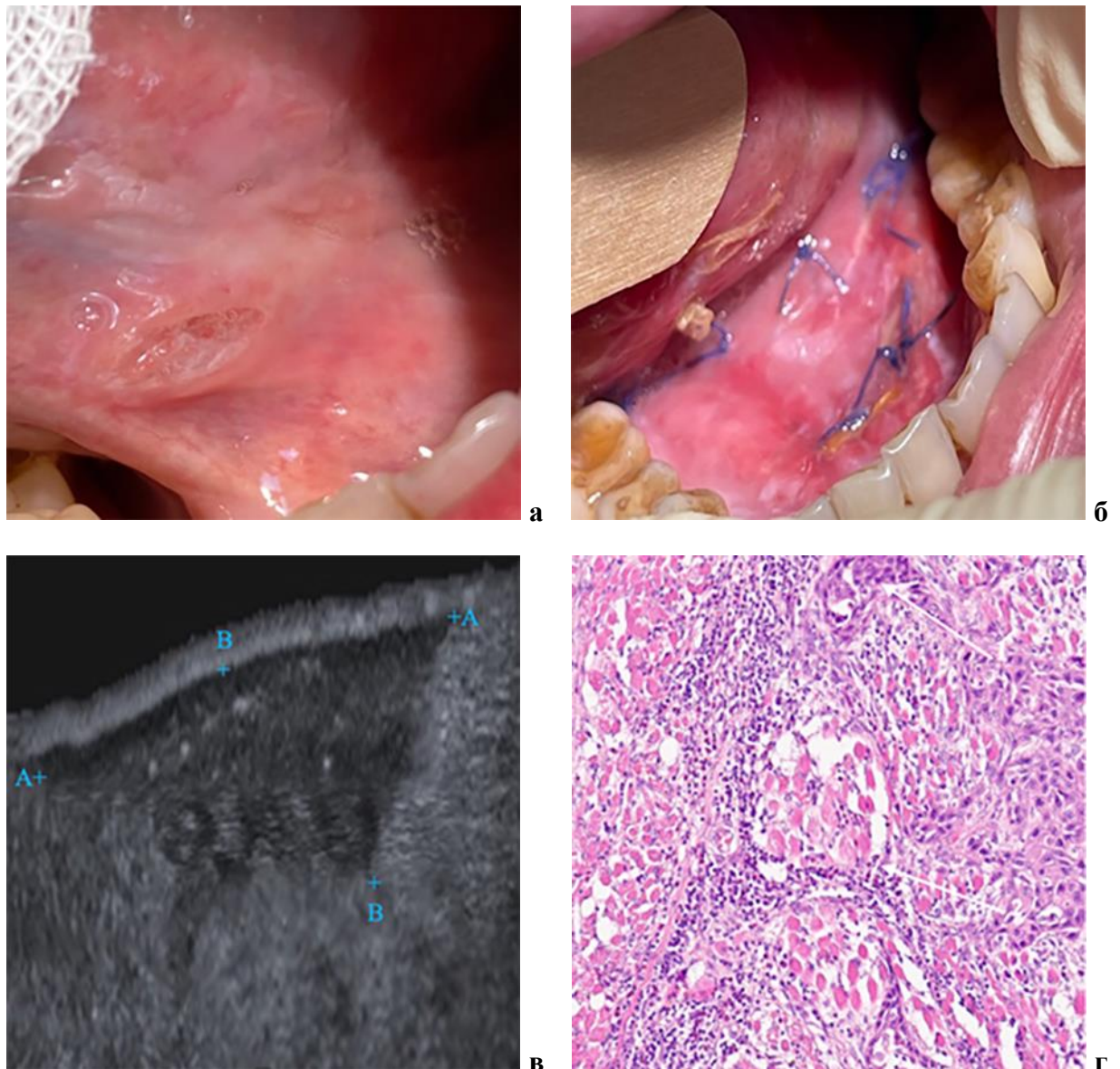


Рисунок 96. Фотографии полости рта, скриншот эхограммы, гистологический образец пациентки Р. с признаками озлокачествления

а) язва в подъязычной области слева от уздечки в области зубов 3.6, 3.7, овальной формы, с приподнятыми краями, бугристым дном, размером 1,3 на 0,6 см, болезненная, эластической консистенции, до лечения; б) состояние после иссечения язвы через 30 дней; в) В-режим в проекции язвы гипоэхогенная зона с гиперэхогенными включениями, рваными границами; г) на морфологической картине выраженная лимфоидная инфильтрация, наличие гиперхромных ядер (1), «роговых жемчужин» (2)

4.9 Оценка качества жизни пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

Анкетирование пациентов с хронической язвой до лечения по адаптированному опроснику ОНПР-14 продемонстрировало, что в разделе «физическое здоровье» наибольшее количество ответов (93,7%) отметили в графе «постоянно». Проблемы в общении часто испытывали 45,8% обследованных в возрасте 65 лет и старше, о проблемах в повседневной жизни в редких случаях сообщили 75% опрошенных.

Качество жизни на первом визите считали удовлетворительным 12,5% анкетированных, неудовлетворительным – 87,5%.

После проведения комплексного лечения 87,5% пациентов ответили, что они не испытывают боли и затруднения при приеме пищи, появился вкус продуктов. Перестали ощущать неудобства, раздражительность и затруднения в ходе общения с людьми из-за проблем в полости рта и испытывать неудобство при разговоре 47,9% анкетированных.

Кроме того, на 54,2 уменьшился процент пациентов, неудовлетворенных КЖ, на 27,1% увеличилось количество пациентов, оценивающих уровень жизни, как «удовлетворительный», и 27,1% стали считать, что после терапии КЖ стало «хорошим» (рис. 97).

До лечения средний балл КЖ составил $52,4 \pm 0,96$, что по качественному критерию соответствовало неудовлетворительному уровню ($p < 0,05$). Установили среднее значение КЖ после лечения $29,8 \pm 2,34$ балла, которое по ключу расшифровки результатов анкетирования определено как «неудовлетворительный», вместе с тем данный показатель снизился на 22,6 балла.

Показатель КЖ изменился за счет появления в разделах «физическое здоровье», «проблемы в общении» ответов «никогда» и «редко», которые кодированы минимальным количеством баллов при оценке результатов анкетирования (рис. 98).

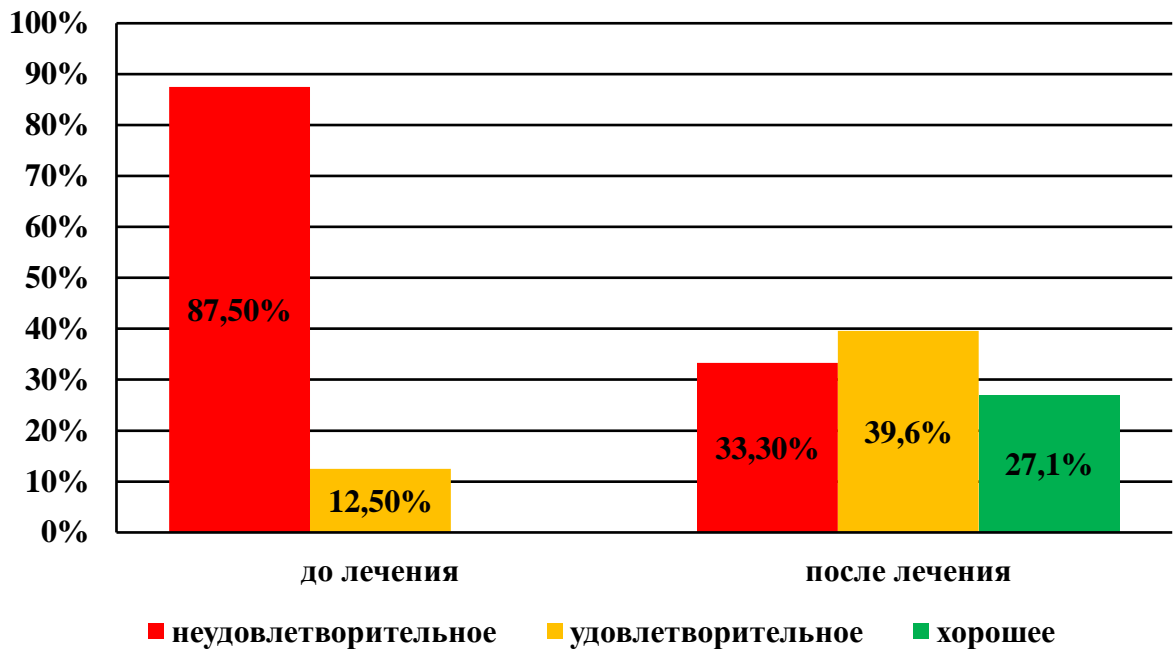


Рисунок 97. Динамика изменения показателей уровня качества жизни пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта до и после лечения

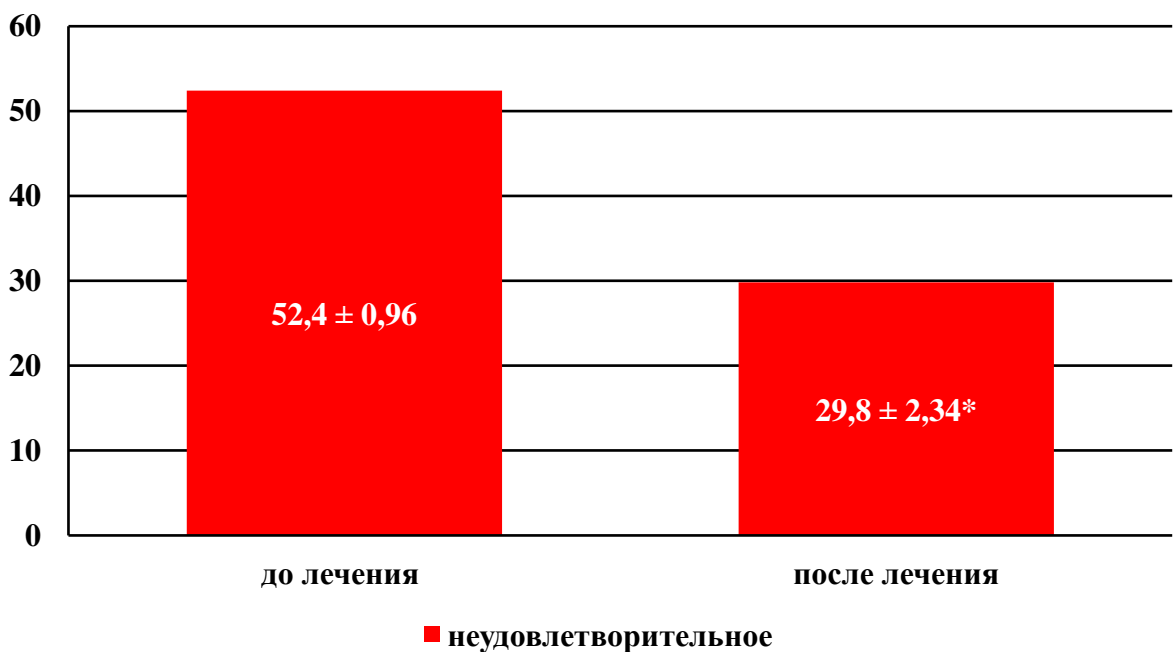


Рисунок 98. Средние значения показателей уровня качества жизни пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта до и после лечения ($p < 0,05$)

Установили среднее значение КЖ после лечения $29,8 \pm 2,34$ балла, которое по ключу расшифровки результатов анкетирования определено как «неудовлетворительный», вместе с тем данный показатель снизился на 22,6 балла.

Показатель КЖ изменился за счет появления в разделах «физическое здоровье», «проблемы в общении» ответов «никогда» и «редко», которые кодированы минимальным количеством баллов при оценке результатов анкетирования.

Комплексная диагностика и лечение пациентов с хронической язвой дали положительную динамику в изменении уровня КЖ.

4.10 Диспансерное наблюдение пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта (группа 2а)

Проводили осмотр через 30, 90, 180 после лечения, пациенты не предъявляли жалобы. При внешнем осмотре особенностей не установили: кожный покров, красная кайма губ физиологической окраски, без патологических элементов. Пальпация костных структур и мышц лицевого скелета безболезненная. Регионарные лимфатические узлы, в том числе поднижнечелюстные, не пальпировались.

Осмотр рта показал: СО бледно-розового цвета, недостаточно увлажненная, свободной слюны мало, патологические элементы отсутствовали. У пациентов в возрасте старше 65 лет отмечали матовую СО, слюна пенистая.

На спинке языка наблюдали небольшое количество белого налета, который легко снимался при поскабливании и при пальпации. Грибовидные сосочки языка гиперемированы у 12,5%, на боковых поверхностях отпечатки зубов у 29,1% пациентов.

Оценивали пародонтологический статус: свободная десна и межзубные сосочки цианотичны. У пациентов до 45 лет через 180 дней при зондировании пародонтальных карманов индекс кровоточивости SBI составил 38,2% балла; в возрасте 46–65 лет – SBI=41,5% и в обеих возрастных группах уменьшился в 1,4 раза; старше 65 лет – SBI=44,6% и снизился в 1,3 раза ($p<0,05$) (рис. 99).

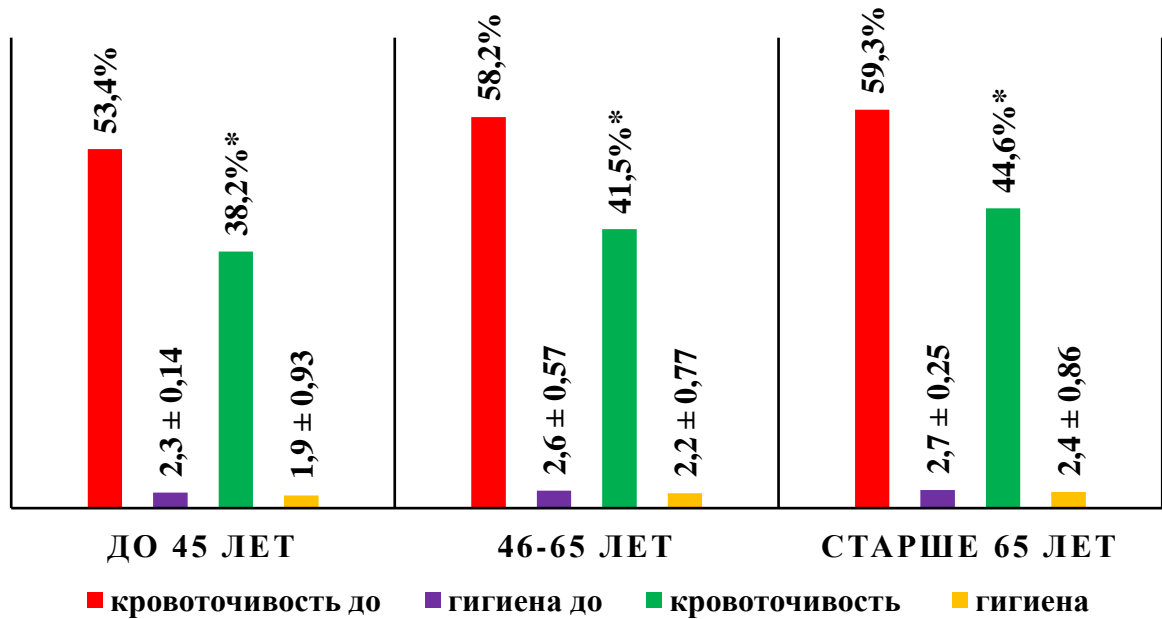


Рисунок 99. Пародонтологический статус пациентов с хронической язвой слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, через 180 дней после окончания лечения ($p < 0,05$)

Индекс гигиены в группе 2а соответствовал удовлетворительному уровню: до 45 лет составил $1,9 \pm 0,93$; 46–65 лет – $2,2 \pm 0,77$ и снизился в 1,2 раза у данных пациентов; старше 65 – $2,4 \pm 0,86$, уменьшился в 1,1 раза. Однако статистических различий в результатах выполнения гигиенических навыков не установили. ($p > 0,05$).

Изменение интенсивности кровоточивости обусловлено систематическим проведением профессиональной гигиены и в меньшей степени связано с некоторым улучшением качества чистки зубов.

При осмотре через 365 дней у пациентов жалобы отсутствовали. Внешний осмотр не выявил особенностей. Лимфатические узлы не пальпировались.

СО рта увлажнена недостаточно, смешанной слюны мало; у пациентов старше 65 лет – СО тусклого цвета, блеск отсутствовал, слюна пенистая, патологические элементы отсутствовали. Рецидива язвы не наблюдали.

Статистически значимого изменения показателей пародонтологического статуса не выявлено.

Комплексное обследование пациентов с хронической язвой позволило провести дифференциальную диагностику патологического процесса, однако

решающим методом в определении характера заболевания было трансоральное ультразвуковое исследование, которое показало структуру, границы, в том числе глубину поражения СОР, и особенности гемодинамики в области морфологического элемента. Полученные данные обеспечили диагностической информацией для принятия решения о маршрутизации и тактике лечения пациента.

Клинический пример

Пациент С., 1971 г. р., обратился с жалобами на боль при приеме пищи. Со слов пациента, боль появилась около 1,5 месяца назад, после проведения второго этапа дентальной имплантации, когда установили формирователи десны на уровне отсутствующих зубов 4.5, 4.6, 4.7, к врачу не обращался, самостоятельно использовал полоскания раствором хлоргексидина 0,05%, масло облепихи, улучшение состояния не наступало.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, поднижнечелюстной лимфатический узел справа увеличен 1,0 на 1,0 см, округлой формы, подвижный.

В полости рта: подъязычный валик справа гиперемированный, увеличенный, отечный, при пальпации плотной консистенции, болезненный. На слизистой оболочке подъязычного валика две язвы щелевидной формы размером 0,5 на 0,3 см с венчиком гиперкератоза, при пальпации болезненные. АФ-стоматоскопия с окрашиванием показала темно-бордовое свечение язвы, что характерно для воспалительного процесса. По данным осмотра и стоматоскопии установили предварительный диагноз L89 «Декубитальная» (хроническая) язва (рис. 100).

С целью дифференциальной диагностики характера язвенного процесса пациенту в день обращения провели трансоральное ультразвуковое исследование датчиком с частотой 22 МГц в двух режимах.

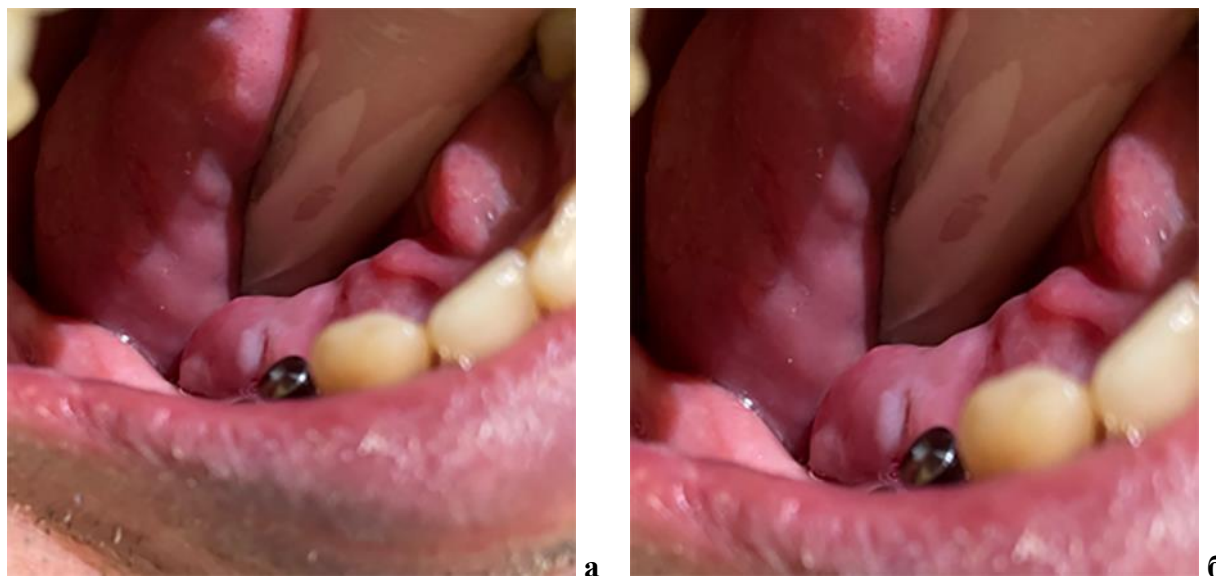


Рисунок 100. Фотографии полости рта пациента С. с клинической картиной хронической язвы слизистой оболочки:

а) две язвы на гиперемированной слизистой оболочке подъязычного валика справа, щелевидной формы с венчиком гиперкератоза, размером 0,5 на 0,3 см, болезненные; б) подъязычный валик гиперемированный, увеличенный, отечный, болезненный, плотной консистенции

На УЗИ-изображениях эхограммы подъязычного валика справа в В-режиме визуализировали гипоэхогенный однородный очаг с границами округлой формы, размером 1,5 на 1,0 см. В режиме доплеровского картирования архитектура сосудистой сети не изменена, объем микрокровотока увеличен в зоне пониженной эхогенности (рис. 101).

По итогам клинического обследования, стоматоскопии и УЗИ-диагностики подтвердили воспалительный характер патологических изменений СОР и поставили окончательный диагноз L89 «Декубитальная» (хроническая) язва.

В этот визит пациенту изготовили временные коронки на импланты, установленные в области 45, 46, 47. Назначена местная медикаментозная терапия курсом 7 дней: ротовые ванночки с раствором хлорсодержащего антисептика 3 раза в день, аппликации мази на основе НПВС 2 раза в день. Для определения биологических маркеров в ротовой жидкости пациенту выдали пробирку для сбора слюны утром натощак (рис. 102).

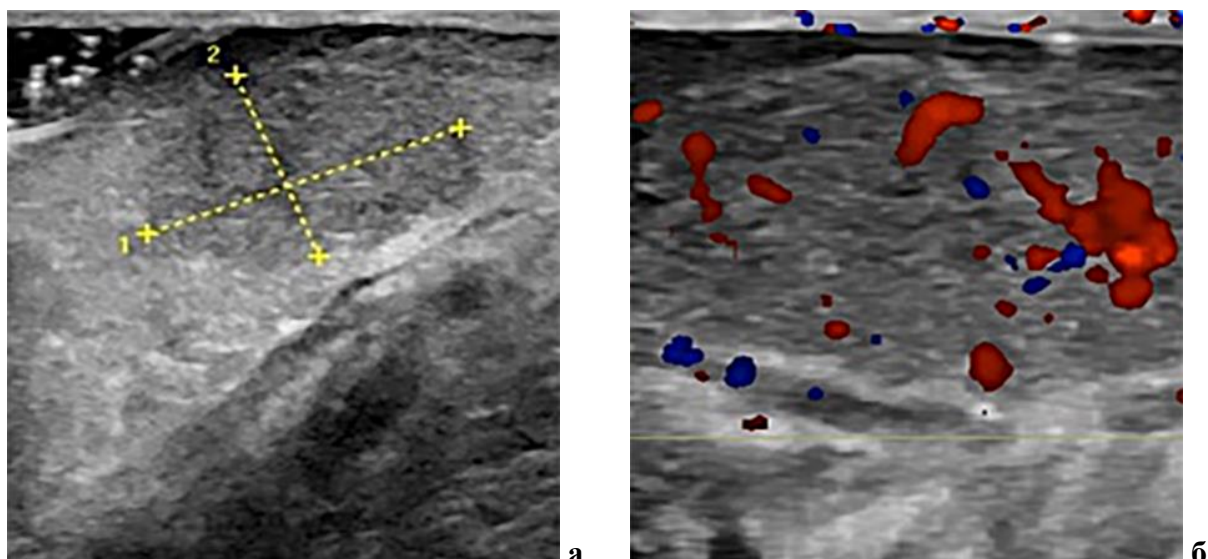


Рисунок 101. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования боковой поверхности языка пациента С. с хронической язвой слизистой оболочки рта:
 а) В-режим в проекции язвы гипозоногенный однородный очаг с четкими границами округлой формы; б) режим доплеровского картирования – архитектура сосудистой сети не изменена, объем микрокровотока увеличен в зоне пониженной эхогенности

Концентрация MMP-8 составила 243 нг/мл, TIMP-1 – 521 нг/мл, SCC – 435 мкг/мл, данные уровни белков характеризуют воспалительный процесс, при этом значение TIMP-1 преобладает над MMP-8, а SCC находится в пределах значений квартиля (25–75%), прогноз благоприятный. Через 14 дней временные конструкции заменили на постоянные (рис. 102).

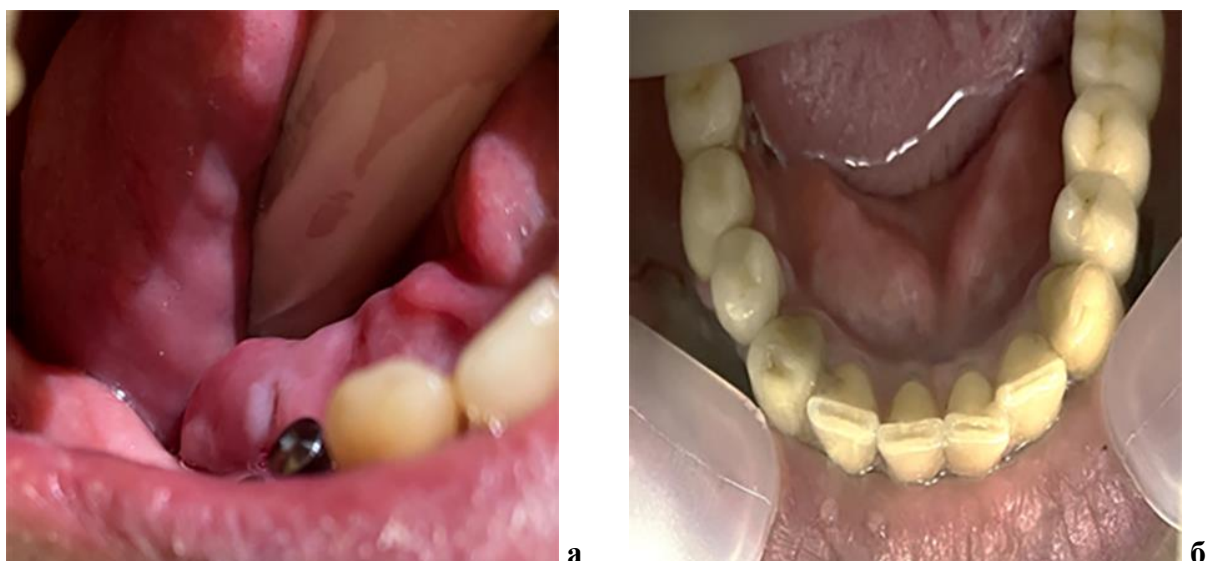


Рисунок 102. Фотографии полости рта пациента С. Клиническая картина до лечения (а) и после (б):

а) две язвы на гиперемированной слизистой оболочке подъязычного валика справа, щелевидной формы с венчиком гиперкератоза, размером 0,5 на 0,3 см, болезненные; б) слизистая оболочка подъязычного валика справа бледно-розового цвета, подъязычный валик безболезненный, мягкой консистенции. Металлокерамические коронки на имплантах, установленных в области зубов 4.5—4.7

Наблюдение через 90, 180 дней показало отсутствие жалоб у пациента. Внешний осмотр и обследование полости рта не выявили каких-либо изменений.

4.11 Анкетирование пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б)

Анкетирование 2б группы показало следующие результаты. Прежде всего пациенты предъявляли жалобы на резкую боль при приеме пищи, в особенности горячей, кислой, пряных продуктов; жжение, «покалывание» СО в другие периоды, рассказывали о канцерофобии – 15,5% обследованных.

Клинические симптомы более 1 месяца назад заметили 68,9% обратившихся за консультацией, около полугода со «светлыми» промежутками – 17,5%, о длительном течении заболевания более года и больше сообщили 13,6%. Большинство пациентов затруднились сообщить, с чем они связывали появление симптомов заболевания.

Впервые обратились с перечисленными жалобами 23,3% пациентов, ранее диагностирован плоский лишай у 76,7%, лечение проводили антисептическими полосканиями с 0,05%-м раствором хлоргексидина, гормональными мазями, в основном гидрокортизоновой (56,3%), аппликациями масляными растворами витамина А, облепихи и считали, что терапевтический эффект был краткосрочным.

По анкетам здоровья пациенты в возрасте 46–65 лет указали на выраженное изменение гормонального статуса у 63,2%, отметили заболевания СС системы 36,8% опрошенных.

Анкетированные в возрасте старше 65 лет указали на сочетанные соматические заболевания организма: ССС – 85,4%, ЖКТ – 78,1%, щитовидной железы – 36,6%, хронического бронхита – 14,6%.

Пациенты, участвующие в исследовании, проходили систематические, плановые осмотры у врачей соответствующего профиля, принимали назначенные лекарственные препараты и находились в состоянии компенсации основного заболевания.

Курили 5,8% обследуемых по 10–15 сигарет в день более 10 лет.

4.12 Внешний осмотр и осмотр полости рта пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б)

В ходе внешнего осмотра пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая особенности не установлены. Кожный покров физиологической окраски, красная кайма губ розового цвета, цианотичный оттенок ККГ выявили у 13,6%, морфологические элементы отсутствовали. Пальпация костей носа, периметра глазниц, скуловой области, контуров нижней челюсти безболезненная.

Снижение нижнего отдела лица отметили у 30,1% пациентов. Обследование мимических и жевательных мышц выявило односторонний тонус жевательной мышцы, девиацию нижней челюсти при открывании рта у 51,4% обследованных.

При пальпации лимфатических узлов у 40,7% участников 2б группы определили поднижнечелюстные – безболезненные, подвижные.

Осмотр преддверия и свода рта в 92,2% случаев показал, что соотношение свободной и прикрепленной десны, глубина и прикрепление уздечек губ не требуют коррекции и соответствуют нормальным параметрам. У 7,8% пациентов уздечка нижней губы располагалась выше границы свободной и прикрепленной десны в области центральных резцов и являлась показанием к проведению френулопластики.

У пациентов 46–65 лет СО передних отделов щек, мягкого и твердого неба бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, в возрасте 65 плюс – матовая, слюна пеннистая, ротовая жидкость отсутствовала у 15,8% обследованных.

На спинке языка отмечали небольшое количество белого налета, который легко снимался при поскабливании, у 36,8% язык отечный с отпечатками на боковых поверхностях, грибовидные сосочки атрофированы у 21,1%, выраженный венозный рисунок на вентральной и боковых поверхностях.

У больных старше 65 лет устья протоков околоушной и подчелюстной желез не выражены.

Расположение морфологических элементов диагностировали в дистальных отделах рта на: щеках – 79,5%, языке – 20,5% (спинка – 7,7%; боковые части – 12,8%).

На гиперемированной СО определяли белесоватые папулы с характерным сетчатым рисунком, одиночные или множественные эрозии неправильной формы, покрытые фибринозным налетом, при пальпации резко болезненные. Измеряли размеры патологических очагов: длина – $1,4 \pm 0,35$ см, ширина – $0,5 \pm 0,49$ см (рис. 103).

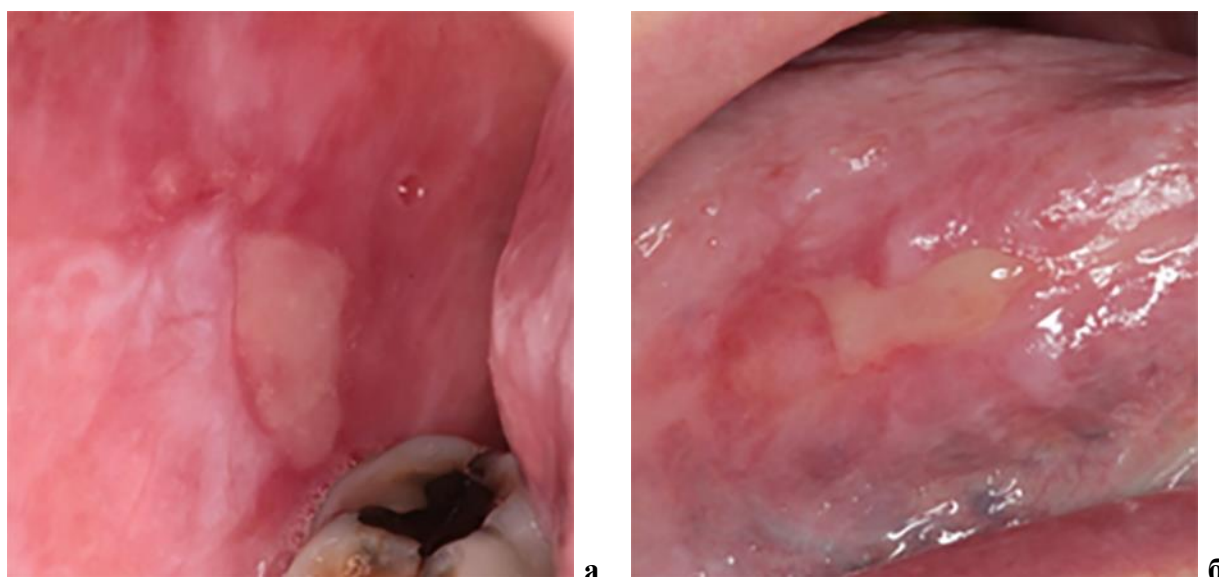


Рисунок 103. Фотографии полости рта. Клинические проявления эрозивно-язвенной формы плоского лишая:

а) пациентка О.: множественные мелкие эрозии на гиперемированной слизистой оболочке щеки справа в области зуба 4.7 и по линии смыкания зубов, овальной формы, покрытые

фибринозным налетом, резко болезненные; б) пациентка Ш.: эрозия на гиперемированной слизистой оболочке боковой поверхности языка справа в средней трети неправильной формы, покрытая фибринозным налетом

При осмотре зубов выявили стираемость режущего края и жевательной поверхности 1 степени у 76,9% пациентов, 2 степени – 23,1%. Соотношение верхней и нижней челюстей по ортогнатическому типу.

Зондирование зубов показало наличие кариеса, по формуле рассчитывали его интенсивность и распространенность.

В возрасте до 45 лет значение индекса КПУ составило $14,1 \pm 0,55$; в 56–65 лет – $14,6 \pm 0,81$, в соответствии с критериями ВОЗ определено как высокая интенсивность кариозного процесса; в 65–82 года $21,8 \pm 0,43$ установлено как очень высокая интенсивность, при сравнении данных индекса 46–55-летних и старше 65 лет рассчитана достоверность $p < 0,05$ (рис. 104).

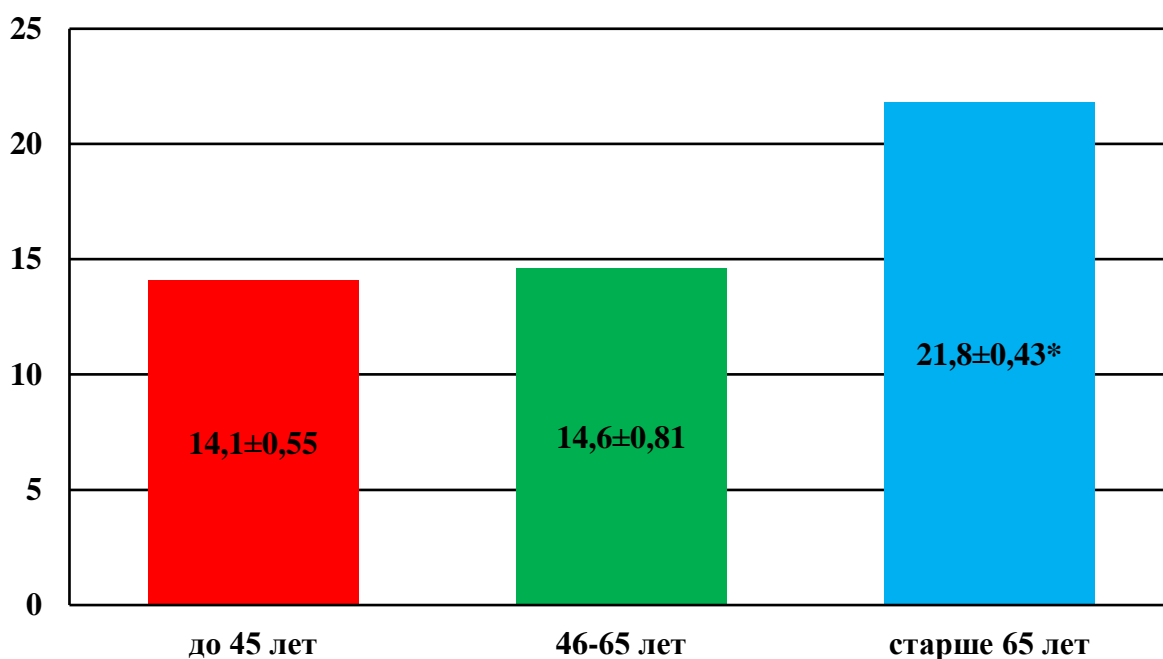


Рисунок 104. Значения индекса КПУ у пациентов, ранжированных по возрасту, с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (* $p < 0,05$)

Анализ составляющих индекса выявил: в возрасте до 45 лет код «К» встречался в 10,8%, «П» – 59,7%, «У» – 29,5%; у пациентов 46–65 лет: «К» – 8,9%, «П» – 42,8%, «У» – 48,3%; 65 лет и старше: «К» – 7,6%, «П» – 24,2%, «У» – 68,2%. Следует отметить, что у 13,9% зубы полностью отсутствовали.

С возрастом тенденция к возрастанию интенсивности кариеса сохранялась в данной группе, основной прирост значения индекса происходил за счет удаленных зубов.

Обследование пародонта показало наличие воспалительных явлений, десневые сосочки и свободная десна цианотичного цвета, отечны.

В возрасте до 45 лет глубина пародонтальных карманов составила $4,4 \pm 0,56$ мм, рецессия десны имела генерализованный характер на уровне $1,3 \pm 0,78$ мм, потеря пародонтального прикрепления – $5,7 \pm 0,84$ мм, кровоточивость при пародонтальном зондировании 51,8%, индекс гигиены – $2,1 \pm 0,74$. Таким образом, на основании инструментального исследования установлен диагноз «хронический генерализованный пародонтит средней тяжести» по МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 105).

У пациентов от 46 до 65 лет наблюдали увеличение размера пародонтальных карманов $5,2 \pm 0,47$ мм, рецессии – $2,1 \pm 0,35$ мм, потерю пародонтального прикрепления – $7,3 \pm 0,82$ мм, индекс кровоточивости – 55,2%, определили подвижность зубов 1–2 степени, индекс гигиены – $2,4 \pm 0,67$. Изменения в тканях пародонта соответствовали хроническому генерализованному процессу среднетяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 96).

В возрастной группе 65 лет и старше результат зондирования пародонтальных карманов составил $5,6 \pm 0,71$ мм, рецессия десны $2,3 \pm 0,65$ мм, нарушение пародонтального прикрепления – $7,9 \pm 0,96$ мм, горизонтальное зондирование показало наличие односторонних фуркационных дефектов в области моляров верхней и нижней челюстей $1,9 \pm 0,51$ мм, кровоточивость – 56,4%, подвижность зубов 1–2 степени, гигиенический индекс – $2,5 \pm 0,36$. По итогам обследования диагностирован хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени. МКБ – K05.31 Хронический пародонтит (рис. 105).

Уровень гигиены по качественной характеристике соответствовал «плохому». К возрасту 65 лет и старше тяжесть воспалительных явлений в пародонте нарастает: глубина пародонтальных карманов в 1,3 раза, рецессия в 1,1

раза, потеря пародонтального прикрепления в 1,4 раза выше по сравнению с возрастом до 45 лет.

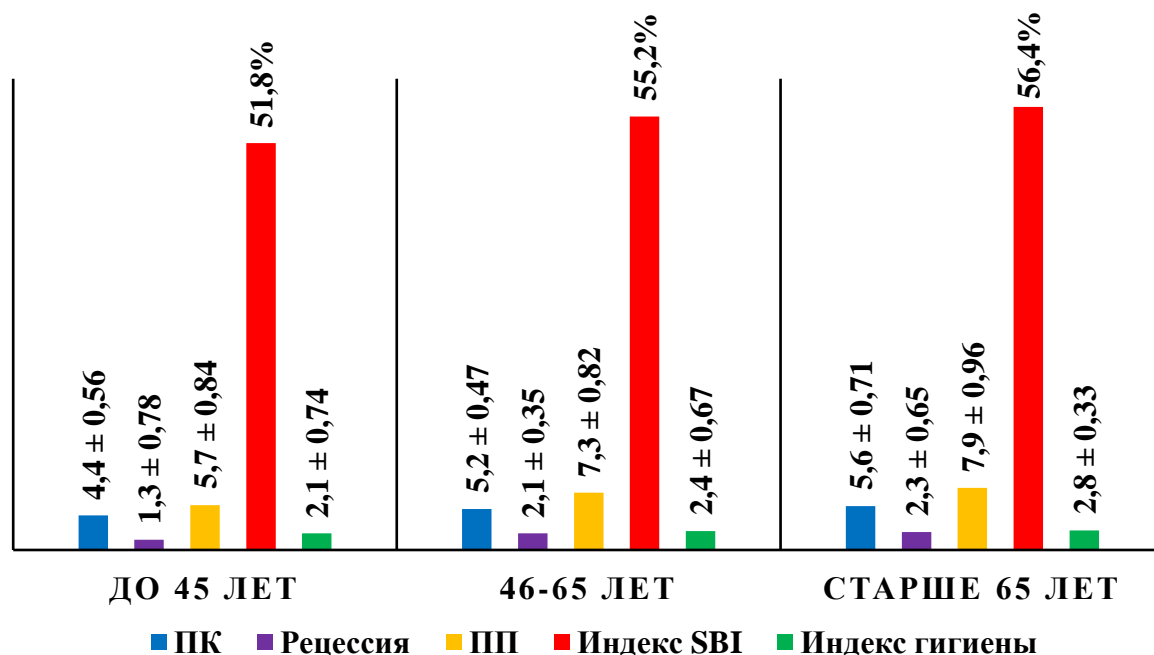


Рисунок 105. Пародонтологический статус пациентов, ранжированных по возрасту, с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Оценивали состоятельность ортопедических конструкций: 40,8% обследованных пользовались съемными протезами, которые не выполняли своей функции и требовали повторного изготовления. Несостоятельные несъемные конструкции выявлены в 34,7%.

Основной местной причиной, поддерживающей воспалительную реакцию СОР у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ, была травма: до 65 лет в 63,4% острым краем зуба, в результате соприкосновения СО с ортопедическими конструкциями с напылением нитрид титана – 36,6%; старше 65 лет – в 83,7% элементами удерживающей системы частично или полностью съемных протезов, 16,3% – острым краем зуба.

4.13 Конусно-лучевая компьютерная томография пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая (группа 2б)

По данным КЛКТ визуализировали состояние периапикальных тканей зубов, костной ткани альвеолярной части и отростка челюстей. Дополнительно

выявляли скрытые кариозные полости на контактных поверхностях и корнях зубов.

Выявили у пациентов до 45 лет кариозный процесс в 10,8% случаев, зубы восстановлены пломбами – 59,7%, из них выявлены с запломбированными корневыми каналами 41,3%, деструкция костной ткани в области корней зубов определена у 29,7%. Замещение дефектов зубных рядов выполнено мостовидными конструкциями в 85,7%. Несостоятельные ортопедические конструкции установлены в 10,8% обследований.

В возрасте 46–65 лет количество зубов с кариесом составило 8,9%, под пломбами 2,3%, восстановлены пломбами 42,8%, из них эндодонтически леченные 30,1%. Деструкция костной ткани в области корней зубов диагностирована у 21,4%. Отсутствующие зубы замещены мостовидными конструкциями у 54,8% пациентов, несостоятельные искусственные коронки выявлены у – 18,6%.

В возрастной группе старше 65 лет определили зубы с кариесом у 5,2%, кариесом корня – 2,4%, пломбами – 24,2%, из них пломбированные корневые каналы имели 17,8%, деструкция костной ткани в области корней зубов выявлена у 13,2%. Дефекты зубных рядов восстановлены мостовидными конструкциями у 24,8%, несостоятельность конструкций выявлена у 5,3%.

Анализ состояния костной ткани челюстей показал у 30,8% отсутствие замыкающей компактной пластинки, деструкцию межзубных перегородок до 1/2 длины корня; 69,2% – от 1/2 до 2/3 межальвеолярной высоты с образованием костных карманов на всю длину корня (рис. 106).

Замыкающая компактная пластинка верхней и нижней челюстей разрушена. Деструкция межальвеолярных перегородок на 2/3 длины корня в области зубов 16, 27, 41, 46, 47, до 1/2 – 14–23, 36–45. Отсутствуют зубы: 16, 25, 26, 42. Зубы 17, 15, 11, 24, 27, 37, 36, 35, 41, 43, 46, 47 запломбированы. Зубы 17, 11: корневые каналы заполнены рентгеноконтрастным пломбировочным материалом. Зубы 17, 27, 47 – определена деструкция в периапикальной

области с четкими контурами в области зубов. Зубы 15, 47 – визуализирован кариес корня.



Рисунок 106. Скриншот конусно-лучевой компьютерной томографии в режиме панорамного реформата пациента М.

По результатам КЛКТ выявлены хронические очаги инфекции, которые усугубляют течение ПЛ, кроме того, объективно подтверждены местные факторы, поддерживающие воспалительный процесс СО. Дифференциальные рентгенологические признаки, характерные для пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ, не выявлены.

4.14 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта по стандартной методике (группа 2б)

В качестве дополнительного метода диагностики проводили исследование вторичных элементов: эрозия, язва АФ-стоматоскопией. Представлены клинические примеры с истинно и ложно положительными результатами АФС (рис. 107).

АФС-исследование эрозивно-язвенных элементов ПЛ определило ложно положительные результаты – 49,5%, истинно положительные – 1,9%, ложно

отрицательные – 2,9%, истинно отрицательные – 45,7%. Установили чувствительность АФ-стоматоскопии 39,6%, специфичность – 48%.

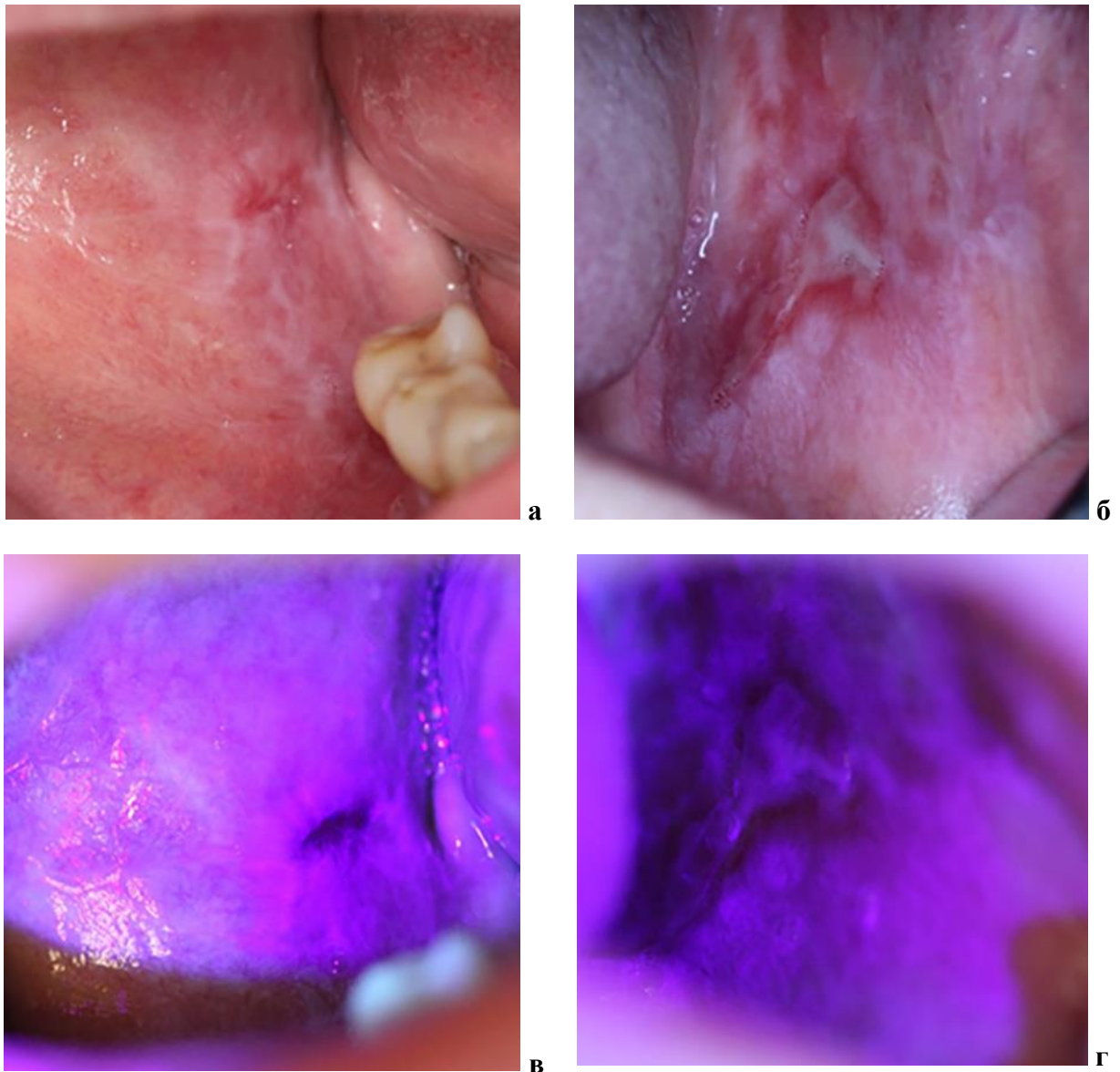


Рисунок 107. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по стандартной методике у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта:

а) пациентка Г.: серые папулы с характерным рисунком в виде листьев папоротника на гиперемированной СО щеки справа в ретромолярной области по линии смыкания зубов 17, 16, 46, 47, эрозия неправильной продольной формы, размером 0,5 на 0,3см, болезненная, мягкой консистенции; б) темное свечение эрозии при стоматоскопии; в) пациентка М.: обширная язва на гиперемированной СО щеки слева в ретромолярной области полигональной формы, окруженная сеткой белесоватых папул, размером 1,4 на 0,7см, резко болезненная,

определили уплотнение по нижнему краю элемента; г) темно-красное свечение язвы при стоматоскопии

Диагностика патологических очагов ПЛ с применением стоматоскопии показала достоверные данные у 47,6% пациентов в определении воспалительного характера течения заболевания, в 52,4% тест обладал сомнительной информацией, что требовало проведения дополнительного обследования.

4.15 Аутофлуоресцентная стоматоскопия пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта по усовершенствованной методике (группа 2б)

Усовершенствованная стоматоскопия за счет изменения флуоресценции показала топографию границ морфологических элементов ПЛ и зону забора биологического материала для обеспечения точности цитологического результата.

Усовершенствованная АФС-диагностика показала следующие результаты: истинно положительные – 2,9%, истинно отрицательные – 97,1%, следует отметить, что ложных срабатываний не выявили. Количество определения истинно отрицательных ответов данного диагностического теста возросло в 2,1 раза в сравнении со стандартной методикой, истинно положительных – в 1,5. На клиническом примере представлен истинно отрицательный результат АФС (рис. 108).

Чувствительность и специфичность усовершенствованной методики составила 100%. Окрашивание морфологических элементов позволило эффективно выявлять границы патологических очагов и распространенность воспалительного процесса.

Несмотря на эффективность АФС с окрашиванием, диагностическая информация носила субъективный характер, так как основана на визуальной оценке флуоресценции.

Кроме того, стоматоскопия не показывала состояние структуры СОР в зоне патологических изменений.

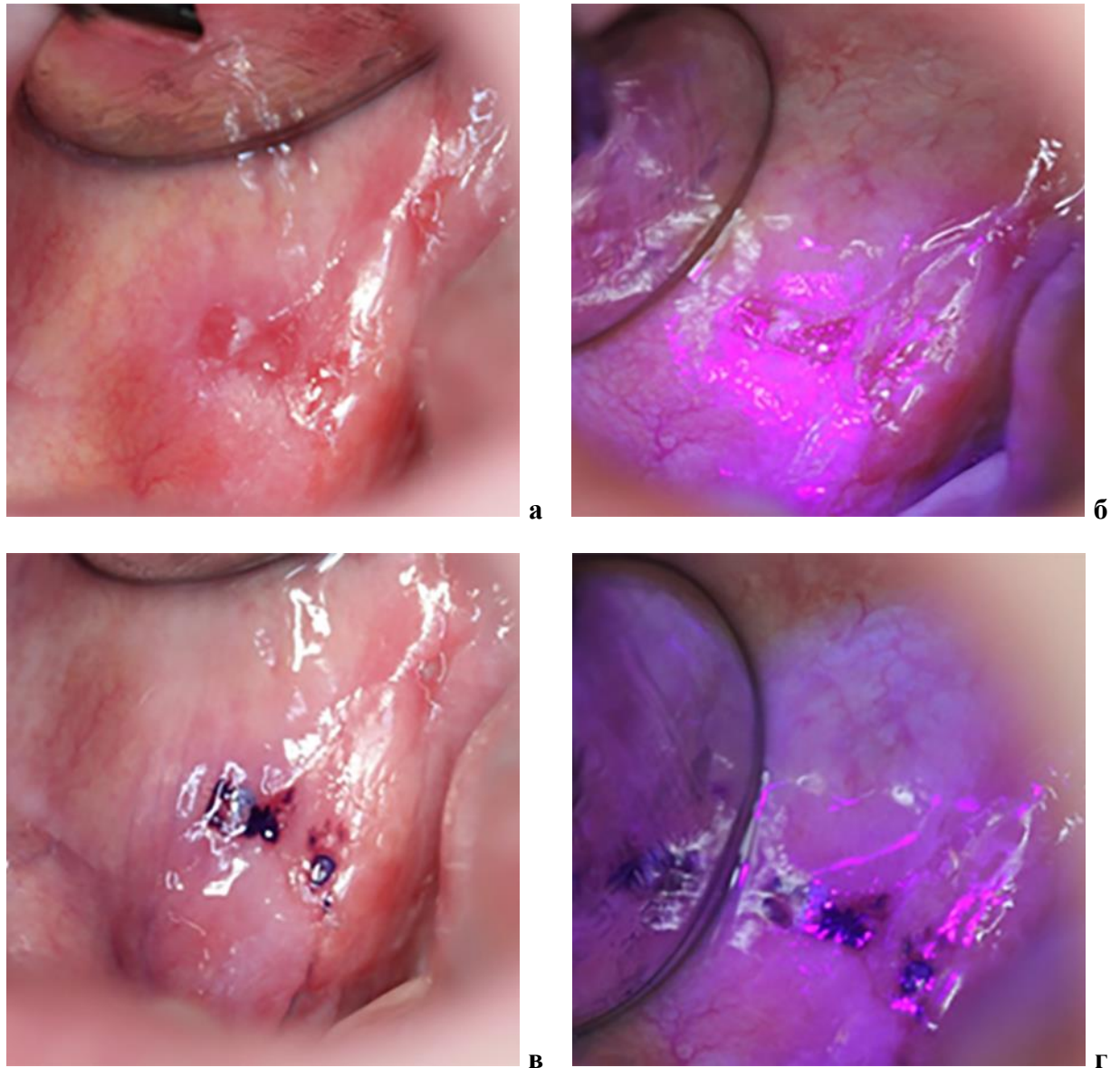


Рисунок 108. Фотографии полости рта. Клиническая картина и результат проведения АФС по усовершенствованной методике у пациентки К. с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта:

а) на гиперемированной слизистой оболочке щеки справа по линии смыкания зубов 45-47 и ретромолярной области эрозии неправильной формы, окруженные белесоватыми папулами; б) красное свечение патологического очага при стоматоскопии; в) окрашивание 1%-м раствором толуидинового синего; г) темно-бордовый цвет флуоресценции при повторной стоматоскопии

4.16 Трансоральное ультразвуковое сканирование пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)

Пациентам с эрозивно-язвенной формой ПЛ проводили УЗ-исследование морфологических элементов датчиком в В-режиме. На эхограммах в проекции визуализируемого на СО участка измененной архитектоники тканей определяли гипоэхогенные участки различной протяженности, с ровными контурами, неравномерно выраженной глубины, неоднородной структуры за счет мелкоочечных гиперэхогенных включений. При исследовании в режиме доплеровского картирования в зонах изучаемых участков микрокровооток отсутствовал, однако ниже патологических очагов обнаруживали микрокровооток.

Описанные эхопризнаки свидетельствовали о доброкачественном характере течения эрозивно-язвенной формы ПЛ (рис. 109, 110).

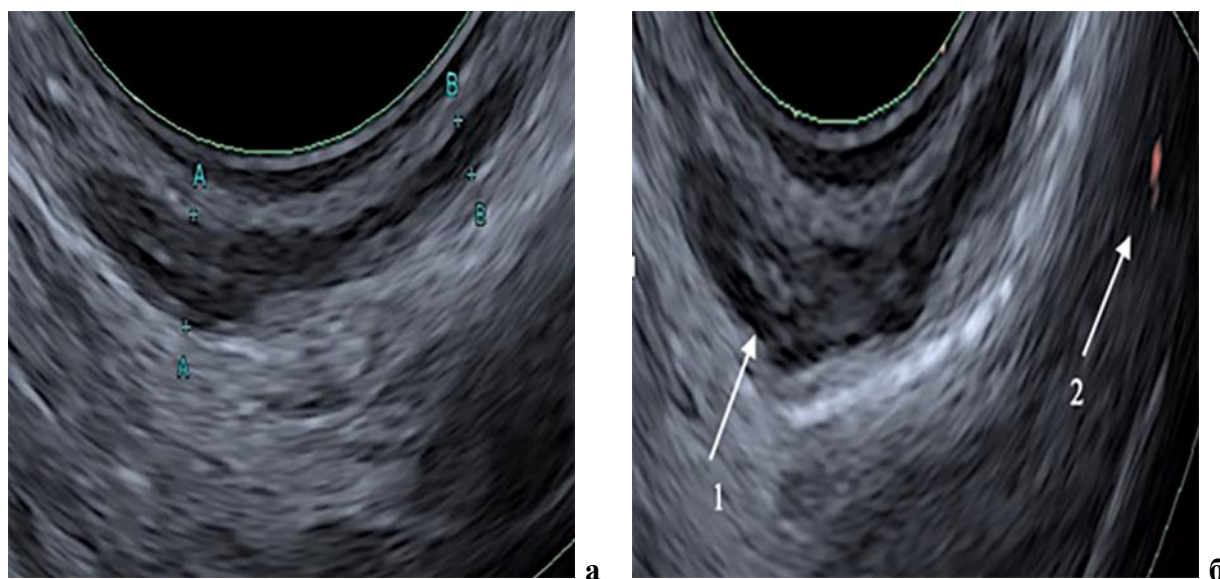


Рисунок 109. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования щеки пациентки О. с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта: а) В-режим в проекции патологического очага гипоэхогенный участок с ровными контурами и мелкими гиперэхогенными включениями вокруг; б) режим доплеровского картирования – аваскулярная гипоэхогенная зона (1), микрокровооток ниже патологического очага (2)

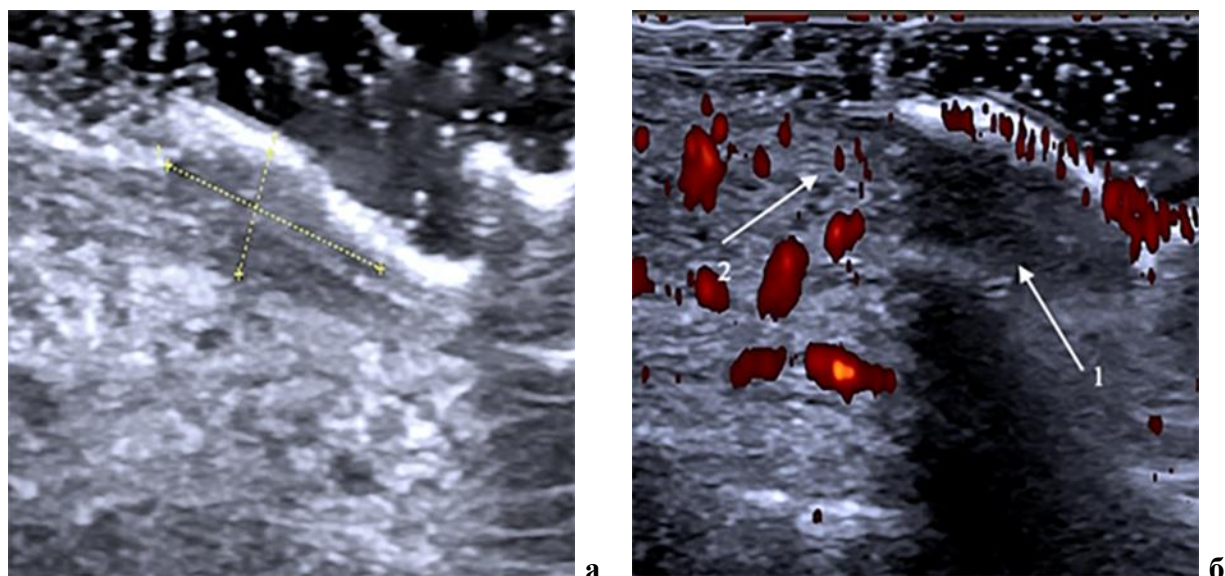


Рисунок 110. Скриншоты эхограмм. Картина ультразвукового сканирования спинки языка справа пациентки С. с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта:

а) В-режим в проекции патологического очага гипоэхогенный участок неправильной формы с ровными границами, расположенный в подслизистом слое, с округлыми границами; б) режим доплеровского картирования – отсутствие капилляров в зоне пониженной эхогенности (1), микрокровооток распределен по границам гипоэхогенной зоны (2).

УЗ-исследование позволило объективно установить видимые размеры (длину, ширину) и глубину патологического изменения СО.

Измерение вторичных морфологических элементов с помощью УЗИ-датчика показало точные параметры эрозии или язвы ПЛ: длина – $1,1 \pm 0,56$ см, ширина – $0,6 \pm 0,43$ см, глубина – $0,03 \pm 0,27$ см. Статистически достоверных отличий оценки величины патологических очагов методами клиническим и ультразвуковым не установили ($p > 0,05$).

Структурные изменения СО в области элементов эрозивно-язвенной формы ПЛ изучали на морфологических препаратах, полученных в результате соскоба с поверхности патологических очагов.

Выявлено 100%-е совпадение результатов ультразвукового сканирования и результатов цитологии: в 97,1% случаев установлено доброкачественное течение ПЛ; в 2,9% – неопластическая трансформация.

В цитологических препаратах наблюдали явления гиперкератоза и выраженную лимфоидную инфильтрацию.

4.17 Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)

4.17.1 Клинический и биохимический анализ периферической крови

По данным анкет о состоянии здоровья больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ отметили патологию ССС, ЖКТ, легких, щитовидной железы в стадии ремиссии. На этапе клинического обследования для оценки общего состояния организма пациентов направляли на лабораторные исследования крови и консультацию профильных специалистов.

Затем совместно с врачом-терапевтом для каждого пациента составляли индивидуальный план терапии, направленной на патогенетические звенья ПЛ, с учетом наличия сопутствующего соматического заболевания.

У пациентов 2б группы характеристики периферической крови находились в пределах возрастных физиологических изменений, статистически значимых различий между группами контроля и эрозивно-язвенной формой ПЛ не отмечено ($p < 0,05$) (табл. 37).

Таблица 37. Показатели клинического анализа крови пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая, ранжированных по возрасту, и без патологии слизистой оболочки рта

Общие показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с эрозивно-язвенной формой ПЛ		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Гемоглобин, г/дл	12,4±0,53	12,1±0,98	12,3±0,63	12,9±1,57
Эритроциты, млн/мкл	4,5±0,76	4,3±0,45	4,1±0,75	4,0±0,89
Тромбоциты, тыс/мкл	292,1±0,62	290,5±0,97	291,2±0,78	287,1±1,34
Лейкоциты, тыс/мкл	5,4±0,34	6,7±0,51	7,8±0,65	9,1±0,85
Нейтрофилы, %	68,2±1,9	69,7±1,54	70,1±2,14	70,8±2,31
Лимфоциты, %	30,6±2,18	29,7±1,71	32,4±1,67	31,9±1,71
Эозинофилы, %	2,0±0,51	1,9±0,87	2,1±0,66	2,2±0,45
СОЭ, мм/час	11,9±0,41	12,8±0,59	12,5±0,62	12,9±0,81
<i>p < 0,05 – при сравнении между группами</i>				

Исследовали обменные процессы в организме по концентрации глюкозы; ферментов АЛТ и АСТ; СРБ; ревматоидного фактора (табл. 38). Анализ биохимических значений крови показал, что у пациентов в возрасте старше 65 лет концентрация глюкозы выше нормальных показателей на $1,9 \pm 0,37$ ммоль/л, С-реактивного белка – на $4,5 \pm 2,38$ мг/л (табл. 38).

Таблица 38. Показатели биохимического анализа крови пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая, ранжированных по возрасту, и без патологии слизистой оболочки рта

Биохимические показатели крови	Без патологии СОР	Пациенты с эрозивно-язвенной формой ПЛ		
		до 45 лет	46–65 лет	старше 65
Глюкоза, ммоль/л	$5,8 \pm 0,13$	$5,7 \pm 0,98$	$6,2 \pm 0,84$	$6,9 \pm 0,37^*$
Трансаминаза аланиновая, ед/л	$30,2 \pm 0,23$	$31,8 \pm 1,46$	$35,2 \pm 1,79$	$36,8 \pm 1,74$
Трансаминаза аспаргиновая, ед/л	$23,2 \pm 1,87$	$25,7 \pm 1,59$	$26,1 \pm 1,71$	$25,9 \pm 2,63$
С-реактивный белок, мг/л	$3,1 \pm 0,22$	$4,2 \pm 0,90$	$6,2 \pm 0,45$	$9,9 \pm 2,38^*$
Ревматоидный фактор, ед/мл	$9,6 \pm 0,76$	$9,7 \pm 0,42$	$10,9 \pm 1,56$	$11,7 \pm 1,67$
$p < 0,05$ – при сравнении между группами; * – выше нормальных значений				

По данным изучаемых параметров периферической крови не установили диагностически достоверных данных, характерных для эрозивно-язвенной формы ПЛ.

4.17.2 Биохимические исследования смешанной слюны

Для получения достоверных статистических различий между группой 2б и контрольной группой без заболеваний СОР при исследовании смешанной слюны определяли концентрации матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы ТИМП-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношения в ротовой жидкости пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ.

Выбор метода анализа проводился на основе критерия Колмогорова-Смирнова. Расчет данного критерия показал, что наши данные в исследуемых группах не подчиняются нормальному закону распределения. Таким образом, для оценки уровня биологических маркеров в двух группах применяли непараметрический метод статистического анализа. В качестве непараметрических

методов были выбраны статистический критерий Манна-Уитни (для сравнения различий в двух независимых группах) и критерий Уилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности исследуемого признака), а в качестве центральной тенденции использовали медиану, квартили, меру разброса данных – межквартильный размах.

Рассчитанный U-критерий Манна-Уитни не выявил статистически значимого изменения концентрации ММР-8 в слюне больных ПЛ в сравнении с контролем ($p > 0,05$). Характеристика центральной тенденции – медиана – в группе 2б составила 117 нг/мл, в контрольной – 210 нг/мл, межквартильный размах – 89,5–367 нг/мл и 115–262 нг/мл соответственно (табл. 39).

Однако, как показали значения, рассчитанные по точному критерию Фишера, в группе 2б 30,1% обследованных имеют ММР-8 ($p = 0,1$) выше 335 нг/мл верхнего предела в контрольной группе. Данные результаты исследования означали, что у каждого третьего пациента с эрозивно-язвенной формой ПЛ зарегистрировали превышение концентраций изучаемого маркера относительно здоровых (рис. 111).

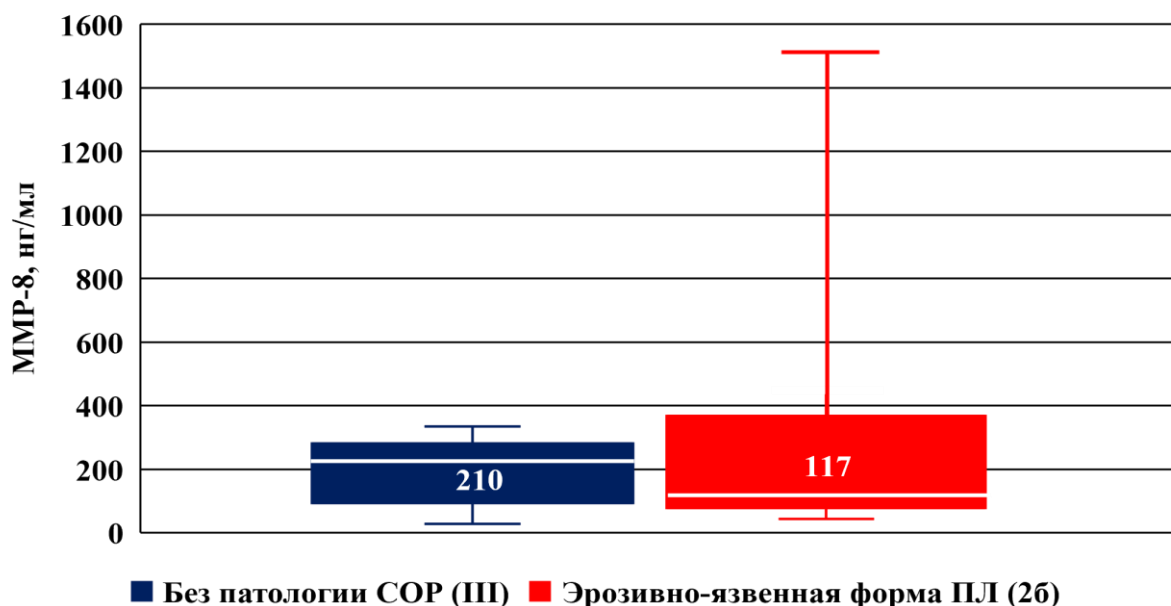


Рисунок 111. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p > 0,05$)

Таблица 39. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ	ММР-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	28,7–335	210	115–262
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (2б)	43,8–1507	117	89,5–367
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Далее было проведено исследование биомаркера ММР-8 у больных группы 2б с эрозивно-язвенной формой ПЛ до и после лечения с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, который не продемонстрировал статистически значимых различий в результатах проведенного лечения ($p>0,05$). Однако определили, что у 30,1% пациентов с исходными значениями ММР-8 больше верхнего предела контрольной группы после лечения медиана данного показателя значительно возросла и составила 211 нг/мл, в дальнейшем, через 90 дней у данной категории больных наблюдали рецидив заболевания (рис. 112, табл. 40).

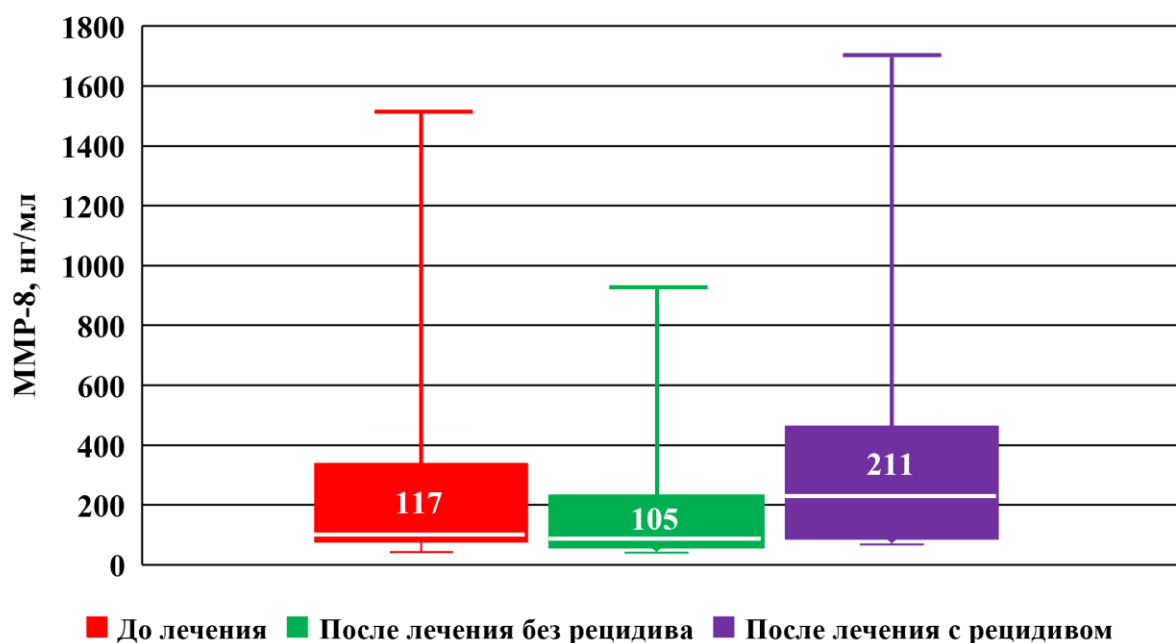


Рисунок 112. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p>0,05$)

Таблица 40. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p>0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	MMP-8, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	43,8–1507	117	89,5–367
после лечения без рецидива	41,4–937	105	64,7–226
после лечения с рецидивом	68,8–1704	211	94,3–448
P Wilcoxon Matched Pairs Test	>0,05		

Результаты проведенного анализа концентрации TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ СОР и без патологии (таб. 41). U-критерий Манна-Уитни также не выявил достоверных статистически значимых отличий в уровнях TIMP-1 в слюне больных 2б группы и контрольной ($p>0,05$), показатели медианы и меры разброса составили 615 (244–1037) и 625 (610–1128) нг/мл соответственно (рис. 113).

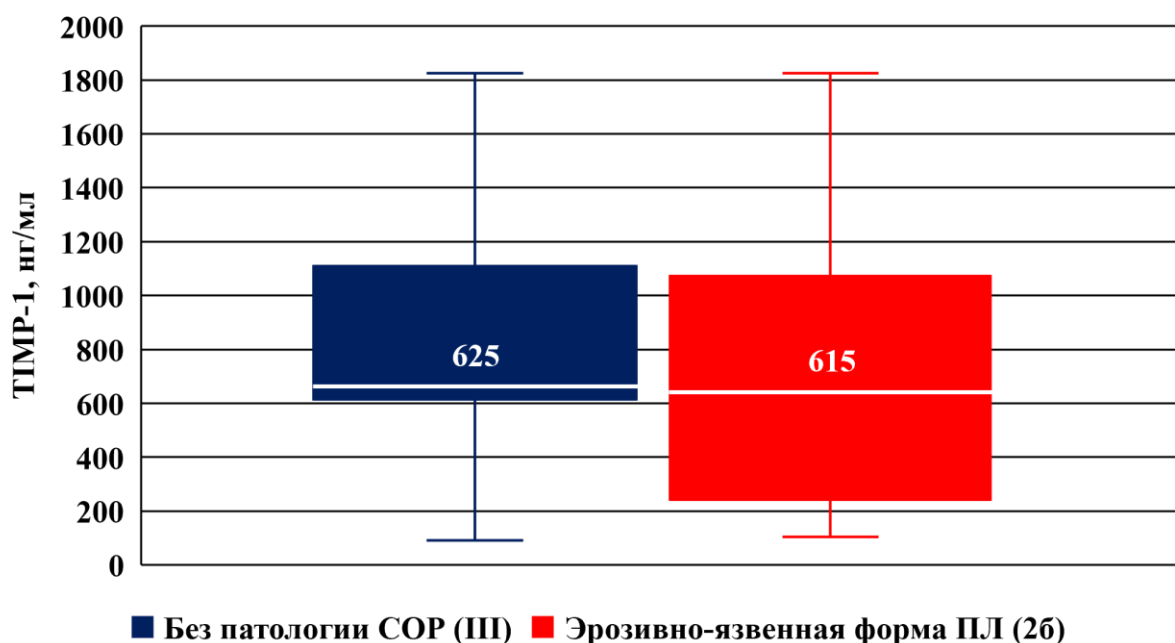


Рисунок 113. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Таблица 41. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

Группа	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	91,1–1825	625	610–1128
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (26)	105–1825	615	244–1037
P Mann-Whitney U test	>0,05		

Для определения эффективности применяемого метода лечения и оценки прогноза заболевания провели сравнения данных анализируемой группы 26 с эрозивно-язвенной формой ПЛ до и после лечения. Медиана показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов данной группы до лечения составила 620 нг/мл (межквартильный размах 612–1037 нг/мл), после лечения – практически не отличалась. У пациентов после курса терапии с медианой концентрации TIMP-1 598 нг/мл (межквартильный размах 206–912 нг/мл ($p>0,05$)) наблюдали ремиссию ПЛ, с медианой 631 нг/мл (межквартильный размах 316–1367 нг/мл ($p>0,05$)) через 90 дней наблюдали рецидив заболевания. Как видим, числовое значение медианы до и после проведенного лечения вне зависимости от течения ПЛ практически не отличались (таб. 42, рис. 114).

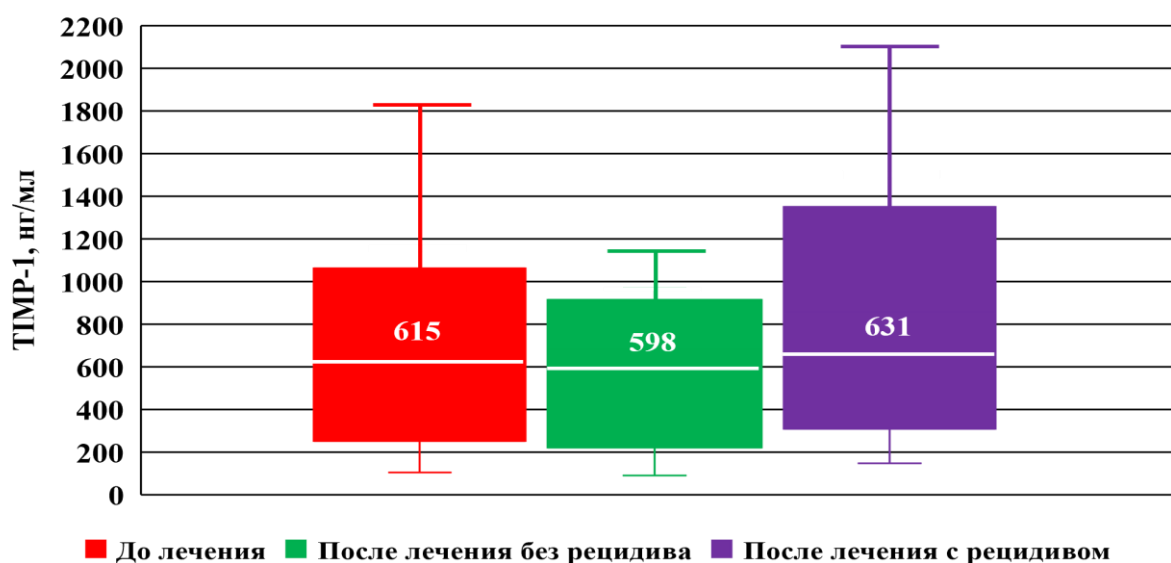


Рисунок 114. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p>0,05$)

Таблица 42. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p>0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	TIMP-1, нг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	105–1825	615	244–1037
после лечения без рецидива	91–1154	598	206–912
после лечения с рецидивом	147–2101	631	316–1367
P Wilcoxon Matched Pairs Test	>0,05		

Статистические характеристики SCC в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ СОР и без патологии (рис. 115, таб. 43). Расчет теста U-критерия Манна-Уитни при сравнении биомаркера концентрации SCC между 2б группой и контрольной показал статистически значимо большие достоверные различия ($p<0,05$, Mann-Whitney U test), значения медианы установлены 527 и 232 мкг/мл соответственно (рис. 115).

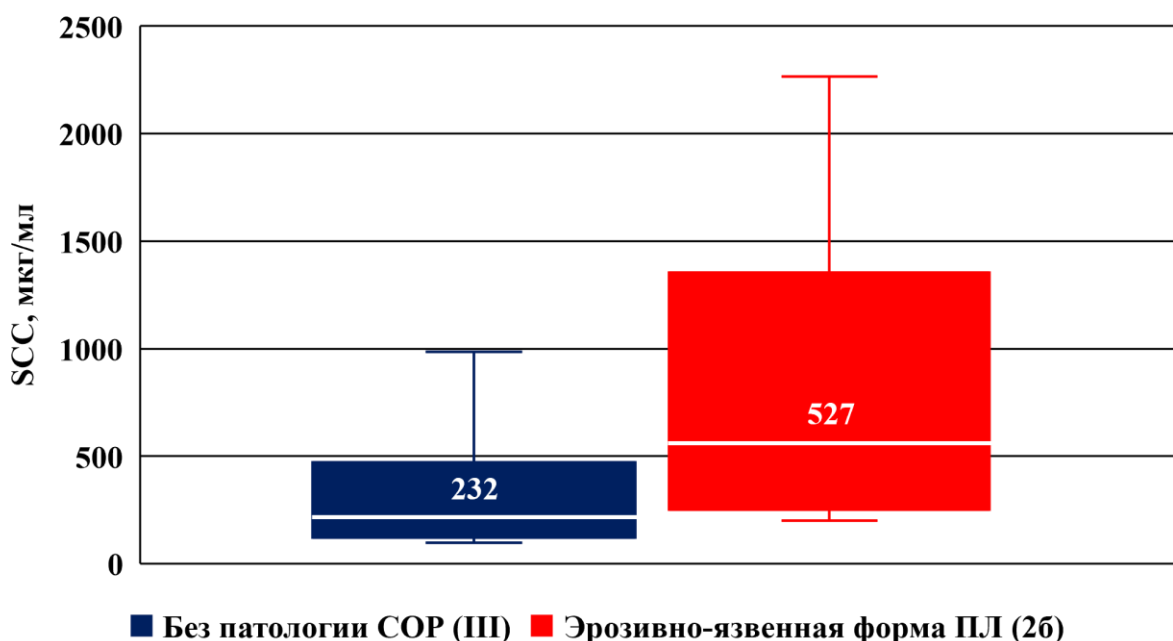


Рисунок 115. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p<0,05$)

Расчет точного критерия Фишера показал, что вероятность диагностирования значений белка более 985 мкг/мл выше верхнего предела в контрольной

группе в 2б группе составила 40,8% ($p=0,01$). Полученные данные указывают на перспективность измерений SCC в слюне больных эрозивно-язвенной формой ПЛ (таб. 43).

Таблица 43. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p<0,05$)

Группа	N	SCC, мкг/мл		
		Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	19	97,8–985	232	119–479
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (2б)	103	219–2264	527	260–1340
P Mann-Whitney U test		<0,05		

Анализ концентрации SCC после лечения у 40,8% пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ выявил сильную тенденцию к повышению медианы 811 мкг/мл по сравнению с исходным значением показателя 527 мкг/мл, ($p\geq 0,05$), через 90 дней при клиническом осмотре у них диагностировали рецидив заболевания. У пациентов с центральной характеристикой 451 мкг/мл после лечения, что недостоверно ниже начальных данных ($p\geq 0,05$), (таб. 44, рис. 116), осмотр через 90 дней не выявил клинических признаков обострения ПЛ.

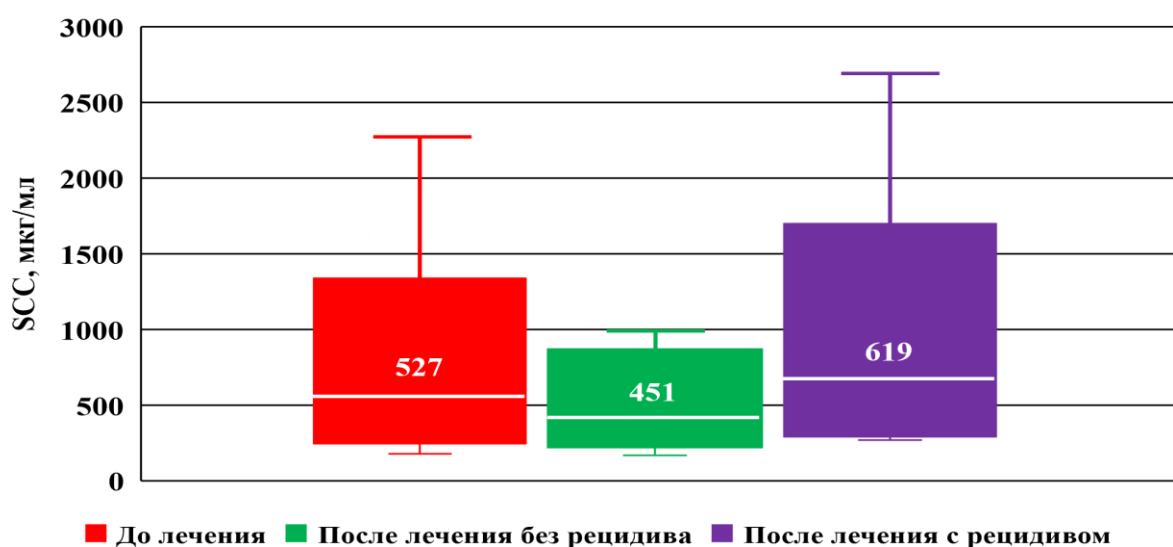


Рисунок 116. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p\geq 0,05$)

Таблица 44. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p \geq 0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	SCC, мкг/мл		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	219–2264	527	260–1340
после лечения без рецидива	198–992	451	243–785
после лечения с рецидивом	269–2697	811	360–1708
P Wilcoxon Matched Pairs Test	$\geq 0,05$		

Дальнейшее исследование соотношений маркеров MMP-8/TIMP-1, SCC/TIMP-1, SCC/MMP-8 показал следующие результаты.

Непараметрический U-критерий Манна-Уитни при исчислении центральной медианы соотношения MMP-8/TIMP-1 пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ (0,20) и без заболеваний СОР (0,25) не выявил достоверных статистических отличий при проведении сравнения данных анализируемых групп ($p > 0,05$) (таб. 45).

Таблица 45. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p > 0,05$)

Группа	MMP-8 / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,03–0,85	0,25	0,17–0,42
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (26)	0,08–2,47	0,20	0,12–1,49
P Mann-Whitney U test	$> 0,05$		

Рассчитанный точный критерий Фишера продемонстрировал, что в 40,8% случаев уровень соотношения MMP-8/TIMP-1 в группе пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ значительно превышал верхний предел, достигнутый в контрольной группе пациентов без патологии СОР и составил 0,85 ($p = 0,009$) (рис. 117).

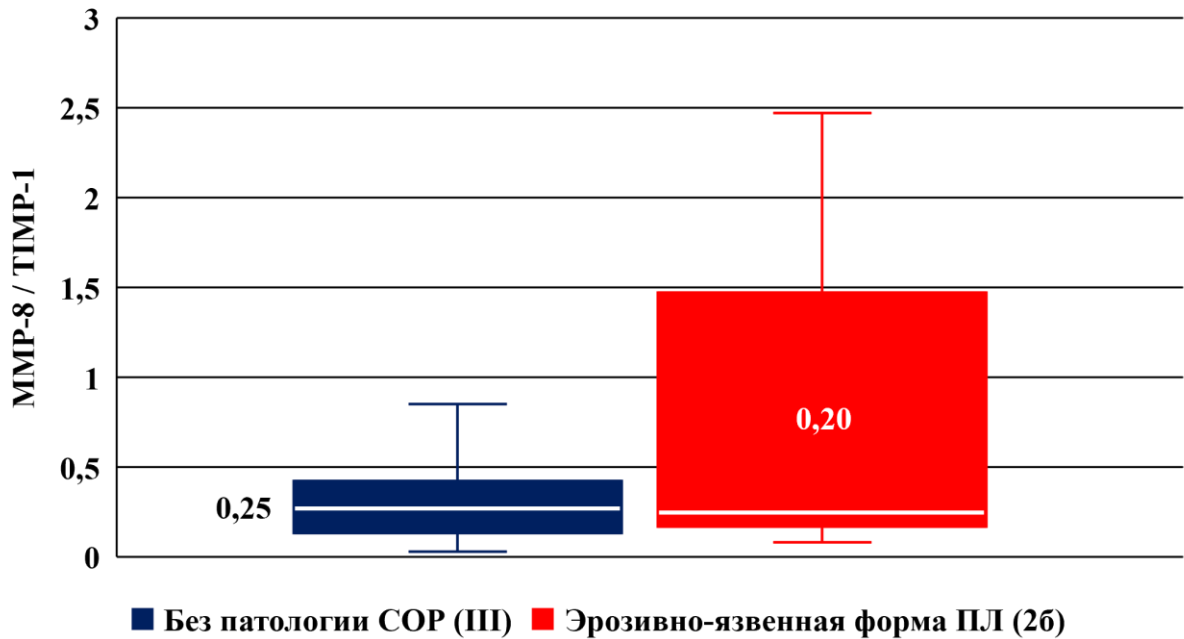


Рисунок 117. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p>0,05$)

При повторном изучении соотношения биомаркеров MMP-8/TIMP-1 у пациентов группы 2б значение медианы составило 0,12 по сравнению с первоначальным значением 0,20. У 40,8% обследованных с начальными значениями выше верхнего предела контроля (0,85) после курса терапии установили соотношение 0,67 и диагностировали рецидив заболевания через 90 дней. При этом показатель медианы MMP-8/TIMP-1 не имел статистически значимых различий $p>0,05$. (табл. 46, рис. 118).

Таблица 46. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя MMP-8/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p\geq 0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	MMP-8 / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	0,08–2,47	0,20	0,12–1,49
после лечения без рецидива	0,05–1,45	0,12	0,10–0,97
после лечения с рецидивом	0,11–2,93	0,67	0,33–1,82
P Wilcoxon Matched Pairs Test	$\geq 0,05$		

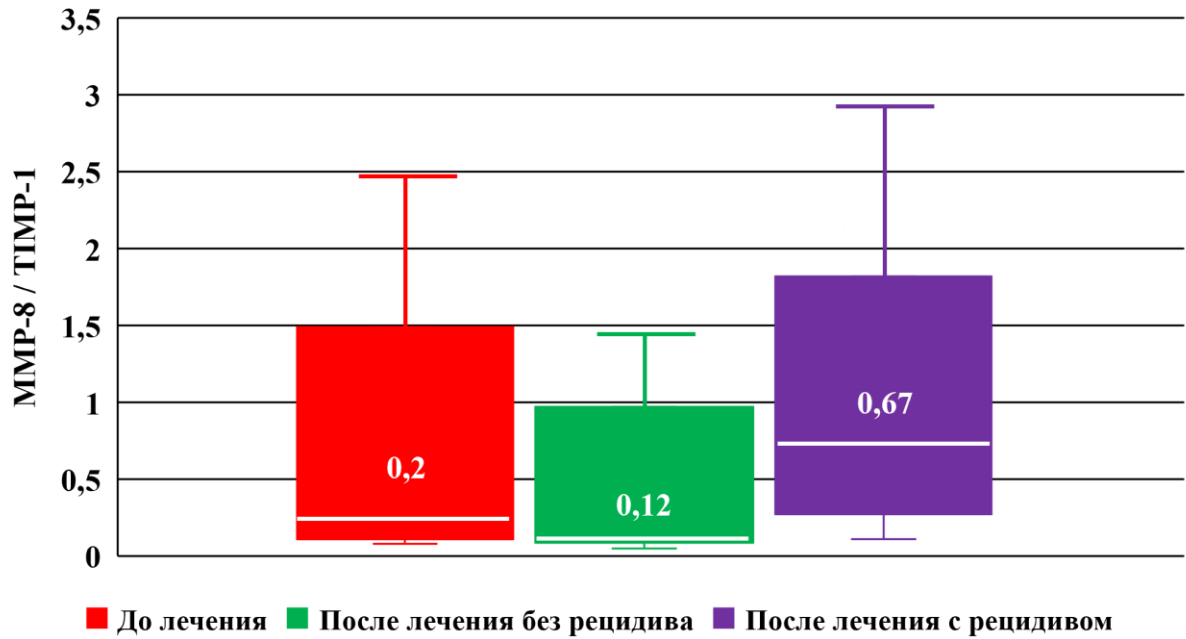


Рисунок 118. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя ММР-8/ТИМР-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p \geq 0,05$)

Достоверные статистически значимые различия выявлены при сравнении соотношения SCC/ТИМР-1 ротовой жидкости в группах с эрозивно-язвенной формой ПЛ и здоровых людей ($p < 0,05$). Показатели медианы в данных изучаемых группах составили 1,19 и 0,36 соответственно (таб. 47, рис. 119).

Таблица 47. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ТИМР-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Группа	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,10–1,59	0,36	0,19–0,89
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (2б)	0,24–12,8	1,19	0,36–2,18
P Mann-Whitney U test	<0,05		

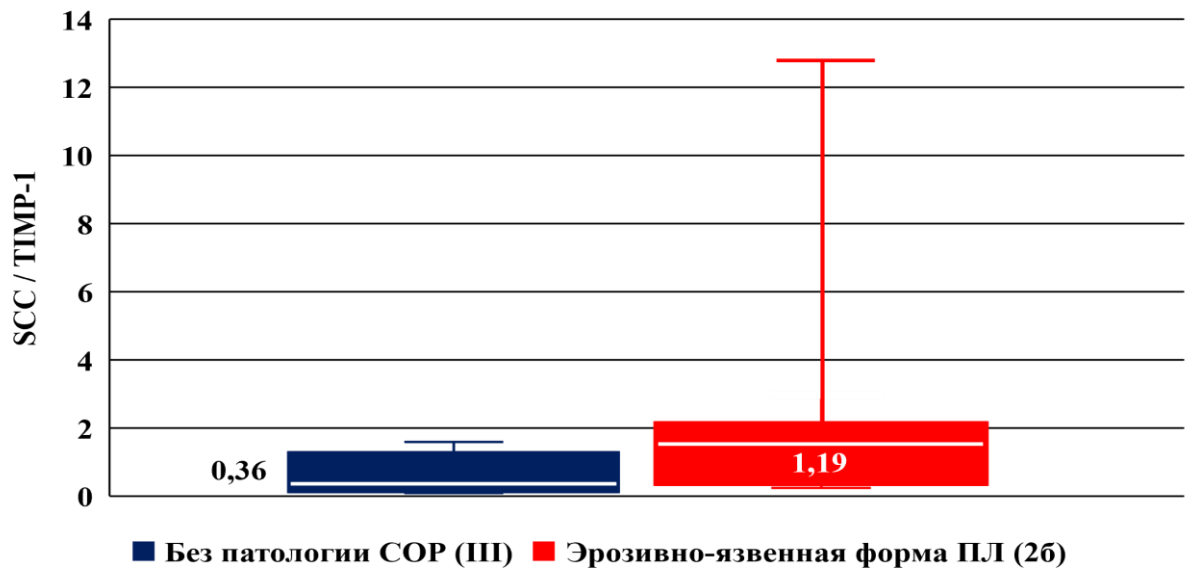


Рисунок 119. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Повторный расчет показателя медианы соотношения SCC/TIMP-1 в смешанной слюне группы больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ после лечения выявил существенные различия в ее значении 0,81 и 1,37 в сравнении с исходным 1,19. Критерий статистической обработки Уилкоксона показал значимые различия медианы SCC/TIMP-1 в смешанной слюне в изучаемой группе в зависимости от течения заболевания ($p < 0,05$) (таб. 48, рис. 120).

Таблица 48. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p < 0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	SCC / TIMP-1		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	0,24–12,8	1,19	0,36–2,18
после лечения без рецидива	0,21–7,28	0,81	0,23–1,64
после лечения с рецидивом	0,64–13,67	1,37	0,91–4,48
P Wilcoxon Matched Pairs Test	<0,05		

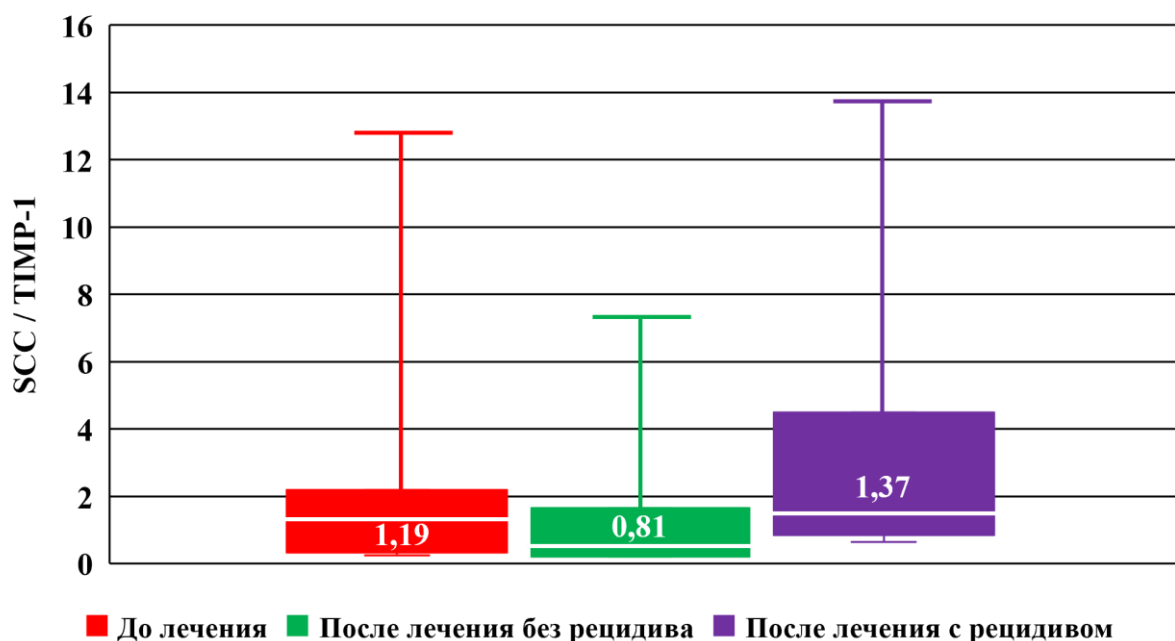


Рисунок 120. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/TIMP-1 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p < 0,05$)

Изучение концентрации SCC/MMP-8 обследованных 26 группы с эрозивно-язвенной формой ПЛ показало тенденцию к меньшим значениям по сравнению с III группой без патологии СОР ($p \geq 0,05$), показатели медианы составили 0,36 и 0,66 соответственно (табл. 49, рис. 121).

Таблица 49. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

Группа	Соотношение SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
Без патологии СОР (III)	0,24–2,62	0,66	0,36–0,98
Эрозивно-язвенная форма ПЛ (26)	0,07–1,26	0,36	0,12–0,75
P Mann-Whitney U test	$\geq 0,05$		

Далее повторный анализ показателя центральной тенденции соотношения маркера SCC/MMP-8 в слюне больных после лечения 26 группы показал некоторое увеличение значения медианы до 0,41 у пациентов без рецидива ПЛ по сравнению с данными до лечения (0,36), которое не достигло уровня медианы в группе без патологии СОР (0,66).

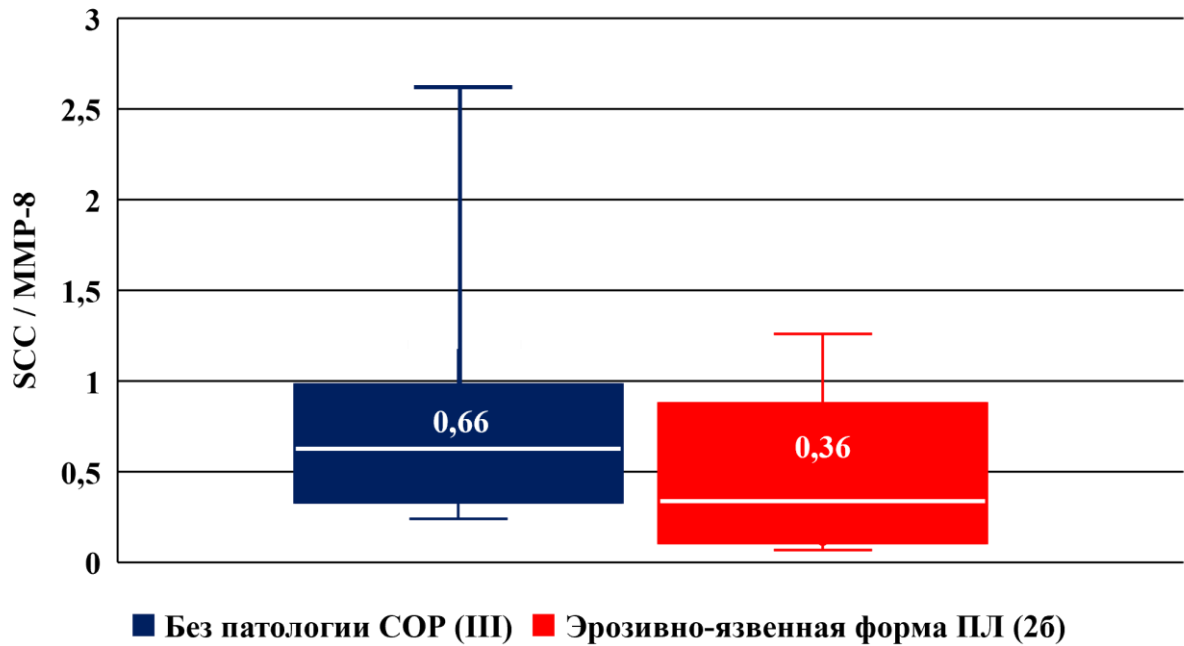


Рисунок 121. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p \geq 0,05$)

У пациентов с рецидивом заболевания центральная величина снизилась до 0,17, что значительно меньше показателей контрольной группы (0,66), ($p \geq 0,05$) (таб. 50, рис. 122).

Таблица 50. Результаты статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p \geq 0,05$)

Эрозивно-язвенная форма ПЛ СОР	SCC / MMP-8		
	Пределы	Медиана	Квартили
до лечения	0,07–1,26	0,36	0,12–0,75
после лечения без рецидива	0,12–1,75	0,41	0,29–1,31
после лечения с рецидивом	0,03–1,03	0,17	0,07–0,45
P Wilcoxon Matched Pairs Test	$p \geq 0,05$		

На этапе диагностики оценка зависимости между значениями биологических маркеров и их соотношений у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ с применением непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена показала слабую прямую связь MMP-8/TIMP-1 – 0,09 и SCC/TIMP-

1 – 0,34, а SCC/MMP-8 – выраженную прямую взаимосвязь, значение коэффициента составило 0,53.

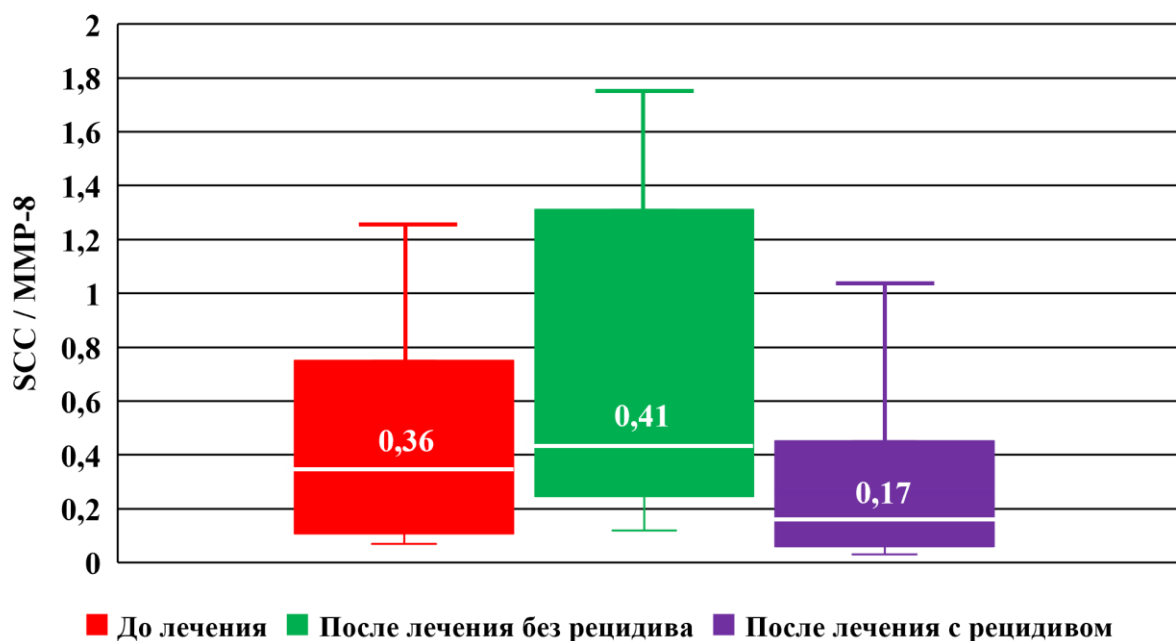


Рисунок 122. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателя SCC/ MMP-8 в смешанной слюне пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p \geq 0,05$)

Надо отметить, что у 30,1% больных с ПЛ выявили увеличение значения MMP-8 выше верхнего предела контроля (335 нг/мл), у 40,8% соотношение MMP-8/TIMP-1 больше максимального уровня здоровых 0,85 ($p < 0,05$). Так, у пациентов с указанными уровнями маркеров и с показателями концентрации SCC выше 985 мкг/мл при клиническом наблюдении через 90 дней регистрировали рецидив ПЛ.

Таким образом, на начальном этапе обследования в слюне пациентов 26 группы статистически значимые достоверные отличия центральных характеристик установили при изучении концентрации антигена плоскоклеточной карциномы и его соотношения к тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназы-1.

При сравнении концентрации маркеров в смешанной слюне пациентов 26 группы до и после лечения без рецидива наблюдали тенденцию к уменьшению значений MMP-8, TIMP-1, SCC, соотношений MMP-8/TIMP-1 и возрастанию

SCC/MMP-8 ($p \geq 0,05$), статистически значимое различие установили, анализируя соотношения SCC/TIMP-1 ($p < 0,05$).

Для пациентов с рецидивом ПЛ после курса терапии через 90 дней характерно стремление к возрастанию показателей MMP-8, TIMP-1, SCC, соотношений MMP-8/TIMP-1 и уменьшению SCC/MMP-8 ($p \geq 0,05$), достоверно увеличивалось соотношение SCC/TIMP-1 ($p < 0,05$).

Рассчитанный коэффициент корреляции Спирмена до и после лечения выявил сильную прямую связь между значениями SCC – 0,9 и сильную обратную зависимость SCC/TIMP-1 – 0,93. Остальные параметры MMP-8, TIMP-1, MMP-8/TIMP-1, SCC/MMP-8 имели очень слабые прямые связи.

Таким образом, полученные данные обнаружили перспективность определения уровня SCC и соотношения SCC/TIMP-1 в ротовой жидкости на этапе диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных с эрозивно-язвенной формой ПЛ.

4.18 Лечение пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)

Во время первичного приема пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ после сбора жалоб и клинического осмотра устраняли причины травмы СОР: шлифовывали острые края зубов, рекомендовали не пользоваться несостоятельными съемными протезами. Затем удаляли над- и поддесневые зубные отложения, полировали коронки и корни зубов. Удаление разрушенных зубов проводили после снятия воспалительных явлений СОР.

По результатам клинического осмотра, данных АФС, УЗИ, биологических маркеров смешанной слюны устанавливали диагноз и форму ПЛ.

Необходимо отметить, что на основе эхо-исследования диагностировали доброкачественный характер течения эрозивно-язвенной формы ПЛ по характерным признакам: гипоэхогенные зоны с ровными контурами, неоднородной структуры за счет мелкоточечных гиперэхогенных включений и отсутствия микрокровотока сосудов в патологическом очаге (рис. 123).

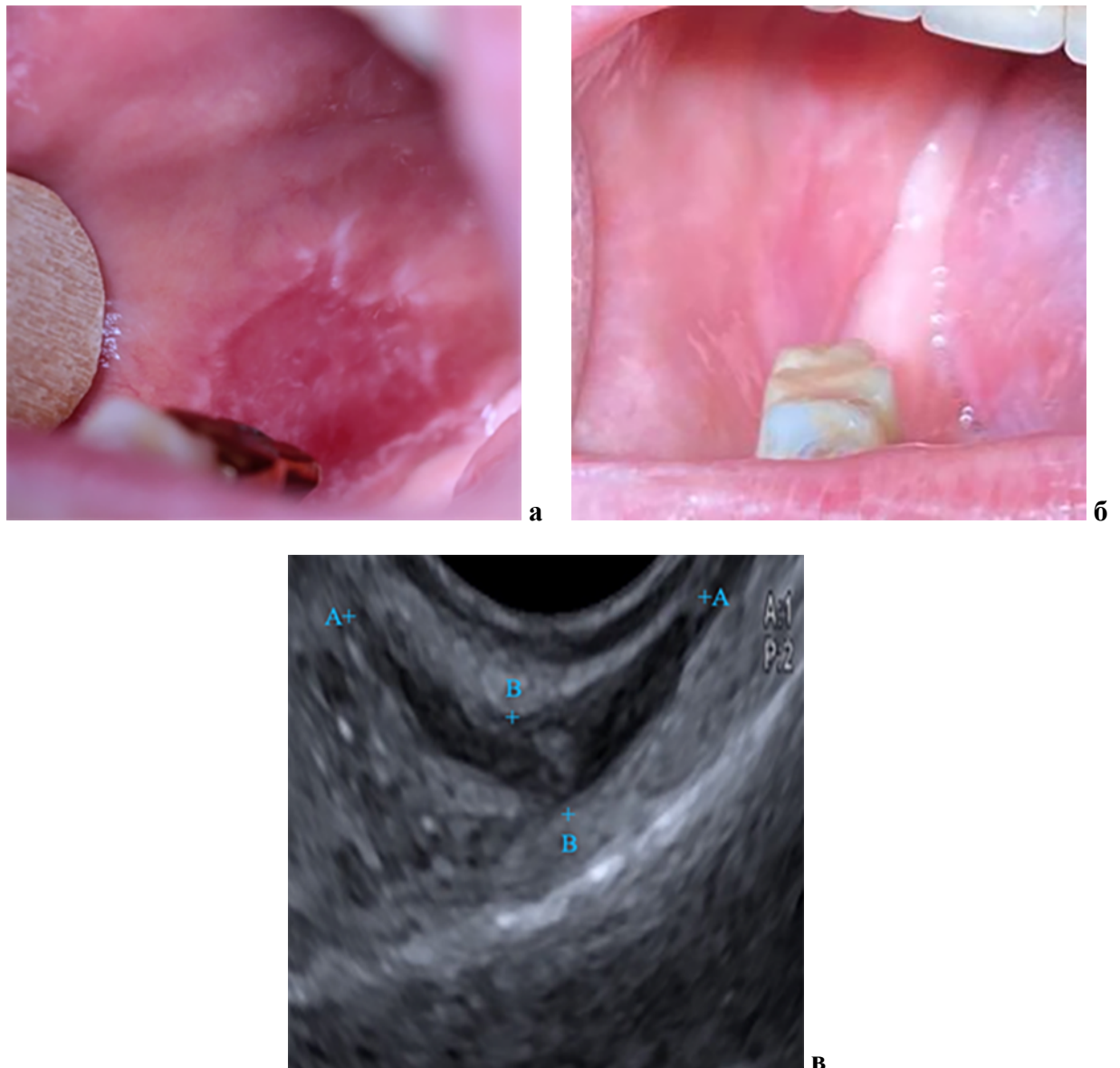


Рисунок 123. Фотографии полости рта и скриншот эхограммы пациентки X.

с эрозивно-язвенной формой плоского лишая:

а) сливающиеся эрозии неправильной формы и серовато-белые папулы на гиперемированной слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов 4.5—4.7, выступающие над поверхностью до лечения; б) серо-белого цвета папулы на бледно-розовой слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов 4.5—4.7 после лечения; в) В-режиме в проекции эрозии и папул протяженные гипоэхогенные очаги с ровными четкими контурами, неравномерно выраженной толщины и неоднородной структуры за счет мелкоочечных гиперэхогенных включений

Изучение концентрации антигена плоскоклеточной карциномы в слюне показало достоверное увеличение >500 мкг/мл (527 мкг/мл), характерное для эрозивно-язвенной формы ПЛ. Значение уровня SCC >1000 мкг/мл (985 мкг/мл)

выше верхнего уровня контроля) предопределяло тяжелое рецидивирующее течение ПЛ.

На основе индивидуального комплексного плана лечения, составленного совместно с врачами: терапевтом, дерматологом, кардиологом, гастроэнтерологом, неврологом, определяли назначения общего курса.

Реализовывали местное лечение, основанное на применении препаратов: антисептических, противовоспалительных, кератопластических в виде ротовых ванночек и аппликаций.

После лечения у пациентов со снижением концентрации SCC в слюне наблюдали длительный период ремиссии, а увеличение уровня биомаркера, наоборот, свидетельствовало о рецидиве заболевания через 90 дней.

Комплексное обследование пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ позволило определить течение и составить прогноз заболевания. Местная и общая терапия, направленная на этиопатогенетические звенья ПЛ, обеспечила восстановление целостности СО в сроки от 10 до 21 дней.

4.19 Оценка качества жизни пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)

В первое посещение пациенты с эрозивно-язвенной формой ПЛ отвечали на вопросы опросника ОНIP-14, анализ результатов показал, что в части, описывающей физическое здоровье, вариант ответа «постоянно» во всех разделах указали 97,4% обследованных.

Из-за неудобства в полости рта проблемы в общении испытывали 76,9% респондентов, на раздражительность во время разговора с другими людьми пожаловались 12,8% опрошенных в возрасте 46–65 лет.

Проблемы в полости рта мешали отдыхать 25,6% пациентов в возрасте старше 65 лет, затруднения на работе отметили 10,3% 46–65-летних.

До начала курса терапии качество жизни считали удовлетворительным 20,5%, неудовлетворительным – 79,5% (рис. 124).

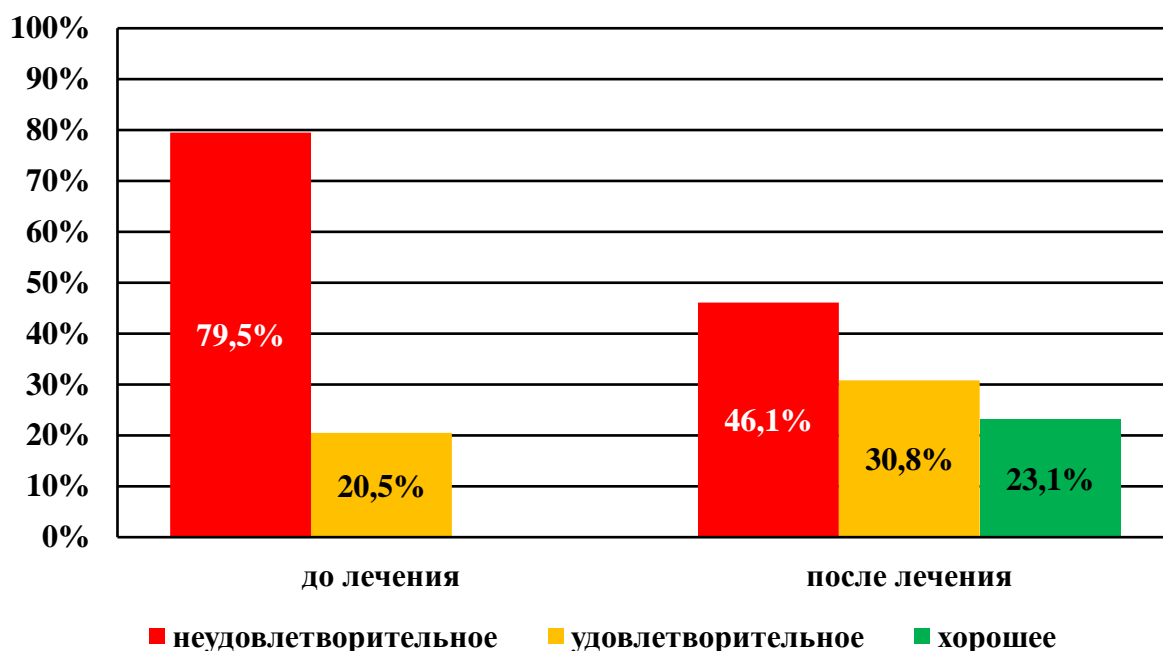


Рисунок 124. Динамика изменения показателей уровня качества жизни пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения

По результатам анкетирования после комплексного лечения болевые ощущения и затруднения при приеме пищи, раздражительность перестали испытывать 100% пациентов. Чувство неудобства при общении сохранили 46,2% опрошенных в возрасте старше 65 лет, однако отмечали вариант ответа «часто» или «редко».

В меньшей степени стали испытывать влияние состояния полости рта на повседневную жизнь 20,5% пациентов возраста 65 плюс, и полностью избавились от данной проблемы пациенты 46–65 лет.

Следует заметить, что в результате терапии снизилось количество неудовлетворенных КЖ на 33,4%, количество пациентов, удовлетворенных КЖ, возросло до 30,8%. Кроме того, впервые хорошо оценили КЖ 23,1% анкетированных, данный уровень КЖ отметили 46–65-летние (рис. 124).

Рассчитали средний балл КЖ до начала лечебных мероприятий $52,8 \pm 9,26$, который характеризовали как неудовлетворительный уровень жизни ($p < 0,05$). (рис. 125).

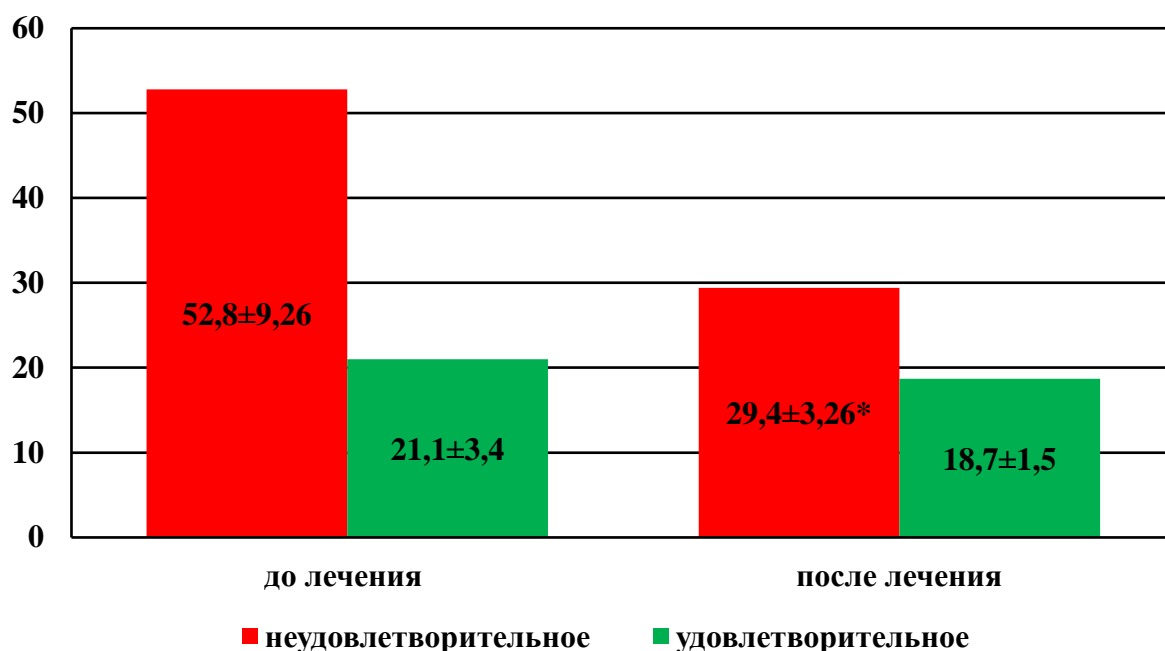


Рисунок 125. Средние значения показателей уровня качества жизни пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения

Определили средний показатель уровня КЖ после лечения $29,4 \pm 3,26$ балла, который, как и при первичном анкетировании, соответствовал неудовлетворительному качеству жизни. Положительная разница в результатах опроса неудовлетворенных КЖ до и после курса терапии составила 23,4 балла.

Среднее значение КЖ среди анкетированных, оценивших уровень жизни как удовлетворительный $21,1 \pm 3,4$, после лечения данные опроса достигли величины $18,7 \pm 1,5$ балла, установлена положительная динамика в 6,4 балла.

Изменения уровня КЖ произошли в результате улучшения состояния в полости рта за счет отсутствия боли, затруднения в приеме пищи.

Меньшее количество баллов определили в разделах, посвященных проблемам в общении и повседневной жизни, но данные изменения были характерны для пациентов 46–65 лет, больные старше 65 лет внесли мало поправок в ответы.

Таким образом, установление диагноза, устранение болевого синдрома СО, санация полости рта повлияли на оценку КЖ пациентами с эрозивно-язвенной формой ПЛ, при отсутствии трансформации качественной оценки

уровня жизни произошло достоверное снижение количественных характеристик показателя.

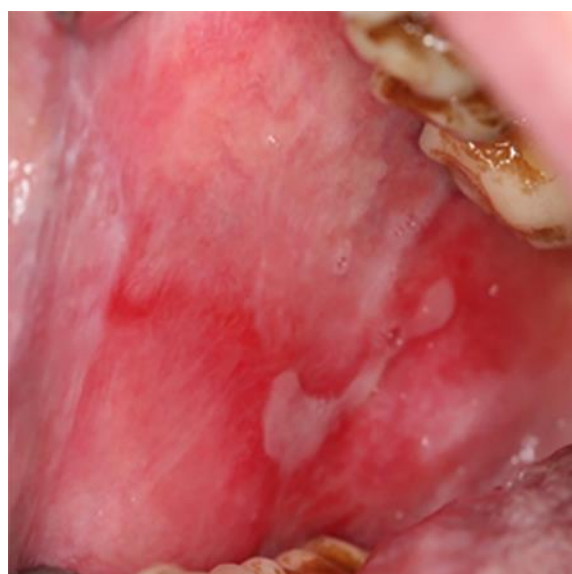
4.20 Диспансерное наблюдение пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта (группа 2б)

В установленные сроки проводили осмотр пациентов. Через 30 дней жалобы отсутствовали. При внешнем осмотре во все сроки наблюдения особенностей не выявили: кожные покровы, красная кайма губ физиологической окраски, у 12,8% пациентов сохранился цианотичный оттенок губ, патологические элементы отсутствовали.

Пальпация костных структур и мышц лицевого скелета безболезненная. Поднижнечелюстные лимфатические узлы безболезненные, подвижные у 35,9% больных.

Наблюдали СО бледно-розового цвета, умеренно увлажненную у пациентов до 45 лет и 46–65-летних, в возрасте старше 65 лет СО матовая, слюна пенящаяся.

На неизменной в цвете СО диагностировали белесоватые папулы в дистальных отделах щек – 79,6%, на языке – 20,4% (спинка – 7,6%; боковые части – 12,8%) (рис. 126).

**а****б**

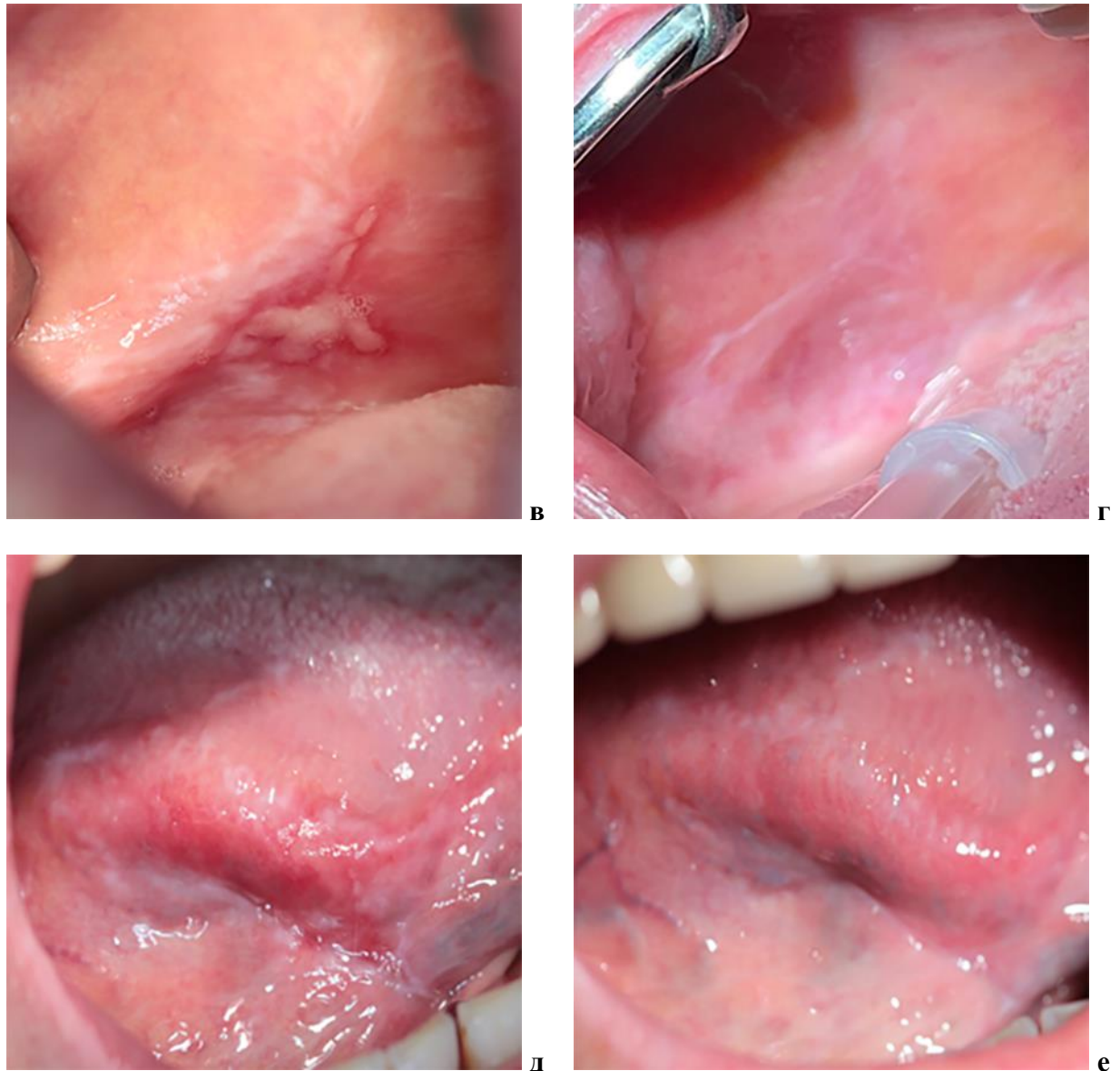


Рисунок 126. Фотографии полости рта. Клиническая картина эрозивно-язвенной формы плоского лишая до лечения (а, в, д) и после (б, г, е):

а) пациентка Б.: сливающиеся эрозии неправильной формы, покрытые фибринозным налетом, и серовато-белые папулы, выступающие над гиперемированной слизистой оболочкой щеки по линии смыкания зубов справа и в ретромолярной области; б) белесоватые папулы, расположены линейно на бледно-розовой слизистой оболочке щеки справа по линии смыкания зубов; в) пациентка Н.: сливающаяся эрозия звездчатой формы, покрытая фибринозным налетом, папулы белесоватого цвета на гиперемированной слизистой оболочке щеки в области отсутствующих зубов 4.7, 4.6; г) папулы белесоватого цвета, сформированные в кольцевой рисунок на бледно-розовой слизистой оболочке щеки в области отсутствующих зубов 4.7, 4.6; д) пациентка Л.: эрозия полигональной формы, покрытая фибринозным налетом на гиперемированной слизистой оболочке боковой поверхности языка передней трети,

папулы; е) папулы серого цвета на бледно-розовой слизистой оболочке боковой поверхности языка передней трети

Через 90 дней 40,8% пациентов сообщили о жалобах на резкую боль во время приема пищи, чувство жжения. Внешний осмотр без изменений относительно осмотров, проведенных ранее. На гиперемизированной СО в ретромолярной области, на боковых поверхностях языка определили одиночные эрозии размером в длину $0,5 \pm 0,22$ см, в ширину $0,4 \pm 0,37$ см, покрытые фибринозным налетом, болезненные при пальпации. Повторно проводили курс терапии эрозивно-язвенной формы ПЛ (рис.127).

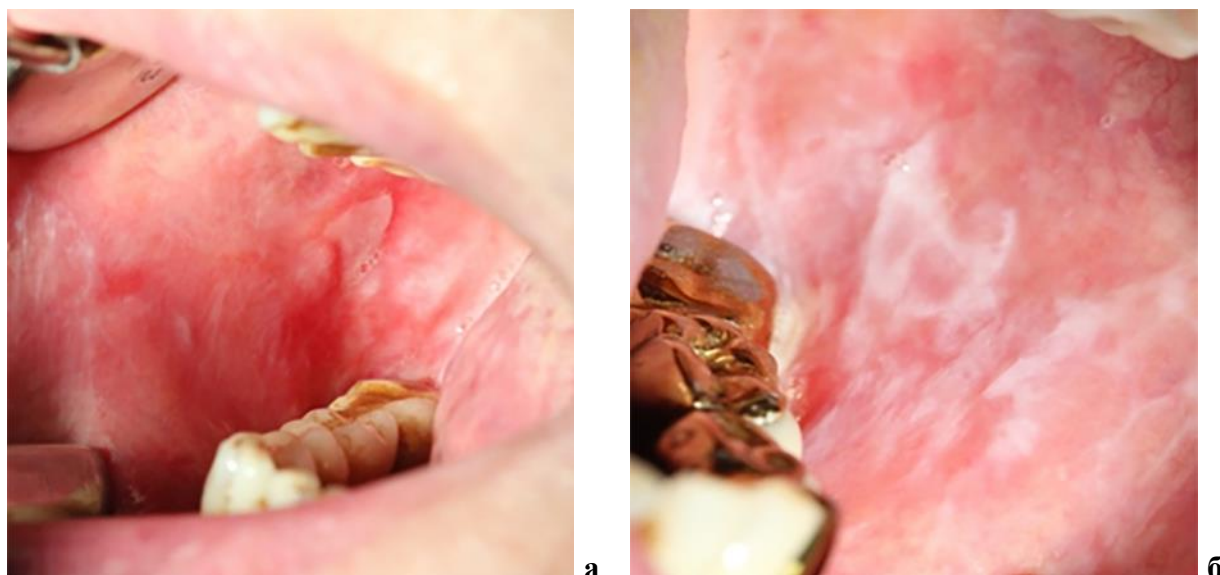


Рисунок 127. Фотографии полости рта пациентки Б., клинические проявления эрозивно-язвенной формы плоского лишая через 90 дней (рецидив):

а) эрозия полигональной формы, покрытая фибринозным налетом, папулы на гиперемизированной слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов 1.7, 4.7; б) папулы, выступающие над поверхностью бледно-розовой слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов 2.7, 2.6, 2.5, 3.5, 3.6, 3.7, образуют рисунки кольцевидной формы, «веток папоротника», участок гиперемии слизистой оболочки размером 0,5 на 0,3 см в области зуба 3.7, покрытого искусственной коронкой, выполненной из сплава золота

У данной части пациентов на первичном этапе обследования концентрация биомаркера антигена плоскоклеточной карциномы в смешанной слюне превышала 985 мкг/мл и определила прогноз течения ПЛ.

Через 180 дней жалобы у всех пациентов отсутствовали. Внешний осмотр без изменений, СО рта бледно-розового цвета белесоватые папулы в дистальных отделах щек – 79,6%, на языке – 20,4% (рис. 128).

При обследовании тканей пародонта установили сохранение цианотичного цвета свободной десны и межзубных сосочков.



Рисунок 128. Фотографии полости рта пациентки Б., клинические проявления эрозивно-язвенной формы плоского лишая после повторного курса терапии через 180 дней:

а) белесоватые плоские папулы на бледной с явлениями цианоза и участками гиперемии слизистой оболочки щеки справа; б) белесоватые плоские папулы на гиперемированной с явлениями цианоза слизистой оболочки щеки слева по линии смыкания зубов

У пациентов до 45 лет при зондировании пародонтальных карманов кровоточивость составила 41,6%; в период 46–65 лет – 44,2%; старше 65 лет – 45,3%, в динамике изучаемый показатель уменьшился в 1,2 раза ($p < 0,05$) (рис. 129).

После проведения профессиональной гигиены и обучения гигиеническим навыкам через 180 дней индекс ИГР-У до 45 лет составил $1,9 \pm 0,81$; 46–65 лет – $2,1 \pm 0,69$; старше 65 – $2,1 \pm 1,02$ и характеризовался как удовлетворительный, гигиена рта плохая. Достоверных различий в качестве выполнения гигиенических навыков у пациентов разных возрастов в 2б группе не наблюдали (хотя

наметилась тенденция к улучшению), как и при сравнении результатов индекса на первичном осмотре ($p > 0,05$).

Снижение уровня кровоточивости при зондировании пародонтальных карманов произошло в следствии систематического проведения профессиональной гигиены. Через 365 дней пациенты жалобы не предъявляли. Внешний осмотр не показал особенностей. Поднижнечелюстные лимфатические узлы пальпировались, безболезненные, подвижные у 25,6% обследованных.

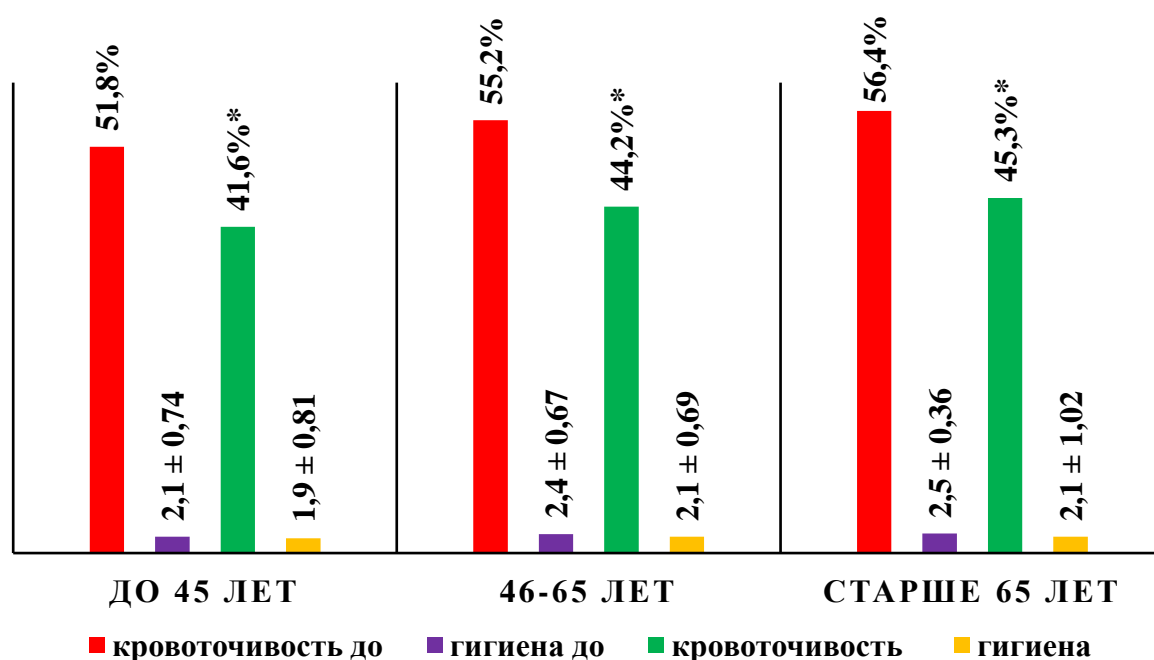


Рисунок 129. Пародонтологический статус пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта, ранжированных по возрасту, через 180 дней после окончания лечения ($p < 0,05$)

На бледного цвета СО диагностировали папулы в дистальных отделах щек – 79,6%, на языке – 20,4% (спинка – 7,6%; боковые части – 12,8%). Значимой разницы показателей, определяющих состояние пародонта, не установили. Комплексное обследование пациентов с ПЛ на основе клинических и объективных данных позволило диагностировать форму, спрогнозировать течение заболевания.

На этапе первичного осмотра концентрация в смешанной слюне антигена плоскоклеточной карциномы >500 мкг/мл (527 мкг/мл) характерна для

эрозивно-язвенной формы, >1000 мкг/мл (985 мкг/мл) определяет обострение ПЛ через 90 дней наблюдения (заявка на патент 2022114064).

Для доброкачественного характера эрозивно-язвенной формы ПЛ выявлены эхопризнаки: гипоэхогенные очаги с ровными границами, аваскулярные, микрокровооток распределяется вокруг гипоэхогенной зоны (патент №2795178).

Клинический пример

В клинику обратилась пациентка Т., 1953 г.р., с жалобами на боль при приеме раздражающей (кислой, сладкой, острой) пищи, появление «язв» на щеках.

Со слов пациентки, боль появилась около 1 месяца назад, после того как съела несколько яблок сорта «Антоновка», пыталась лечиться самостоятельно, использовала облепиховое масло и по рекомендации знакомой обрабатывала «язвы» 1%-м раствором бриллиантового зеленого.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена. Кожный покров физиологической окраски, красная кайма цианотичного цвета, без патологических элементов. Поднижнечелюстные узлы справа и слева увеличены 0,5 на 0,5 см, округлой формы, подвижные.

Осмотр полости рта: СО недостаточно увлажнена, матовая, слюна пенистая. На гиперемированной СО щеки справа в области зубов 47, 46 серовато-белые папулы, собранные в кольцевидный рисунок, выступающие над поверхностью СО, эрозия овальной формы, 0,57 на 0,72 см, покрытая фибринозным налетом. При пальпации болезненная, мягкоэластической консистенции. АФ-стоматоскопия с окрашиванием показала бордовый отсвет эрозии, что характерно для воспаления. По данным осмотра и стоматоскопии установили предварительный диагноз «плоский лишай слизистой оболочки щеки справа, эрозивно-язвенная форма». МКБ – L43 Красный плоский лишай (рис. 130).



Рисунок 130. Фотографии полости рта пациентки Т. Клиническая картина эрозивно-язвенной формы плоского лишая до лечения: белые папулы с рисунком в виде колец, выступающие над поверхностью слизистой оболочки щеки слева, эрозия овальной формы, покрытая фибринозным налетом на гиперемированном фоне слизистой оболочки в ретромолярной области

Для проведения дифференциальной диагностики характера воспалительного процесса пациентке выполнили трансоральное ультразвуковое исследование датчиком с частотой 22 МГц.

На УЗИ-изображениях эхограммы щеки справа в В-режиме наблюдали гипоехогенный очаг с округлыми ровными границами, неодинаковой толщины, неоднородной структуры за счет мелкоточечных гиперэхогенных включений размером 0,56 на 0,78 см. В режиме доплеровского картирования определили отсутствие микрокровотока в зоне пониженной эхогенности, за пределами этой зоны микрокровоток возобновлялся (рис. 131).

По результатам комплексного обследования: осмотр, стоматоскопия с окрашиванием, трансоральное ультразвуковое исследование установили диагноз «плоский лишай слизистой оболочки щеки справа, эрозивно-язвенная форма, доброкачественное течение».

Для определения биологических маркеров в ротовой жидкости пациенту выдали пробирку для сбора слюны утром натощак.

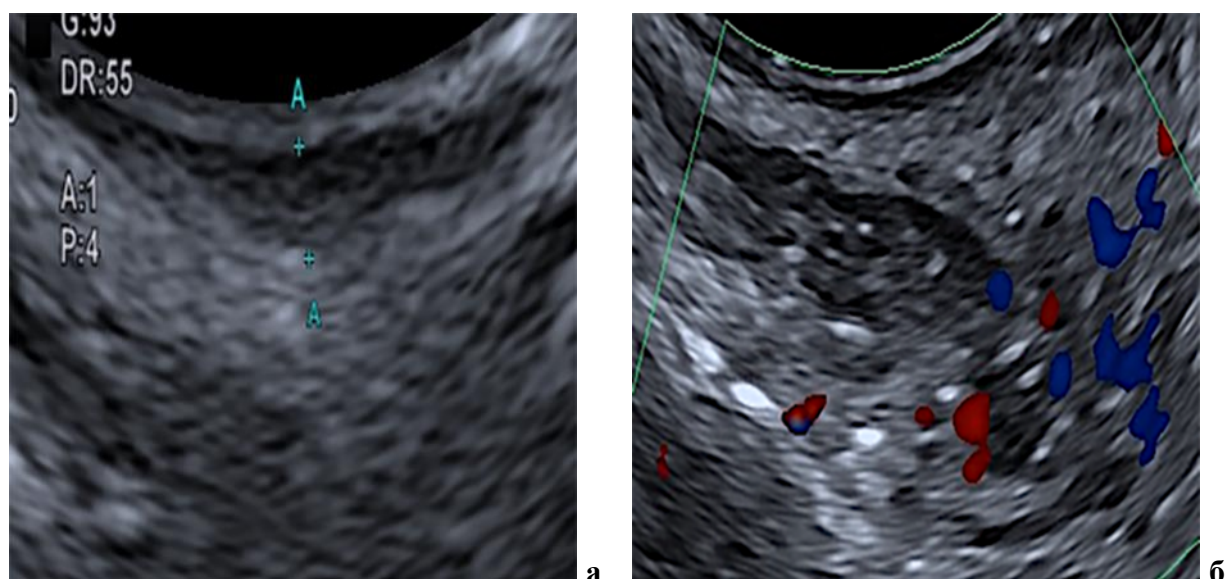


Рисунок 131. Скриншоты эхограмм пациентки Т. Картина ультразвукового сканирования щеки справа с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта:

а) В-режим в проекции эрозии продольный гипоэхогенный очаг с округлыми ровными границами, неодинаковой толщины, неоднородной структуры за счет мелкоочечных гиперэхогенных включений; б) режим доплеровского картирования – аваскулярный гипоэхогенный участок, с возобновлением микрокровотока вокруг очага

Пациентке назначили витамина Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 драже, 1 раз в сутки после еды продолжительностью 1 месяц; антиоксиданта по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки курсом 1 месяц; седативного средства растительного происхождения по 3 таблетки в день 30 дней. Местная медикаментозная терапия включала применение ротовых ванночек масляного раствора природного происхождения на основе комплекса биологически активных веществ из семян тыквы с противовоспалительными, регенерирующими, метаболическими, антиоксидантными свойствами по 1 столовой ложке 1 минуту 2 раза в день после еды, полоскания рта раствором антисептика 30 мл 4 раза в день, аппликации мази ингибитора кальциневрина, синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов на морфологические элементы СОР по 15 минут 2 раза в день 14 дней.

Концентрация в смешанной слюне MMP-8 составила 678 нг/мл, TIMP-1 – 934 нг/мл, SCC – 1359 мкг/мл. Данные уровни белков следует расценивать следующим образом: MMP-8 больше верхнего предела контроля (335 нг/мл), и

клиника демонстрирует выраженный воспалительный процесс на СО; SCC превышает медианные значения здоровых пациентов и характерно для эрозивно-язвенной формы ПЛ, кроме того, указывает на вероятный рецидив через 90 дней. После проведенного лечения, через 14 дней у пациентки жалобы отсутствовали. Внешний осмотр: без изменений.

Обследование полости рта: на бледно-розовой СО щеки справа плоские серовато-белые папулы. Концентрация биологических маркеров в смешанной слюне: ММР-8 – 745 нг/мл, ТИМР-1 – 989 нг/мл, SCC – 1562 мкг/мл. Возрастные значения биологических маркеров после лечения предопределило рецидив заболевания (рис. 132).

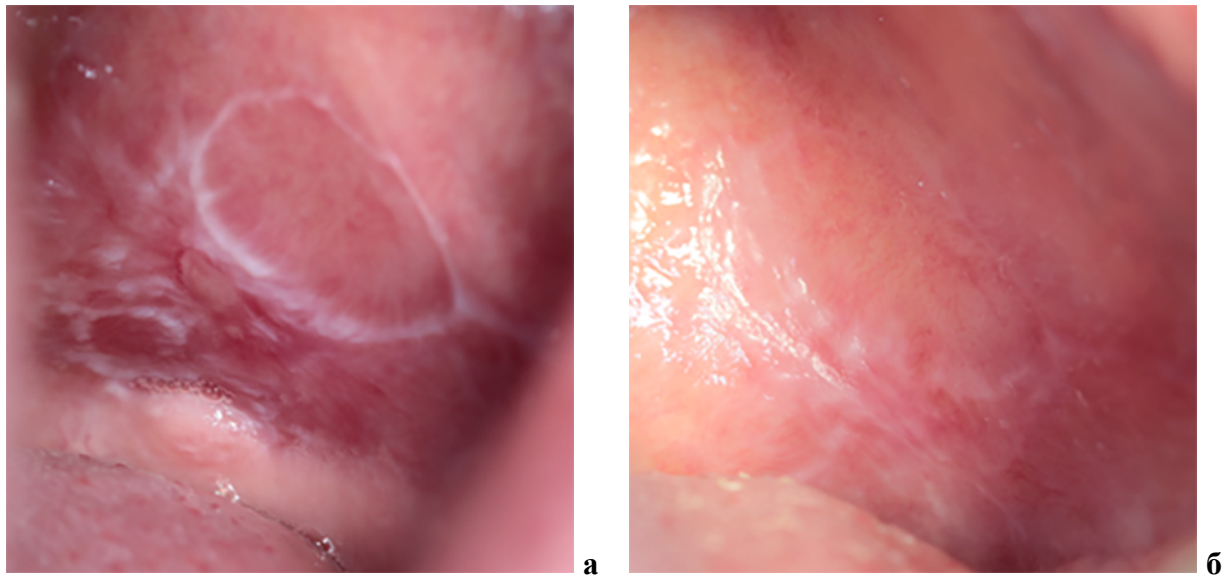


Рисунок 132. Фотографии полости рта пациентки Т. Клиническая картина эрозивно-язвенной формы плоского лишая:

а) белые папулы с рисунком в виде колец, выступающие над поверхностью слизистой оболочки щеки слева, эрозия овальной формы, покрытая фибринозным налетом на гиперемизированном фоне СО в ретромюлярной области до лечения; б) плоские серовато-белые папулы с кольцевидным рисунком на бледно-розовой слизистой оболочке щеки слева через 14 дней после лечения

Клинический осмотр через 90 дней. Пациентка предъявляла жалобы на жжение СО, боль при приеме пищи. Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена. Кожные покровы физиологической окраски. Поднижнечелюстные узлы справа и слева увеличены 0,5 на 0,5 см, округлой формы, подвижные.

Обследование полости рта: СО матовая, свободная слюна отсутствует. На гиперемированной СО щеки справа в области зубов 47, 46 белого цвета папулы, выступающие над поверхностью, щелевидной формы эрозия 0,5 на 0,3 см (рис. 133). Провели повторный курс терапии, назначенной ранее. Направили на анализ иммунного статуса и расшифровку результатов иммунограммы с назначением системного иммуносупрессора к врачу-иммунологу.

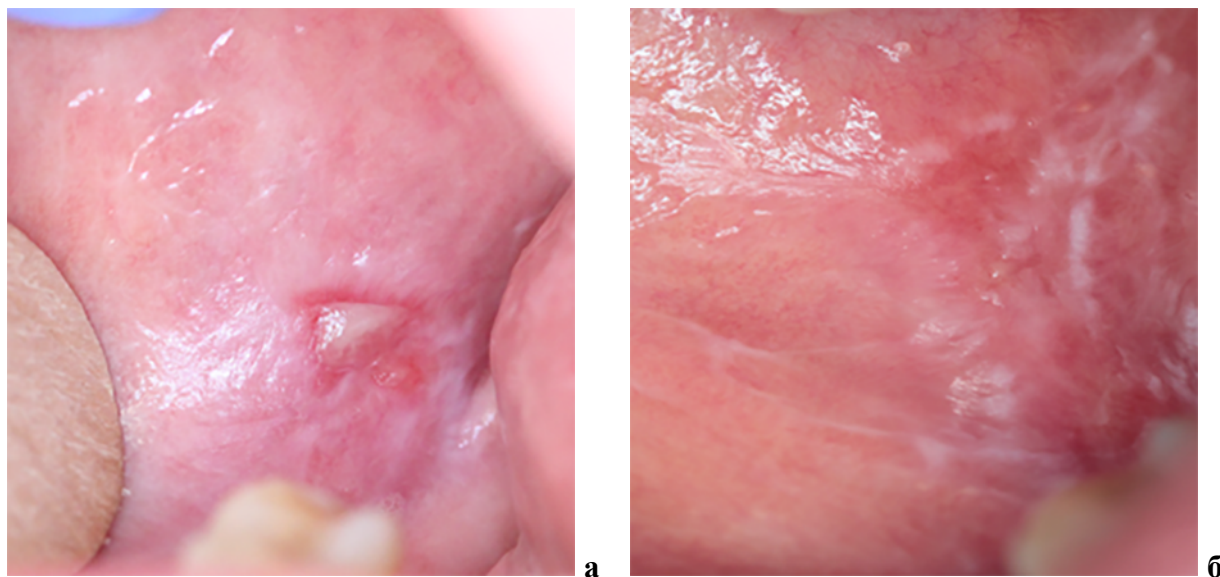


Рисунок 133. Фотографии полости рта пациентки Т. Клиническая картина эрозивно-язвенной формы плоского лишая через 90 дней после окончания лечения (а) и повторного курса терапии (б):

а) белого цвета папулы, выступающие над бледно-розовой СО щеки справа в области зубов 4.7, 4.6, эрозия на гиперемированном фоне, треугольной формы, 0,7 на 0,5 см; б) белого цвета папулы плоские и выступающие над бледно-розовой поверхностью слизистой оболочки щеки, на месте эрозии сохраняется незначительная гиперемия

Наблюдение через 180 дней показало отсутствие жалоб у пациентки. Внешний осмотр без изменений, при обследовании полости рта на бледно-розовой СО щеки справа в области зубов 47, 46 плоские папулы серо-белого цвета (рис. 134).

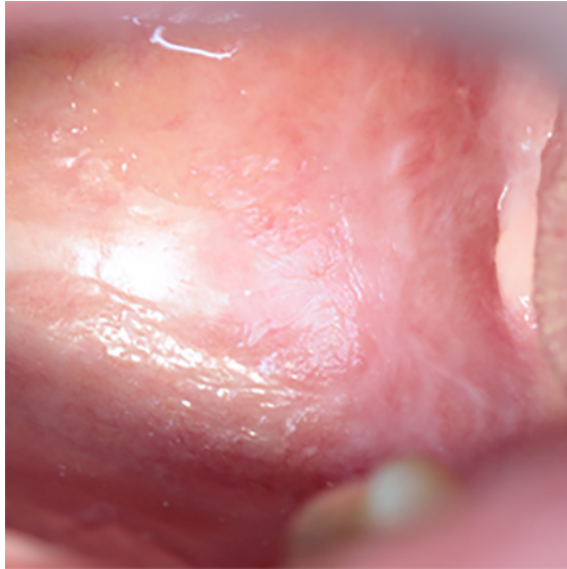


Рисунок 134. Фотографии полости рта пациентки Т. Клиническая картина эрозивно-язвенной формы плоского лишая через 180 дней после лечения: белесоватые папулы на бледно-розовой слизистой оболочке щеки справа

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предопухолевые состояния (ПС) слизистой оболочки рта (СОР) требуют особого внимания и находятся в области профессиональных компетенций врачей всех стоматологических специальностей. Разноплановые жалобы и клинические проявления ПС провоцируют появление канцерофобии и психоэмоционального напряжения у пациентов. Нарушение целостности СОР, значительные кератотические отложения вызывают изменение пищевых привычек, ухудшают первый этап пищеварения, влияя на всю систему желудочно-кишечного тракта и, как следствие, на весь организм, снижая качество жизни данной категории больных [4; 29; 35]. Пациенты с ПС требуют комплексного стоматологического и междисциплинарного лечения, таким образом, проблема ведения ПС приобретает высокую медико-социальную значимость [90; 104; 153; 176].

В структуре заболеваний челюстно-лицевой области ПС составляют, по данным разных авторов, от 15 до 40% [23; 28; 36; 67; 71; 93; 103; 159]. На протяжении последнего десятилетия регистрируется отчетливая тенденция к росту числа больных с указанной патологией [10; 97].

Предопухолевые изменения, будучи в большинстве случаев изначально формально доброкачественными, обладают тем не менее потенциалом к малигнизации [60; 78; 222]. Под действием различных факторов со временем ПС способны изменяться и подвергаться дальнейшему развитию, приобретая злокачественный характер течения [172; 173; 174; 206]. Так, согласно данным литературы, частота развития ЗНО СОР из ПС составляет от 61 до 85% [31; 91; 206; 209]. В большинстве случаев из группы ПС врачи-стоматологи выявляют лейкоплакию в 11% случаев, плоский лишай в 23–54%, дифференциальная диагностика хронической язвы особенно затруднена [88; 127].

Плоская ЛП имеет низкий процент злокачественной трансформации 3–15% [38; 112]. По разным литературным источникам риск появления дисплазии веррукозной ЛП составляет от 30 до 70% [44; 91; 94; 130; 151; 170; 186; 275]. Врачи-клиницисты субъективно выявляют изменения патологического очага,

основываясь на внешнем виде: возвышение морфологического элемента над поверхностью СО, появление бугристости, плотная консистенция при пальпации [44; 59; 88; 97; 149]. Для эффективной оценки состояния морфологических элементов ПС перечисленными клиническими методами пациента необходимо наблюдать в динамике, вести фотопротокол, кроме того, иметь достаточный опыт в идентификации заболеваний СО [44; 127].

Длительное течение ПЛ приводит к нарушению регуляции роста клеток, появлению апоптических кератиноцитов, что проявляется в пролиферации кератоэпителиальных отложений, дисплазии эпителия СОР и в последующем развитии плоскоклеточного рака. Вероятность неопластической трансформации ПЛ составляет от 0,4 до 6,5%, в связи с этим Всемирная организация здравоохранения оценивает ПЛ как предопухоловое состояние. Неопластическая трансформация как возможный исход ПЛ обосновала включение данного заболевания в классификацию предопухоловых состояний СОР [42; 56; 172; 236].

Наибольшие трудности представляет раннее выявление опухолевой трансформации ПС, так как плоскоклеточный рак может развиваться и из неизмененного эпителия, и на фоне поражений воспалительного или предопухолового характера. Еще один аспект несвоевременной диагностики – неблагоприятный отдаленный прогноз ПЛ: после комплексного лечения у 50% пациентов наблюдается рецидив, при этом у 80% из них – в течение двух лет и у 20% – в течение четырех [3; 209].

Частота малигнизации ДЯ составляет 10–30%, в около 30% случаев неопластическая трансформация хронических язвенных поражений СОР возникает у пациентов старше 65 лет, так как большинство из них имеют неблагоприятный фон в виде соматической патологии, пренебрегают проведением назначенной консервативной терапии и рекомендациями по устранению провоцирующих местных факторов [56; 70; 127; 137].

Таким образом, в патогенетическом отношении ПС СОР рассматриваются как промежуточная стадия злокачественных опухолей.

Указанными особенностями объясняется необходимость выделения ПС СОР в отдельную группу, требующую отдельного рассмотрения и особого внимания клиницистов [36; 60; 91; 265].

Развитие ПС СОР носит разносторонний характер, включает общие и местные причины, при этом их манифестация в большинстве случаев происходит на фоне воздействия целого ряда специфических факторов. Взаимодействие причин и факторов создает условия для начала ПС. Так, общесоматическая патология, действие лекарственных препаратов для ее терапии приводят к уменьшению объема первичной слюны, изменению ее защитных свойств, что в свою очередь снижает иммунологический статус СОР, вызывает дисбиотические нарушения [4; 15; 114].

Утрата защитных свойств слюны провоцирует воспалительные процессы СОР, способствует легкой травматизации [15; 101; 240]. Длительно существующие различного рода хронические травмы, сопровождающиеся нарушением целостности СОР с образованием вторичных морфологических элементов, таких как эрозия, язва или гиперкератотические отложения, становятся фоном для развития ПС [35; 57; 59].

В практике врача-стоматолога визуальный осмотр является основным методом оценки состояния СОР, успешность которого в значительной степени зависит от клинического опыта распознавания ранних опухолевых изменений. Диспансерные осмотры пациентов с ПС помогают выявить ЗНО, но в большинстве случаев на 3–4 стадиях заболевания. Однако установить появление морфологических трансформаций на предопухолевых стадиях без применения дополнительных специальных методов невозможно [14; 21; 43; 97; 149; 178; 206; 243; 245].

Следует отметить, что усилия исследователей направлены на поиск диагностических методик, способных установить клеточную дисплазию у пациентов на ранней стадии развития неопластического процесса, но до настоящего времени данный вопрос не решен. Анализ исследований, проводимых по вопросу диагностики ПС, показал отсутствие системного подхода к их применению в

клинической практике, результаты носят разрозненный характер, представляют больше научный интерес [47].

Несмотря на наметившиеся успехи, неизученной остается проблема скрининга и мониторинга пациентов с ПС СОР, формирования алгоритма междисциплинарного ведения, организации маршрутизации данной категории больных. Изучаемое направление представляется медико-социально значимым, так как напрямую связано с качеством жизни населения, что обуславливает активный поиск решения указанной проблемы.

В связи с вышесказанным сформулирована цель диссертационного исследования: повышение эффективности диагностики, лечения, прогнозирования течения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

Определены задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости предопухолевых состояний слизистой оболочки и органов рта на амбулаторном приеме врача - стоматолога в зависимости от нозологической формы.
2. Усовершенствовать метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с помощью окрашивания раствором 1%-го толуидинового синего для выявления малигнизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.
3. Сравнить эффективность методов усовершенствованной и стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии в выявлении неопластических изменений эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта.
4. Разработать способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц.
5. Описать эхопризнаки предопухолевых состояний слизистой оболочки рта и злокачественного новообразования.
6. Обосновать по результатам трансорального ультразвукового исследования основные принципы лечения пациентов с лейкоплакией плоской и веррукозной формами, хронической язвой, эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта.

7. Создать и адаптировать в клиническую практику схемы прогноза течения, диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта на основании показателей концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений.
8. Разработать программу комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта.

Для реализации цели и задач исследования в период с 2012 по 2022 гг. проведено обследование и лечение 2428 пациентов с заболеваниями СОР в возрасте от 24 до 82 лет. Установлено распределение пациентов по гендерному признаку: женщины – 65,1%, мужчины – 34,9%. В период с 46 до 75 лет зарегистрировали наибольшее количество обращений по поводу заболевания СОР – 88,1% (2139) случаев. Предопухолевые состояния (лейкоплакия (5,9%), хроническая язва (2,0%), эрозивно-язвенная форма плоского лишая (4,2%) составили 12,1% от общего количества наблюдений.

В соответствии с целью и задачами исследования пациентов с ПС СОР ранжировали по группам: I – кератотические морфологические элементы – лейкоплакия 143 пациента (1а – лейкоплакия плоская форма – 75; 2б – лейкоплакия веррукозная форма – 68); II – эрозивно-язвенные поражения – 151 пациент (1а – хроническая («декубитальная») язва – 48 человек; 2б – плоский лишай эрозивно-язвенная форма – 103 человека).

Для определения референсных значений и сравнения результатов исследования обследовали контрольную группу из 60 человек без патологии СОР.

Обследуемые I, II групп имели соматическую патологию в стадии ремиссии, находились под наблюдением у врачей лечебного профиля, которые дали заключение о состоянии здоровья и назначали лекарственные препараты общего действия с учетом стоматологического диагноза.

Все пациенты проходили комплексное обследование, которое включало основные (клинические) и дополнительные методы: аутофлуоресцентную

стоматоскопию (стандартную и усовершенствованную), трансоральное ультразвуковое сканирование датчиком 22 МГц, исследование в ротовой жидкости концентрации биологических маркеров (металлопротеиназа-8, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, антиген плоскоклеточной карциномы), фотодокументирование и определение размеров морфологических элементов.

С учетом полученных диагностических данных уточнили клинический диагноз, пациентов повторно рандомизировали по группам, проводили стоматологическое лечение или составляли маршрутизацию направляли к врачу-онкологу в лечебно-профилактическом учреждении здравоохранения.

Подтверждение диагноза подкрепляли материалами гистологического изучения биопсийного материала, полученного в результате хирургического этапа терапии пациентов 1а, 1б, 2а групп и цитологического исследования в 2б группе. В сроки 14, 30, 90, 180, 365 дней осуществляли мониторинг состояния СО на основе анкетирования, клинического осмотра, данных инструментальных и лабораторных методов.

Анализ данных анкетирования показал, что обследованные с ЛП курили более 10 лет в группах: 1а – 45,3%, 1б – 73,6%. Установлено наибольшее количество пациентов-курильщиков с веррукозной формой ЛП ($p < 0,05$), по литературным данным, табачный дым считается ведущим экзогенным этиопатогенетическим фактором развития ЛП [5; 173].

Пациенты с эрозивно-язвенными поражениями СО курили меньше, в группе 2а составили 41,6% от общего числа, 2б – 5,8%, результаты имели достоверное отличие при сравнении с I группой ($p < 0,05$).

В результате мониторинга местных факторов, являющихся одним из основных пусковых механизмов развития и течения ПС, выявлена закономерность, что в возрасте до 65 лет на первый план выходила постоянная травма СО зубами в 89,2%, у пациентов старше 65 – съемными ортопедическими конструкциями – 81,2%. Подробный анализ причин хронической травмы по группам до 65 лет показал частоту встречаемости факторов: острый край зуба 1а – 65,9%, 1б – 69,1%, 2а – 72,9%, 2б – 63,4%, дистопированные зубы 1а – 26,4%, 1б – 19,1%, 2а – 18,7%.

Травматизация ортопедическими конструкциями в I группе выявлена: 1а – 9,5%, 1б – 11,8%, в II группе данная причина преобладала у пациентов с хронической язвой 2а – 10,4%. У больных с плоским лишаям 2б в 36,6% случаев значение имели конструкционные материалы (металлические и металлические с напылением нитрита титана), из которых были выполнены искусственные коронки и мостовидные протезы.

У пациентов старше 65 лет в качестве первопричины ПС установили травму базисом или элементами удерживающей системы частично и полностью съемных протезов: 1а – 86,5%, 1б – 92,3%, 2а – 62,5%, 2б – 83,7%; острым краем, в том числе разрушенных зубов 1а – 13,5%, 1б – 7,7%, 2а – 37,5%, 2б – 16,3%.

В качестве дополнительных методов исследования морфологических элементов СОР применяли АФ-стоматоскопию.

Стандартная методика у пациентов с ЛП плоской (1а) и веррукозной (1б) формами выявила патологические очаги, которые давали ярко-белое свечение по сравнению с неизменной СО. Оценить состояние гиперкератотического пятна или бляшки по критериям изменения цвета флуоресценции не представлялось возможным. По указанной причине определить чувствительность и специфичность АФС, основанную на получении истинных или ложных результатов стоматоскопии, не смогли осуществить. Таким образом, для пациентов с различными формами ЛП дополнительный метод АФС не имел диагностической ценности.

У обследованных 2а группы в 64,5% случаев АФ-стоматоскопия обладала недостоверной информацией относительно дифференциальной диагностики хронической язвы, так, у 35,4% пациентов не выявили начало развития рака, у 29,1% произошло ложное срабатывание теста. Чувствительность диагностической методики довольно низкая, только в 30,5% показала наличие ЗНО трансформации. Специфичности АФС составила 44,1%, что является неприемлемым в определении вероятности развития дисплазии.

Диагностика эрозивно-язвенных поражений ПЛ с применением АФС в определении воспалительного характера заболевания показала достоверные данные в 47,6%, сомнительную информацию (ложноположительный и отрицательный

ответы) метод давал в 52,4% случаев. Установили аналогичные результаты способности стоматоскопии в выявлении неопластических изменений у пациентов 2б группы: чувствительность 39,6%, специфичность 48%.

Заключение о состоянии патологического очага основано на субъективных критериях оценки цветопередачи исследователем, без цифровых показателей анализ и стандартизация изменений СО затруднены.

Проведение АФ-стоматоскопии в качестве первого мнения обосновано для определения патологии СОР врачами общей практики, имеющими недостаточный клинический опыт в установлении и дифференциальной диагностике заболеваний СО.

Усовершенствованная стоматоскопия с применением красителя 1%-го раствора толуидинового синего улучшила визуальное восприятие патологического очага в I и II группах.

Но в то же время АФС у пациентов с ЛП не обеспечила дополнительными объективными данными для описания состояния морфологического элемента (пятно, бляшка) и расчета чувствительности и специфичности методики.

В группе 2а АФС с окрашиванием показала следующие результаты: истинно положительные установили в 3,1 раза чаще в сравнении со стандартной методикой, истинно отрицательные – в 2,4 раза, таким образом, выявление дисплазии с применением данной методики эффективнее.

В группе 2б определили показатели: истинно положительные – 4,9%, истинно отрицательные – 95,1%, следует отметить, что ложных срабатываний не выявили. Количество определений истинно отрицательных ответов данного диагностического теста возросло в 2,1 раза по сравнению со стандартной методикой, истинно положительных – в 2,6 раза.

У пациентов II группы чувствительность и специфичность усовершенствованной стоматоскопии составили 100%.

Таким образом, в клинических ситуациях применение АФ-стоматоскопии с окрашиванием эффективно для дифференциальной диагностики хронического процесса, определения размеров морфологического элемента, области забора

биологического материала для гистологического исследования. Однако полученные данные стоматоскопии не обладали информацией о глубине патологических изменений СО.

В связи с отсутствием полной информации о состоянии кератотических и эрозивно-язвенных поражений было продолжено изучение возможностей современных диагностических систем для выявления изменений СО.

Трансоральное ультразвуковое обследование состояния СО показало способность оценить структурные нарушения, трансформацию показателей микрокровотока при разного рода патологических процессах.

Так, у пациентов с ЛП плоской формы определили размеры локализованных очагов: ширина $0,6 \pm 0,27$ см, длина $0,95 \pm 0,45$ см, для распространенных поражений: ширина $1,9 \pm 0,43$ см, длина $2,8 \pm 0,95$ см. Значимое преимущество обследования заключалось в возможности определения глубины кератотического пятна. Для ограниченных элементов данный критерий составил $0,035 \pm 0,021$ см, для распространенных – $0,041 \pm 0,016$ см, статистически достоверных различий в изучаемых размерах не установили ($p > 0,05$).

В результате ВУТС выделили характерные эхопризнаки для ЛП плоской формы: утолщение эпителиального слоя, нечеткая структура СО, отсутствие микрокровотока в зоне исследования и наличие по границам патологического очага. Визуализация сосудистой архитектоники по периферии кератотического пятна подтверждала размеры измененной СО и доброкачественный характер ЛП [44].

Установили средние размеры гиперкератотических бляшек ЛП веррукозной формы: линейный – $0,6 \pm 0,12$ см, поперечный – $0,7 \pm 0,19$ см, глубина – $0,055 \pm 0,043$ см. Морфологические элементы на эхосканах визуализировались в слизистом слое СО как гипоехогенные участки с ровными контурами, доплеровское картирование показало микрокровооток вокруг патологического очага и отсутствие его внутри.

Полученные данные о размерах изменений в СО являлись обоснованием для выбора тактики лечения различных форм ЛП. Консервативную терапию назначали при толщине пятна $0,01$ – $0,02$ см. Очаги с глубиной более $0,02$ см иссекали,

так как проникновение лекарственных средств затруднено, что связано в первую очередь с обедненным микрокровоотоком, отсутствием метаболических процессов в морфологических элементах и со значительными плотными по структуре кератотическими отложениями.

Информация о величине (3D-размерах) патологических изменений СО имела значение при планировании хирургического метода. Кроме того, иссечение веррукозных бляшек являлось профилактикой малигнизации ЛП [13].

У пациентов с хронической язвой на УЗИ-изображениях вычисляли длину – $1,7 \pm 0,98$ см, ширину – $0,9 \pm 0,67$ см, глубину – $0,45 \pm 0,99$ см. В 54,2% случаев определили однородную гипоэхогенную зону с ровными четкими контурами и увеличенный объем микрокровотока по поверхности элемента, в окружающей ткани степень васкуляризации соответствовала критериям нормального кровотока. Выявленные эхопризнаки свидетельствовали о воспалительном процессе СО, что в дальнейшем подтвердили гистологические исследования [45].

При проведении ВУТС у 45,8% пациентов группы 2а диагностировали гипоэхогенные зоны с неоднородной структурой с гиперэхогенными включениями, неровными, рваными контурами, «сосочками» инвазии по периферии очага. Доплеровское картирование показало формирование неоангезогенеза с характерными извитыми капиллярами «сосудистыми стебельками», появлением питающих сосудов. Указанная семиотика характерна для ЗНО СО и верифицирована морфологическими анализом.

Таким образом, по результатам ВУТС сформировали дифференциальные признаки воспаления и неопластической трансформации язвенных патологических очагов.

В отношении пациентов с ПЛ УЗ-исследование показало точные параметры эрозии или язвы ПЛ: длина – $1,1 \pm 0,56$ см, ширина – $0,6 \pm 0,43$ см, глубина – $0,03 \pm 0,27$ см. На эхокартине выявили гипоэхогенные участки с мелкоточечными гиперэхогенными включениями различной протяженности и глубины, границы с ровными очертаниями. В проекции наблюдаемых участков микрокапилляры отсутствовали, однако ниже микрокровооток возобновлялся. Недостаточное

кровоснабжение эрозивных элементов во многом объясняет отсутствие или недостаточную восприимчивость медикаментозной терапии ЛЛ.

В комплексной диагностике ПС важную роль отводили определению в ротовой жидкости биологических маркеров: матриксной металлопротеиназы-8, тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназы-1, антигену плоскоклеточной карциномы.

У обследованных без заболеваний СОР выявили медианы значений MMP-8 – 210 нг/мл, TIMP-1 – 625 нг/мл, верхний предел концентрации 335 нг/мл, 1825 нг/мл соответственно, разница наивысших показателей между маркерами составила 5,4 раза (рис. 135).

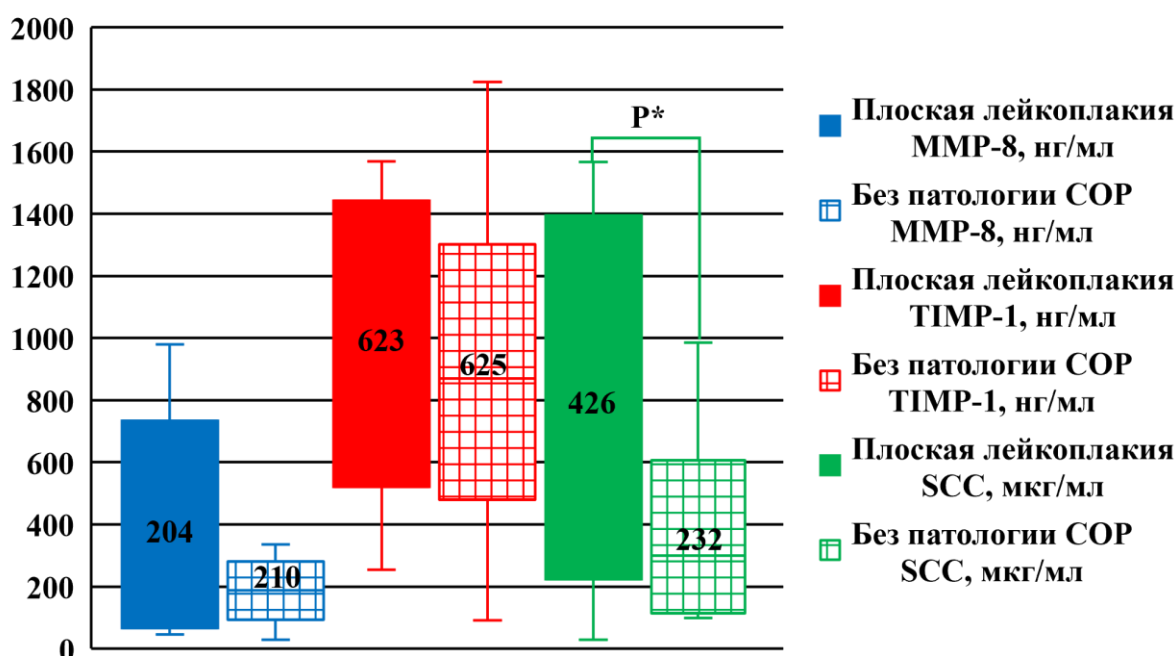


Рисунок 135. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией плоской формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

В группе с ЛЛ плоской формой (1а) при исследовании медиан MMP-8, TIMP-1 не установили статистические различия с пациентами без патологии СОР (III группа).

При детальном анализе у 25–75% пациентов 1а группы уровень MMP-8 располагался в интервале значений 72,5–652 нг/мл, верхний предел составил 980 нг/мл; белок TIMP-1 – 610–1400 нг/мл, имел максимальное значение 1569 нг/мл,

тканевой ингибитор по абсолютным верхним значениям превышал данные MMP-8 в 1,6 раза.

Можно сделать вывод, что активность MMP-8, которая всегда присутствует при воспалительном процессе, TIMP-1 недостаточно ингибировал, по сравнению с контролем она меньше в 3,4 раза, данный дисбаланс в том числе объясняет патогенетические изменения в ткани СО (лимфоидную инфильтрацию, структурные изменения клеточного матрикса), характерные для клинической картины ЛП. Существенный разброс полученных данных уровня маркеров следует интерпретировать как вероятное влияние общесоматической патологии на концентрацию биологических маркеров в ротовой жидкости.

Относительно биомаркера SCC в 1a группе наблюдали сильную тенденцию к бóльшим концентрациям ($p \geq 0,05$), значение медианы выше в 1,8 раза, а у 81,3% пациентов обнаружено увеличение показателя по сравнению с медианным уровнем контроля (232 мкг/мл). Кроме того, у пациентов с ЛП плоской формы частота выявления показателей белка, превышающая верхний предел 985 мкг/мл III группы, составила 26,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, достоверно установлено: у больных 1a группы значения MMP-8 в 45,3% ($p < 0,01$), SCC в 26,7% ($p < 0,05$) случаев находились выше верхних значений нормы, 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно.

Следует подчеркнуть, что у 18,6% пациентов с ЛП плоской формы зарегистрировали одновременно повышенные концентрации белков MMP-8 и SCC в ротовой жидкости, и через 180 дней после проведенного лечения при клиническом осмотре наблюдали увеличение размера кератотического пятна в случае консервативного лечения или появление нового элемента в анатомической области рядом с зоной оперативного вмешательства.

Аналогичная закономерность установлена при анализе показателей биологических маркеров у пациентов с ЛП веррукозной формой (1б). Наблюдали незначительное преобладание (в 1,7 раза) верхних значений TIMP-1 над MMP-8, что в 3,2 раза ниже по сравнению с контрольными данными. Незначительный размах

между уровнями показателей сопровождался характерными морфологическими и клиническими проявлениями ЛП веррукозной формы.

Медиана значения SCC в группе 16 зарегистрирована в 2,7 раза достоверно выше контроля ($p < 0,05$).

Также установили вероятность определения концентрации белков выше уровней верхних значений контроля: MMP-8 у 39,7% ($p < 0,05$) обследованных и SCC у 23,5% ($p < 0,05$) (рис. 136).

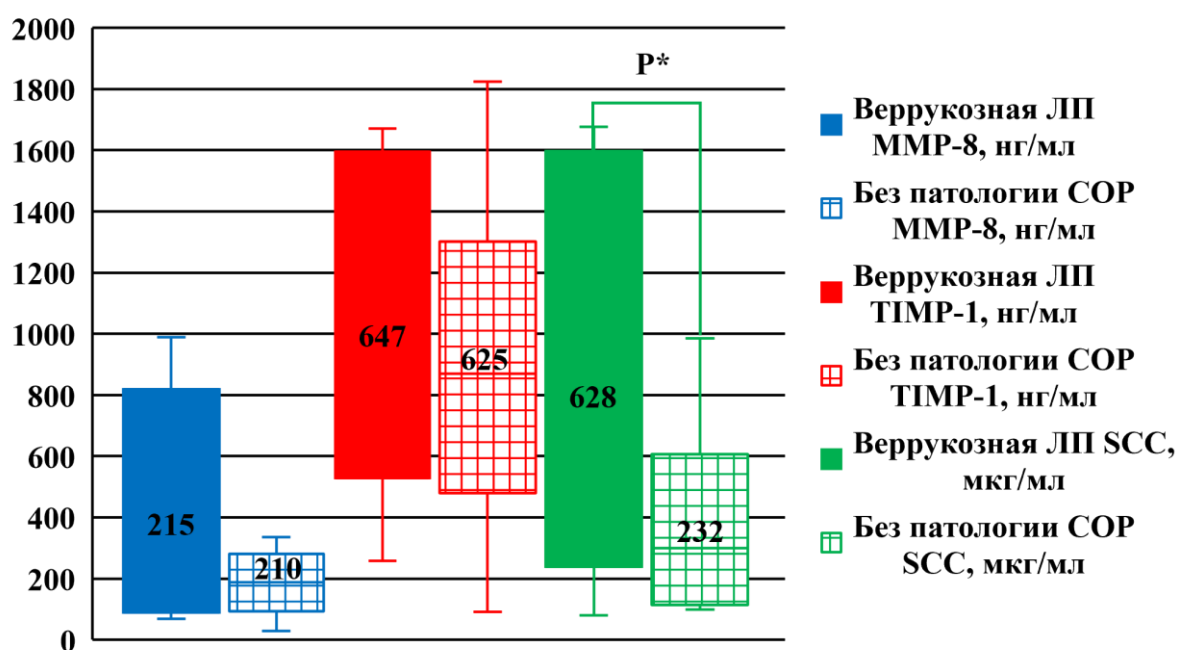


Рисунок 136. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с лейкоплакией веррукозной формы и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Через 180 дней у 16,2% больных с синхронным увеличением указанных белков установили появление новых морфологических элементов ($p < 0,05$).

Таким образом, в ротовой жидкости белки матриксной металлопротеиназы-8 и антигена плоскоклеточной карциномы играли прогностическую роль в определении течения ЛП плоской и веррукозной форм. В случаях одновременного увеличения концентрации указанных маркеров больше максимальных контрольных значений 335 нг/мл и 985 мкг/мл соответственно наблюдали рецидив заболевания.

В группе пациентов с хронической язвой (2а) выявили значительный разброс показателей изучаемых маркеров в ротовой жидкости ММР-8 (16,4–1925 нг/мл), ТИМР-1 (27,3–1684 нг/мл) (рис. 137).

В ходе расчета концентрации ММР-8 установили существенно большие концентрации данного белка над его ингибитором ТИМР-1, по верхним значениям преобладание ММР-8 составило 1,1 раза, тогда как в группе без патологии обратный порядок зависимости: ТИМР-1 выше ММР-8 в 5,4 раза.

Достоверно установлено, в 2а группе соотношение ММР-8/ТИМР-1 в 23,5% превышало верхний предел контроля 0,85 ($p < 0,05$). Так, по литературным данным, раннее развитие опухоли может быть результатом дисбаланса соотношения ММР-8 и ТИМР-1, изменяющего структуру клетки [185, 192]. Подобное взаимоотношение белков ММР-8/ТИМР-1 более 0,85 объясняет клинику длительно протекающего воспалительного процесса на СО и подтверждает обоснованность относить хроническую язву к предопухоловому состоянию.

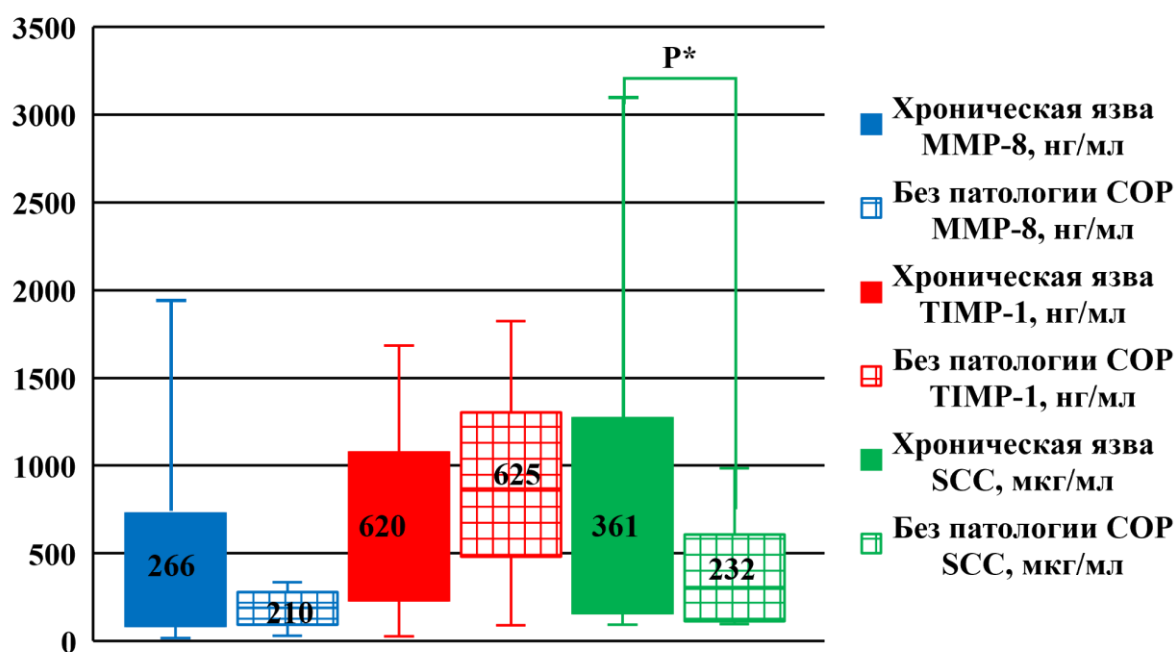


Рисунок 137. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей ММР-8, ТИМР-1, SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

В группе 2а частота выявления уровня SCC больше, чем максимальный показатель в группе без патологии СОР (985 мкг/мл), составила 17,8% ($p < 0,05$).

У пациентов с малигнизацией хронической язвы СО определили значение медианы MMP-8 321 нг/мл, при этом в 43,8% случаев верхний предел в этой группе составил 3294 нг/мл и значительно превосходил аналогичную величину у здоровых людей (335 нг/мл), полученные результаты статистически достоверны ($p < 0,001$). Отмечено превышение уровня максимальных значений MMP-8 над TIMP-1 в 1,4 раза, также, как у пациентов с хронической язвой концентрация MMP-8 превышает TIMP-1 в сравнении с группой контроля, имеет обратную зависимость и меньше в 3,9 раза.

Следует обратить внимание на установленные достоверные различия при сравнении соотношения MMP-8/TIMP-1 в слюне больных раком и контролем ($p < 0,05$). В 50% наблюдений изучаемый показатель определен выше верхнего значения контроля (0,85) по точному критерию Фишера ($p = 0,0005$).

В 18,8% наблюдений у пациентов с раком уровень SCC существенно превышал верхний предел (985 мкг/мл) показателя, обследованных без заболеваний СОР ($p = 0,09$ по точному критерию Фишера) (рис. 138).

Обобщая результаты, можно сделать вывод, что у пациентов с раком СОР диагностировали статистически достоверное увеличение концентрации биомаркеров в ротовой жидкости: MMP-8, соотношение MMP-8/TIMP-1 по сравнению со здоровыми. Отмечена тенденция к росту концентрации SCC, для выявления закономерности, возможно, необходимо исследование большего количества больных.

Таким образом, в группе с хронической язвой СОР выявлены концентрации биологических маркеров: MMP-8, SCC и соотношение MMP-8/TIMP-1, увеличение показателей которых выше уровня 335 нг/мл, 985 мкг/мл и 0,85 соответственно следует рассматривать как предикторы развития неопластического процесса.

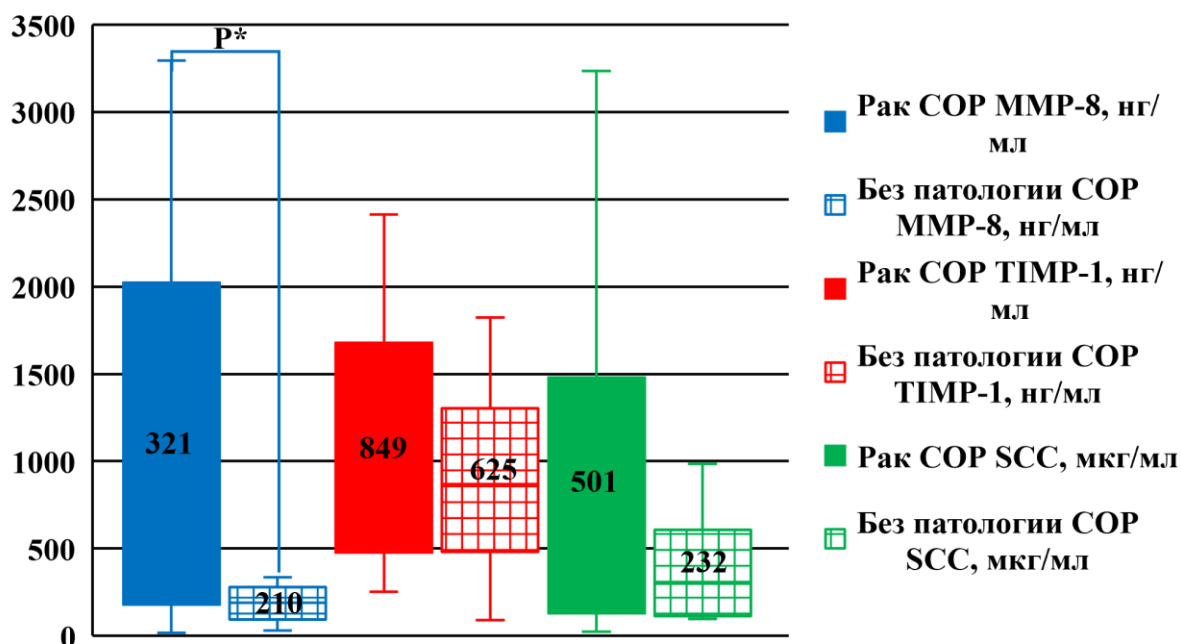


Рисунок 138. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов с хронической язвой с озлокачествлением и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Относительно изменения уровня MMP-8, TIMP-1, SCC и их соотношений у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ (2б) установлены следующие закономерности и тенденции.

У каждого третьего пациента (30,1%) 2б группы зарегистрировали превышение концентрации MMP-8 выше 335 нг/мл относительно здоровых ($p = 0,1$ по точному критерию Фишера). Разница значений верхних пределов MMP-8 и TIMP-1 составила 0,8 раза, что меньше контроля в 6,7 раза (рис. 139).

В 2б группе соотношение MMP-8/TIMP-1, рассчитанное по точному критерию Фишера, продемонстрировало, что в 40,8% случаев значительно превышен максимальный уровень 0,85, достигнутый в контрольной группе ($p = 0,009$).

Расчет концентрации SCC у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ показал достоверные различия со здоровыми 527 и 232 мкг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в 40,8% случаев в 2б группе диагностировали возрастание SCC выше верхнего предела значений, обследованных без патологии COP (985 мкг/мл). Статистически значимые отличия выявлены при сравнении

соотношения SCC/TIMP-1, показатели медианы 26 группы и контроля составили 1,19 и 0,36 соответственно ($p < 0,05$).

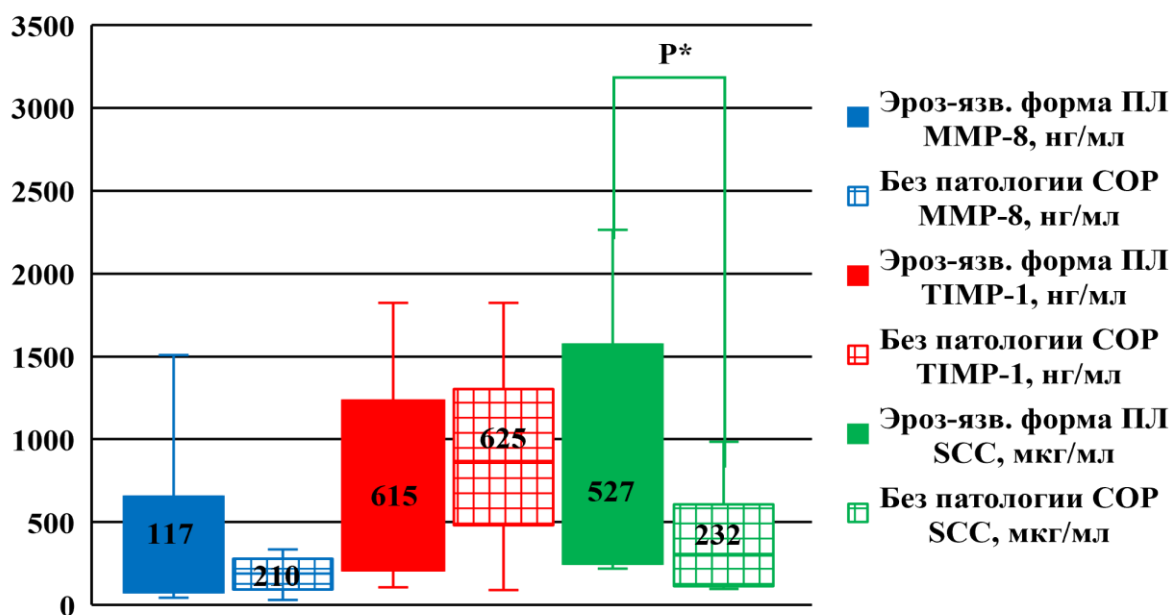


Рисунок 139. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая и без патологии слизистой оболочки рта ($p < 0,05$)

Для определения эффективности применяемого метода лечения и оценки течения заболевания в группе с эрозивно-язвенной формой ПЛ изучали уровень биологических маркеров до и после лечения. У 30,1% пациентов с исходными значениями MMP-8 больше верхнего предела контрольной группы (335 нг/мл) после лечения медиана MMP-8 значительно возросла и составила 211 нг/мл, у 40,8% пациентов концентрация SCC увеличилась в 1,5 раза (811 мкг/мл) по сравнению с исходным значением показателя 527 мкг/мл, ($p \geq 0,05$), соотношение SCC/TIMP-1 достигло 1,37 ($p < 0,05$), в дальнейшем, через 90 дней у данной категории больных наблюдали рецидив заболевания (рис. 140, 141).

Подводя итог изучения показателей биологических маркеров в смешанной слюне, можно констатировать, что у пациентов с ЛП (плоская и веррукозная формы) отмечен дисбаланс MMP-8 и TIMP-1, выраженный в незначительном размахе указанных значений, рост SCC по сравнению с контролем. Установили, что у пациентов на этапе диагностики при одновременном

прогрессировании MMP-8 и SCC больше верхнего уровня контроля через 180 дней после лечения развивался рецидив ЛП.

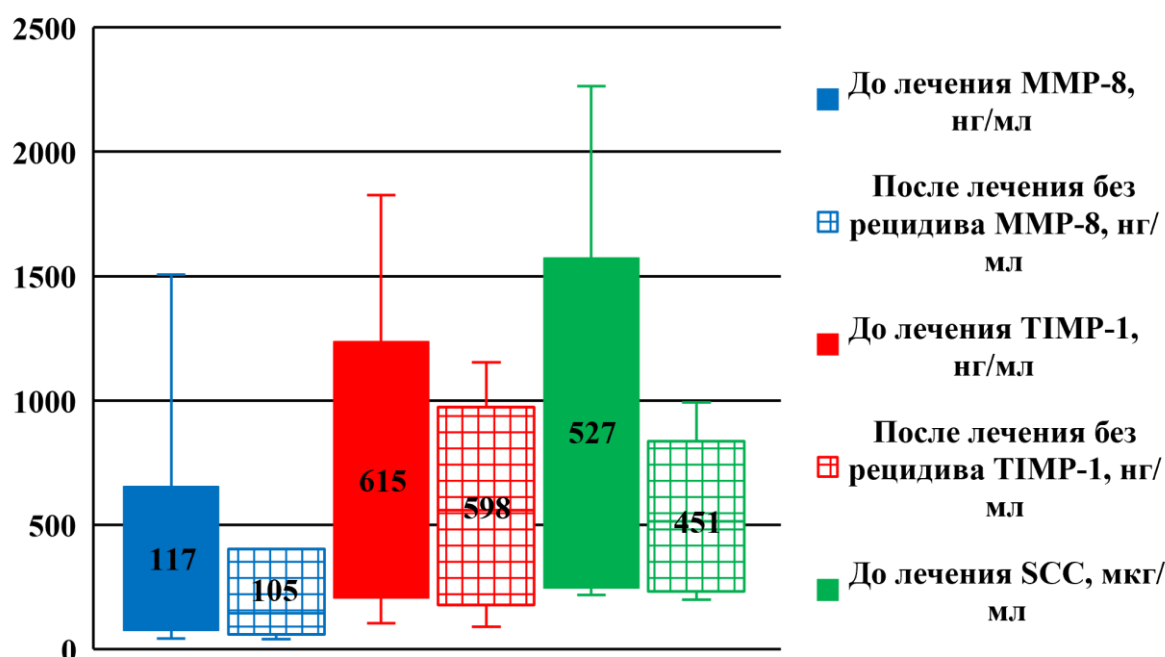


Рисунок 140. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения ($p \geq 0,05$)

У пациентов с хронической язвой выявлено преобладание MMP-8 над TIMP-1, достоверное увеличение MMP-8, соотношение MMP-8/TIMP-1, SCC выше максимальных значения здоровых, а в случае озлокачествления резкое повышение концентрации перечисленных белков по уровню медиан (MMP-8, MMP-8/TIMP-1) и верхних границ (MMP-8, MMP-8/TIMP-1, SCC).

Для характеристики течения ЛП в ротовой жидкости найдены диагностически значимые критерии – прогрессирование уровней SCC, соотношения SCC/TIMP-1 по центральной характеристике, а также возрастание MMP-8, MMP-8/TIMP-1 относительно максимальных показателей данных белков у пациентов без патологии СОР.

Установлено, что концентрация в смешанной слюне антигена плоскоклеточной карциномы >500 мкг/мл (527 мкг/мл) характерна для эрозивно-язвенной формы, >1000 мкг/мл (985 мкг/мл) – предиктор обострения или рецидива ЛП через 90 дней наблюдения (заявка на патент 2022114064).

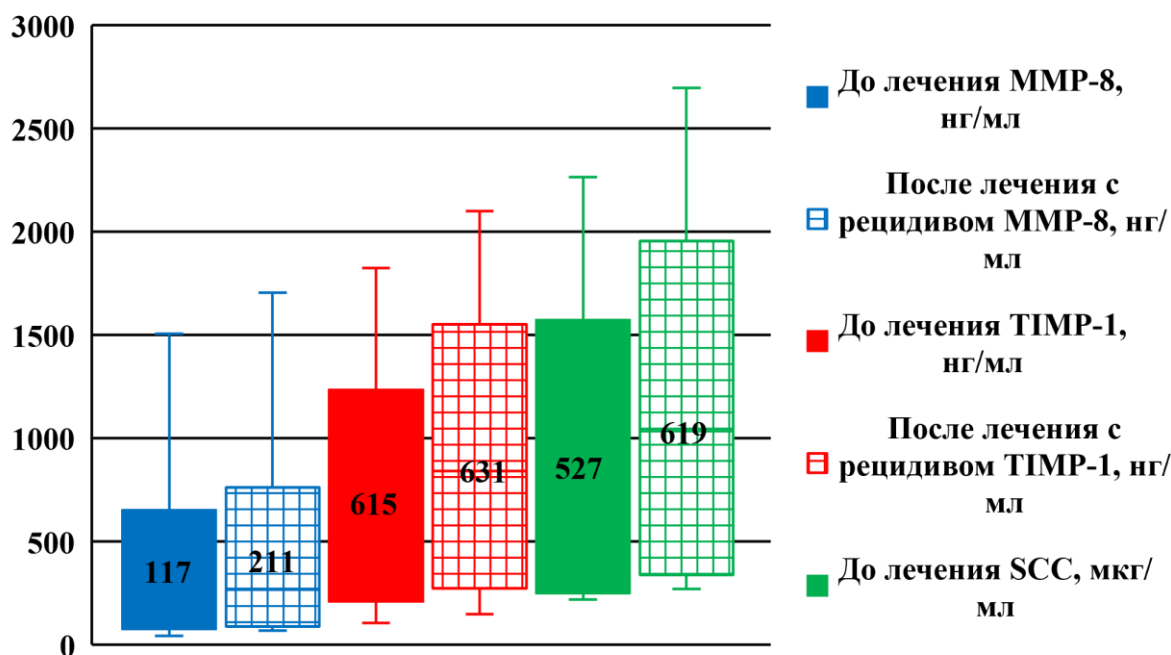


Рисунок 141. Визуализация результатов статистической обработки данных концентрации показателей MMP-8, TIMP-1, SCC в смешанной слюне пациентов эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта до и после лечения с рецидивом ($p \geq 0,05$)

Впервые в ходе исследований в группах с ПС зарегистрировали статистически значимое возрастание уровня SCC в смешанной слюне относительно медианы значений (2б) и выше верхнего предела контроля (1а, 1б, 2а), который можно расценивать как прогностический показатель течения заболеваний. Полученный результат согласуется с данными литературных источников, в которых выявлена значимая корреляция между увеличением SCC в плазме крови и риском развития рака, а после лечения – возникновения рецидива [189, 191, 198, 251, 272].

Превышение уровня SCC в смешанной слюне после лечения относительно первоначального можно объяснить следующим образом. Содержание SCC имеет прямую связь с уровнями некоторых интерлейкинов (IL-4, IL-13) в ротовой жидкости [102]. SCC имеет две формы SCC-1 и SCC-2.

Активация SCC-1 происходит за счет увеличения IL-4, который в свою очередь взаимодействует с тучными клетками, выделяющими фактор некроза опухоли TNF-альфа, что вызывает разрушение базальных мембран клеток и развитие воспалительной реакции.

Вторую форму SCC-2 индуцирует IL-13, имеющий сходную биологическую активность с IL-4 и вырабатываемый дифференцированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами и тучными клетками. Перечисленные иммунокомпетентные клетки присутствуют в активной фазе заболевания ПЛ [3, 34, 107, 196].

Кроме того, высокие уровни SCC могут свидетельствовать о выраженности аллергического и аутоиммунного компонента в этиопатогенезе ПЛ [96]. Таким образом, динамика уровней SCC в ротовой жидкости тесно связана со степенью выраженности воспалительных явлений СОР [42].

Снижение концентрации SCC в смешанной слюне после лечения относительно исходных значений маркера подтверждает длительный период ремиссии, а его увеличение, наоборот, указывает на рецидив заболевания через 90 дней.

Выявленная тенденция обосновывает необходимость системного применения иммуносупрессивных препаратов (внутримышечно или перорально) как патогенетической терапии, направленной на блокирование цитотоксических реакций [42].

Важно отметить, впервые установлено, что сочетанное прогрессирование концентрации белков: MMP-8, MMP-8/TIMP-1, SCC, SCC/TIMP-1 характеризует течение, определяет периоды ремиссии, обострения или рецидива ПС СОР.

Кроме того, полученные разнонаправленные статистические данные изучаемых белков указывают на необходимость связывать и интерпретировать полученные результаты с клинической картиной заболевания, также учитывать влияние различных факторов на показатели биомаркеров, в первую очередь сопутствующих заболеваний.

Данное направление требует дальнейшего изучения с привлечением большего количества обследованных и расширением сроков динамического наблюдения.

Проанализировав полученные результаты исследования, разработали комплексную междисциплинарную программу ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями СОР (рис. 142).

1. Всем пациентам, прошедшим анкетирование, предоставившим информацию о состоянии здоровья, необходимо провести стандартное стоматологическое обследование, особое внимание следует уделить выявлению и описанию элементов СОР (гиперкератотическое пятно, бляшка, язва, эрозия) с фотодокументированием и расчетом размеров.
2. Проведение аутофлуоресцентной стоматоскопии с маркированием эрозивно-язвенных изменений СОР раствором 1%-го толуидинового синего. Окрашивание поверхности морфологического элемента, отсутствие свечения является основанием для направления к врачу-онкологу и выполнения гистологического исследования измененного участка СОР.
3. Устранение причин местной травмы: шлифование острых краев зубов; восстановление разрушенных вследствие кариеса зубов – в зависимости от ИРОПЗ – пломбами, коронками; удаление не подлежащих лечению зубов и корней зубов, замена искусственных коронок с напылением, несостоятельных частично- и полностью съемных протезов.
4. Проведение трансорального ультразвукового сканирования морфологических элементов для определения глубины, ширины, длины патологических изменений, выявление гипо- или гетерогенности очага, характера микрокровотока. На основании полученных эходанных и клинической картины осуществление дифференциальной диагностики, установление диагноза, маршрутизации, тактики лечения, выбора методов терапии.
5. Коррекция сопутствующей патологии совместно с врачами лечебного профиля пациентов с ПС СОР для оценки состояния здоровья, в случае выявления или обострения имеющихся заболеваний проведение коррекции соматического состояния, назначение общего лечения в схеме комплексной терапии плоской лейкоплакии, эрозивно-язвенной формы плоского лишая.

6. Для оценки прогноза течения заболевания сбор смешанной слюны с целью изучения концентрации биологических маркеров: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы.
7. Принятие решения о маршрутизации и тактике лечения пациентов на основании результатов УЗИ-диагностики:
 - *лейкоплакия плоской формы* с глубиной изменения СО до 0,02 см – в отделении терапевтической стоматологии ведет врач стоматолог-терапевт консервативными методами лечения с использованием системных и местных ретинолов;
 - *лейкоплакия плоской формы* с глубиной изменения СО более 0,02 см,
 - *лейкоплакия веррукозной формы, хроническая «декубитальная» язва* – в отделении хирургической стоматологии врач стоматолог-хирург иссекает морфологический элемент с учетом УЗИ-данных о размерах и глубине патологических изменений СО с последующей гистологической верификацией. Данная тактика для больных с ЛП обоснована тем, что при толщине кератотического пятна более 0,02 см затруднено проникновение лекарственных средств, с чем связана низкая эффективность терапии и рецидивы заболевания. Кроме того, в морфологическом элементе нет микрокровотока и, как следствие, отсутствуют метаболические процессы;
 - *эрозивно-язвенную форму плоского лишая* в отделении терапевтической стоматологии ведет врач стоматолог-терапевт с включением в комплексную терапию препаратов общего и местного действия.
8. По результатам анализа концентрации биомаркеров в ротовой жидкости делают заключение о рисках развития обострения или рецидива заболевания и планируют сроки динамического наблюдения:
 - при концентрации белков ниже значений верхних пределов контроля: *лейкоплакия плоская, веррукозная формы* MMP-8 – 335нг/мл, SCC –

985мкг/мл, эрозивно-язвенная форма ПЛ: SCC – 985мкг/мл, SCC/TIMP-1 – 1,59 динамическое наблюдение осуществляют через 180 дней;

- с уровнем белков выше значений верхних пределов контроля:
лейкоплакия плоская, веррукозная формы MMP-8 – 335нг/мл, SCC – 985мкг/мл, эрозивно-язвенная форма ПЛ: SCC – 985мкг/мл, SCC/TIMP-1 – 1,59; хроническая язва: MMP-8 – 335нг/мл, SCC – 985мкг/мл, MMP-8/TIMP-1 – 0,85 динамическое наблюдение осуществляют через 90 дней.
9. В случае если в контрольной точке осмотра 90 или 180 дней происходит появление новых морфологических элементов, проводят УЗ-исследование для определения состояния патологического очага. При появлении УЗИ-признаков озлокачествления (рваные границы гипоехогенной зоны, неоангиогенез) пациента направляет к врачу-онкологу. При отсутствии эхопризнаков неотрасформации: у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая проводят повторный курс терапии с назначением врачом-иммунологом системного иммуносупрессора; у пациентов с плоской или веррукозной лейкоплакией – иссечение кератотического пятна или бляшки.

Таким образом, в результате проведенных исследований усовершенствован метод аутофлуоресцентной стоматоскопии язвенных элементов СО, предложен способ исследования патологических очагов полости рта с помощью трансорального ультразвукового датчика с частотой 22 МГц, по данным концентрации биологических маркеров разработаны схемы прогноза течения и сроков диспансерного наблюдения.



Рисунок 142. Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (диагностика)

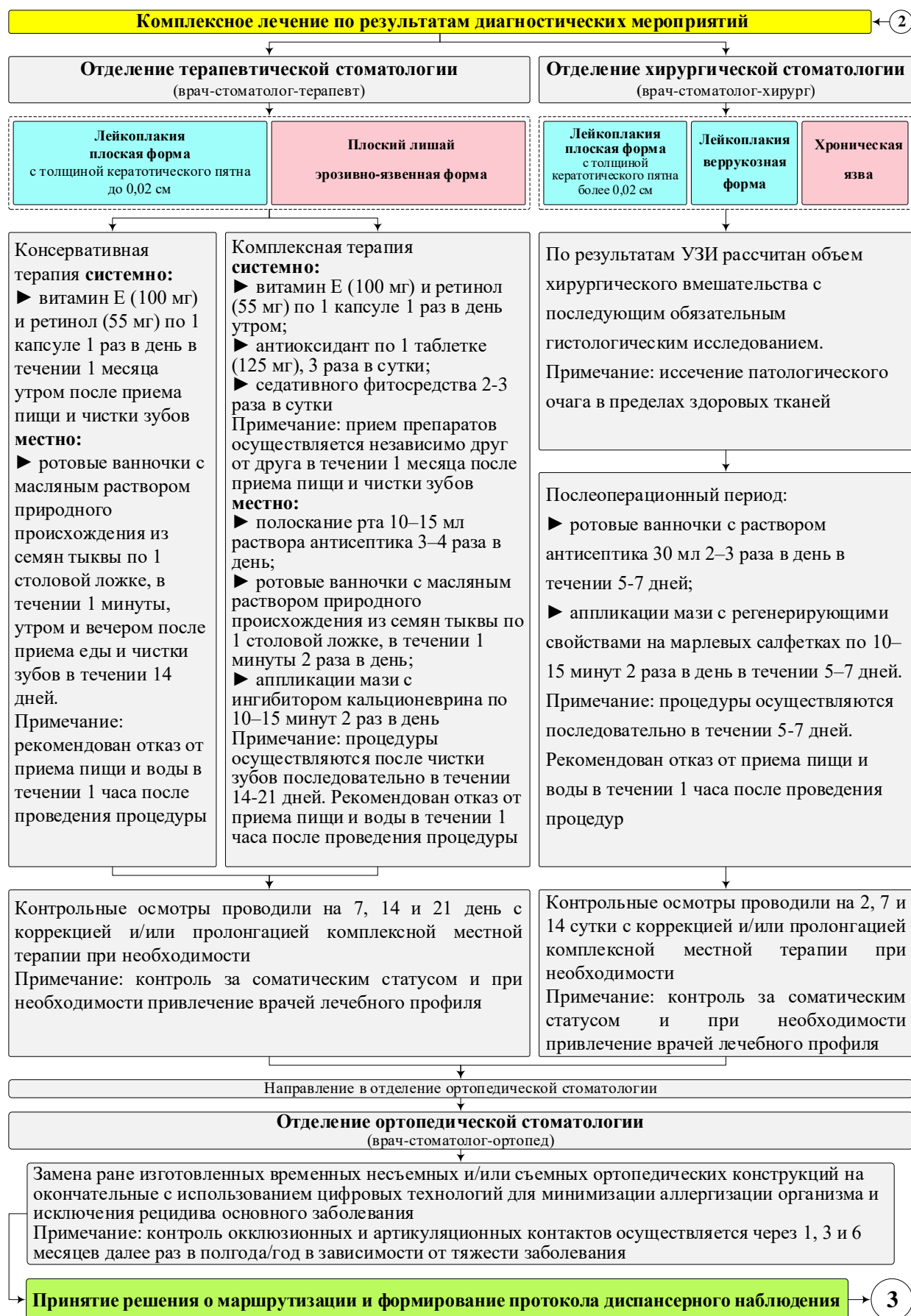


Рисунок 142. Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (лечение)

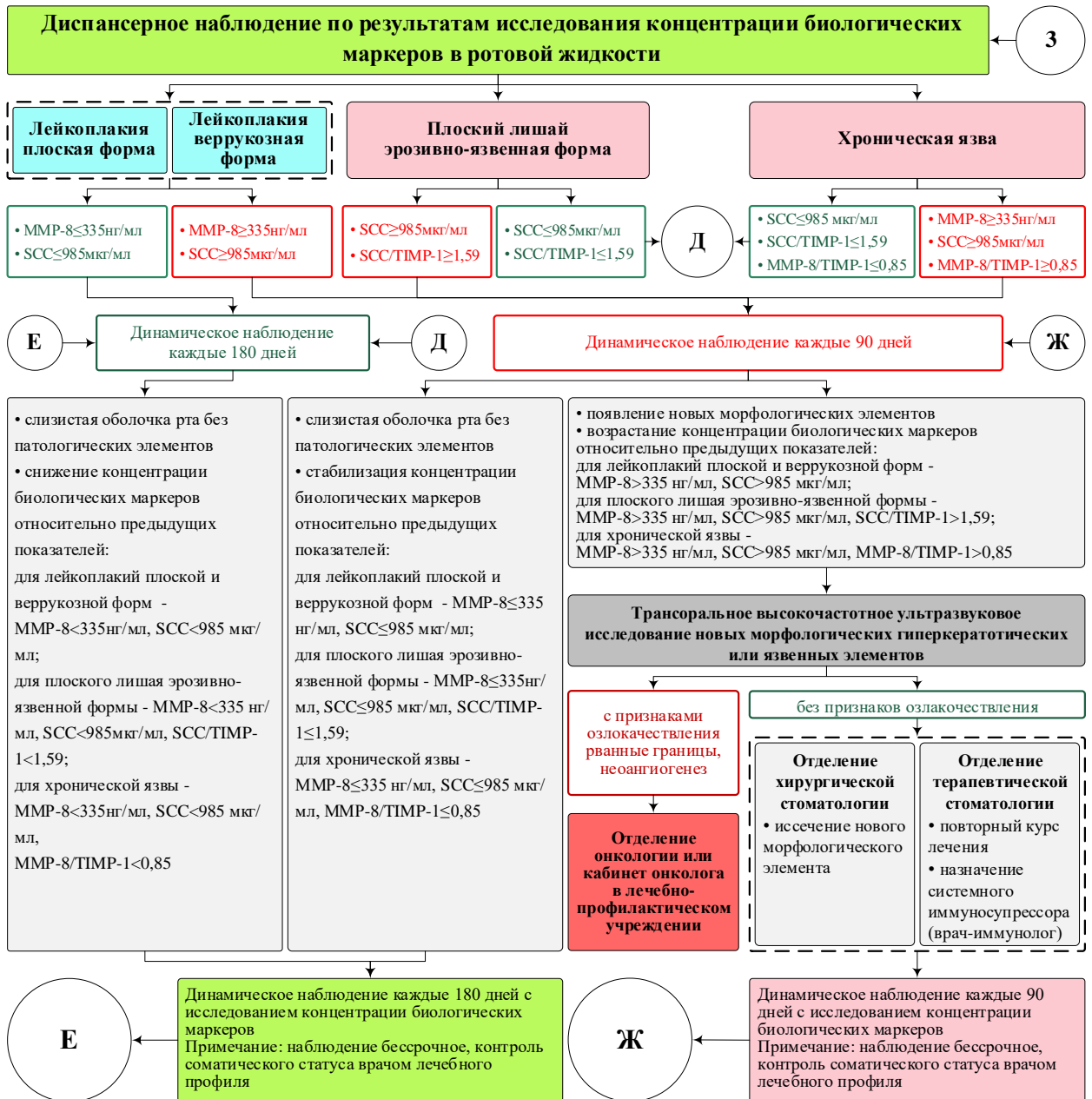


Рисунок 142. Программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта (диспансеризация)

Разработана дифференциальная диагностика хронического воспалительного процесса, предложены критерии для определения прогноза течения лейкоплакии, плоского лишая по уровню белков в смешанной слюне. Сформулирована и научно обоснована программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми заболеваниями СОР с целью формирования маршрутизации, тактики лечения данной категории больных, определения временных периодов диспансеризации.

ВЫВОДЫ

1. Установлена частота встречаемости предопухолевых состояний слизистой оболочки и органов рта на амбулаторном приеме врача-стоматолога 12,1%: лейкоплакия диагностирована в 5,9% (плоская – 3,1%, веррукозная – 2,8%), эрозивно-язвенная форма плоского лишая – 4,2%, хроническая язва – 2,0%.
2. Усовершенствованный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с применением раствора 1%-го толудинового синего показал 100%-ю чувствительность и специфичность в выявлении малигнизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.
3. Сравнение эффективности методов усовершенствованной и стандартной аутофлуоресцентной стоматоскопии в выявлении неопластических изменений показало: в группе с хронической язвой установлены истинно положительные срабатывания теста в 45,8%, что в 3,1 раза чаще, истинно отрицательные – 54,2%, больше в 2,4 раза; в группе с эрозивно-язвенной формой плоского лишая количество определений истинно положительных ответов составило 2,9%, что больше в 1,5 раза, истинно отрицательных – 97,1%, выше в 2,1 раза.
4. Разработан способ трансорального ультразвукового исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц, который позволяет визуализировать: эпителий, собственную слизистую, подслизистую и выявить особенности микрокровотока.
5. Эхопризнаки, характерные для предопухолевых состояний и злокачественного новообразования:
 - лейкоплакия плоская форма: режим «В» – выявляется утолщение эпителиального слоя с нечеткой структурой, режим «доплеровское картирование» – микрокровоток отсутствует в зоне патологического процесса;
 - лейкоплакия веррукозная форма, хроническая язва, эрозивно-язвенная форма плоского лишая: режим «В» – определяется гипоэхогенный участок

с ровными контурами, режим «доплеровское картирование» – микровороток визуализируется по границам патологического процесса;

- злокачественное новообразование: режим «В» – отмечается гипоэхогенный очаг неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями, неровными, рваными контурами, «сосочками» инвазии по периферии, режим «доплеровское картирование» – формируется неоангеогенез с характерными извитыми капиллярами в виде «сосудистых стебельков», появление питающих сосудов.
6. Обоснованы основные принципы лечения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта по данным трансорального ультразвукового исследования:
- при визуализации кератотического слоя до 0,02 см – комплексная консервативная терапия;
 - при выявлении кератотического слоя более 0,02 см – хирургическое иссечение;
 - при определении язвы слизистой оболочки как гипоэхогенного очага с ровными, четкими контурами – хирургическое иссечение;
 - при идентификации эрозии слизистой оболочки как гипоэхогенного очага с ровными, четкими контурами – комплексная консервативная терапия.
7. Созданы и адаптированы в клиническую практику схемы прогноза течения, диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта. Возрастание концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости указывает на рецидив заболевания и необходимость контрольных осмотров каждые 90 дней: матриксной металлопротеиназы-8 ≥ 335 нг/мл, антигена плоскоклеточной карциномы ≥ 985 мкг/мл; соотношений матриксной металлопротеиназы-8/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 $> 0,85$; антигена плоскоклеточной карциномы/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 $> 1,59$.

8. Разработана программа комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, включающая этапы диагностики, лечения, диспансерного наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта следует проводить трансоральное ультразвуковое исследование с помощью линейного датчика с частотой 22 МГц для дифференциальной диагностики, определения маршрутизации и выбора методов лечения.
2. Для определения прогноза течения и сроков динамического наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки необходимо осуществлять сбор ротовой жидкости с последующим исследованием концентрации биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений).
3. У пациентов с лейкоплакией плоской формы при толщине кератотического слоя менее 0,02 см (по данным ультразвукового исследования) назначают системно – витамин Е (100 мг) и ретинол (55 мг) по 1 капсуле 1 раз в день после еды, 1 месяц; местно – ротовые ванночки с масляным раствором из семян тыквы по 1 ст. ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды.
4. У пациентов с лейкоплакией при объеме кератотического слоя более 0,02 см, хронической язвой иссекают морфологические элементы с учетом ультразвуковых данным о размерах патологического очага с последующим гистологическим исследованием.
5. У пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая совместно с узконаправленными специалистами лечебного профиля (врачом-кардиологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-эндокринологом, врачом-дерматологом и др.) с учетом соматического профиля назначают общее лечение: витамин Е (100 мг) и ретинола (55 мг) по 1 драже 1 раз в день после

еды, 1 месяц; антиоксидант по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки, 1 месяц, седативного фитосредства по 2 таблетке в день, 1 месяц. Местную медикаментозную терапию проводят курсом 14–21 день с еженедельным мониторингом состояния слизистой оболочки с включением полоскания рта раствором антисептика 10 мл 3 раза в день, ротовые ванночки с масляным раствором из семян тыквы по 1 ст. ложке, 1 минуту 2 раза в день после еды, аппликации мази с ингибитором кальционеврина по 15 минут 2 раза в день.

6. Для определения прогноза течения и сроков диспансерного наблюдения предопухолевых состояний слизистой оболочки необходимо осуществлять сбор ротовой жидкости с последующим исследованием концентрации биологических маркеров (матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы и их соотношений).
7. Контрольные осмотры необходимо осуществлять каждые 90 дней при возрастании уровня белков у пациентов с:
 - лейкоплакией (плоской и веррукозной формами): MMP-8 ≥ 335 нг/мл, SCC ≥ 985 мкг/мл;
 - плоским лишаем эрозивно-язвенной формы: MMP-8 ≥ 335 нг/мл, SCC ≥ 985 мкг/мл, SCC/TIMP-1 $> 1,59$;
 - хронической язвой: MMP-8 ≥ 335 нг/мл, SCC ≥ 985 мкг/мл, MMP-8/TIMP-1 $> 0,85$.
8. При повышении концентрации биологических маркеров и появлении новых морфологических элементов на слизистой оболочке через 90 или 180 дней проводят трансоральное ультразвуковое исследование датчиком 22 МГц патологических очагов. При отсутствии эхопризнаков неотрасформации: у пациентов с лейкоплакией плоской или веррукозной формами иссекают кератотическое пятно или бляшку; пациентам с эрозивно-язвенной формой плоского лишая назначают повторный курс терапии с включением системного иммуносупрессора.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия

ВАШ – визуально-аналоговая шкала (интенсивности) боли (VAS, Visual Analog Scale)

ТУС – трансоральное ультразвуковое сканирование

СРБ – С-реактивный белок

ГИ – гистологическое исследование

ГКС – глюкокортикостероиды

ЗНО – злокачественное(ые) новообразование(я)

ККГ – красная кайма губ

КТ – компьютерная томография

ЛА – лазерная абляция

ЛВ – лекарственное(ые) вещество(а)

ЛП – лейкоплакия

ЛС – лекарственное средство

ММР – матриксная металлопротеиназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЯ – нежелательные явления

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЛ – плоский лишай

ПЗ – предопухольные заболевания

ПС – предопухольные состояния

ПКР – плоскоклеточный рак

ПФ – подслизистый фиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЧА – радиочастотная абляция

СО – слизистая оболочка

СОР – слизистая оболочка рта

ТТ – традиционная терапия

ТТС – трансмукозальные терапевтические системы

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФФ – ультрафонофорез

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФС – фотосенсибилизатор

ФТ – физиотерапия

ХДЯ – хроническая (травматическая) «декубитальная» язва

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия

ЭФ – электрофорез

ММР – матриксная металлопротеиназа

ОНИР – Oral Health Impact Profile (степень важности стоматологического здоровья)

OPMDs – oral potentially malignant disorders (потенциально злокачественные заболевания полости рта)

PPOELs – potentially premalignant oral epithelial lesions (потенциально предопухольные поражения эпителия полости рта)

PRP – platelet-rich plasma (обогащенная тромбоцитами (ауто)плазма)

TIMP – tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP (тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С.Г. Физиотерапия воспаления: учеб. пособие / С.Г. Абрамович. – Иркутск: РИО ИГМАПО; 2020. – 72 с.
2. Аветисов, С.Э., Использование оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний сетчатки (обзор литературы) // С.Э. Аветисов, М.В. Кац // *Universum: медицина и фармакология*. – 2017. – Т. 4. – № 38. – С. 15–26.
3. Адамович, Е.И. Обоснование новых методов диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта // Е.И. Адамович, Ю.А. Македонова, Е.Б. Марымова, и др // *Соврем. пробл. науки и образ.* – 2016. – № 1. – С. 27. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/1/24123.pdf>.
4. Аксамит, Л.А. Заболевания слизистой оболочки рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 752 с.
5. Алиева, Г.К. Обзор методов профилактики лейкоплакии полости рта / Г.К. Алиева, М.В. Дамирчева, Н.К. Керимли // *Вестн. науки и образования*. – 2021. – Т. 6. – № 109. – С. 85–88.
6. Аллахвердиева, Г.Ф. Современные проблемы диагностики опухолей головы и шеи / Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, В.Н. Шолохов, и др. // *Онкол. журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 13–34.
7. Аллик, Е.Л. Использование антигомотоксического препарата «Мукоза композитум» в лечении красного плоского лишая / Е.Л. Аллик, Г.М. Барер, Е.В. Зорян, и др. // *Биол. мед.* – 2000. – № 1. – С. 42–46.
8. Андрианова, И.И. Перспективы консервативной терапии бородавчатой формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с использованием «Солковагина» и «Солкодерма» / И.И. Андрианова, В.М. Колесник, Л.Х. Дурягина // *Укр. стоматол. альманах*. – 2013. – № 6. – С. 10–13.

9. Амхадова, М.А. Онконастороженность в практике врача-стоматолога / М.А. Амхадова, М.И. Сойхер, Е.Ю. Чуянова // Мед. алфавит. – 2016. – Т. 9. – № 272. – С. 6–9.
10. Ауезова, Э.Т. Динамика основных эпидемиологических показателей онкопатологии за период 1990–2017 гг. / Э.Т. Ауезова, А.М. Арингазина // Вестн. Каз. НМИ. – 2018. – № 3. – С. 379–383.
11. Байриков И.М., Монаков Д.В., Щербовских А.Е., и др. Реабилитация больных с онкозаболеваниями челюстно-лицевой области. Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения. Материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета. Под ред. Котельникова Г.П., Измалкова С.Н. Самара: 2013. С. 119–120.
12. Баштовой, А.А. Совершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у маломобильных пациентов / А.А. Баштовой, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова, и др. // Ин-т стоматол. – 2019. – № 83. – С. 70–73.
13. Безруков, А.А. Хирургическое лечение пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / А.А. Безруков, В.А. Семкин // Стоматология. – 2016. – № 5. – С. 53–60.
14. Белева, Н.С. Междисциплинарные подходы к ранней диагностике и скринингу опухолевых и предопухолевых заболеваний / Н.С. Белева, Г.Г. Фрейд, О.А. Орлов, и др. // Вестн. РФФИ. – 2012. – Т. 2-3. – № 74–75. – С. 93–99.
15. Беленова, И.А. Ксеростомия как идиопатический симптом в стоматологии / И.А. Беленова, М.Т. Копбаева, О.Б. Попова, и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 36–41.
16. Белоклицкая, Г.Ф. Модификация методики инъекционной PRP-терапии для использования в практике врача-стоматолога / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Копчак, В.А. Деев, и др. // Dentistry Aesthetics Innovation. – 2018. – № 2. – С. 102–110.

17. Бельская, Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Корреляционные взаимосвязи состава слюны и плазмы крови в норме / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф, В.К. Косенок // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63 – № 8 – С.477–482. Doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-8-477
18. Болотная, Л.А. Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами / Л.А. Болотная // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2012. – Т. 2. – № 45. – С. 27–32.
19. Бондаренко, О.В. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флюоресценции / О.В. Бондаренко, С.И. Токмакова, Л.Ю. Побединская, и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 19. – С. 626–629.
20. Борисова, Э.Г. Изучение качества жизни пациентов при осложнениях, возникших после стоматологических вмешательств / Э.Г. Борисова, Э.С. Грига, М.К. Федичкина, Л.И. Шеенко // Пробл. стоматол. – 2019. – Т. 15. – № 3. – С. 23–27.
21. Булгакова, Н.Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н.Н. Булгакова, Е.А. Волков, Т.И. Позднякова // Росс. стоматол. журн. – 2015. – Т. 19. – № 1. – С. 27–30.
22. Васильев, А.Ю. Сравнительный анализ возможностей мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей полости рта и ротоглотки / А.Ю. Васильев, Т.К. Дудицкая, Ю.В. Видулова // Радиология - практика. – 2013. – № 1. – С. 4–10.
23. Вилова, Т.В. Характеристика структуры обращаемости взрослого населения при заболеваниях слизистой оболочки рта и кожи / Т.В. Вилова, А.А. Есипова, К.Г. Вилова // Междунар. научно-исследовательск. журн. – 2018. – № 1–2. – С. 67.
24. Вильданов, М.Н. Оптимизация диагностики и консервативного лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ: дис. ... канд. мед. наук: 00.00.00 / Вильданов, М.Н. Уфа: 2017. – 122 с.

25. Гажва, С.И., Прямая визуализация аутофлюоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Т.П. Горячева, А.Г. Григорьев, и др. // *Соврем. пробл. науки и образ.* – 2014. – № 6. – С. 1237. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2014/6/9.pdf>
26. Гажва, С.И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова // *Соврем. пробл. науки и образ.* – 2017. – № 5. – С. 110. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2017/5/26913.pdf>
27. Гажва, С.И., Применение фотодинамической терапии в алгоритме лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова, А.С. Куликов // *Соврем. пробл. науки и образ.* – 2018. – № 4. – С. 154. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/4/27758.pdf>
28. Гажва, С.И. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика / С.И. Гажва, Т.Б. Степанян, Т.П. Горячева // *Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед.* – 2014. – № 5–1. – С. 41–44. URL: <https://s.applied-research.ru/pdf/2014/5-1/5273.pdf>
29. Гажва, С.И. Качество жизни пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями слизистой оболочки полости рта / С.И. Гажва, О.С. Хахилева, Т.П. Горячева // *Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед.* – 2014. – № 7. – С. 44–46. URL: <https://s.applied-research.ru/pdf/2014/07/5386.pdf>
30. Галченко, В.М. Лечение больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / В.М. Галченко, Л.И. Галченко, С.Ю. Бывальцева, и др. // *Научн. альманах.* – 2016. – Т. 4-3. – № 18. – С. 302–306.
31. Галченко, В.М., Ильтибаев О.М., Ильтибаева М.О. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (литературный обзор) / Галченко В.М., Ильтибаев О.М., Ильтибаева М.О. // В сб.: *Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. (10 июля 2020 г., г. Калуга).* Уфа: Аэтерна; 2020. С. 162–171.

32. Герштейн, Е.С. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Вестн. РАМН. – 2013. – № 5. – С. 16–27. DOI: 10.15690/vramn.v68i5.659
33. Гилева, О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития / О.С. Гилева // Пермск. мед. журн. – 2018. – Т. 35. – № 6. – С. 61–72.
34. Гилева, О.С. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О.С. Гилева, С.В. Кошкин, Т.В. Либик, и др. // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 3. – С. 9–14.
35. Гилева, О.С. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Поздякова, и др. // Dental Forum. – 2019. – Т. 72. – № 1. – С. 27–36.
36. Гилева, О.С. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Позднякова, и др. // Пробл. стоматол. – 2013. – № 2. – С. 3–9. DOI: 10.18481/2077-7566-2013-0-2-3-9
37. Гладкова, Н.Д. Оптическая когерентная томография в исследовании слизистой оболочки полости рта (Сообщение II) / Н.Д. Гладкова, А.В. Цимбалистов, Ю.В. Фомина, и др. // Ин-т стоматол. – 2011. – Т. 1. – № 50. – С. 75–76.
38. Гончарик П.В., Супруновский Р.Н., Панасюк Г.Д. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; 2019. – 27 с.
39. Горбатова, Е.А. Влияние эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на качество жизни пациентов / Е.А. Горбатова, Е.А. Есина, Л.А. Итарова, и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 83–87.
40. Горбатова Е.А., Козлова М.В. Прогноз эффективности лечения различных форм плоского лишая слизистой оболочки рта. В сб.: Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой

области и шеи. Сб. тр. Национальн. конгресса с междунар. участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова. Минск: 2022. С. 419–424.

41. Горбатова, Е.А. Эффективность консервативного лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в профилактике развития дисплазии / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, О.В. Богдашина // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 87–90.

42. Горбатова, Е.А. Антиген плоскоклеточной карциномы – биомаркер в определении прогноза плоского лишая полости рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.С. Герштейн, и др. // Клин. стоматология. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 112–119.

43. Горбатова, Е.А. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор) / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина, и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 119–123.

44. Горбатова, Е.А. Дифференциальная диагностика лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Совр. стоматология. – 2022. – Т. 4. – № 89. – С. 43–46.

45. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики хронической язвы языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Росс. стоматология. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 48–49.

46. Горбатова, Е.А. Обоснование выбора метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Главный врач Юга России. – 2022. – Т. 5. – № 86. – С. 12–15.

47. Горбатова, Е.А. Современные возможности дифференциальной диагностики хронических язвенных процессов языка / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев, и др. // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 44–52.

48. Горбатова, Е.А. Современные принципы ведения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев, и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 46–50.
49. Горбатова, Е.А. Значение концентрации биологических маркеров смешанной слюны в эффективности лечения различных форм плоского лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский // Росс. стоматология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 40–41.
50. Горбатова, Е.А. Определение прогноза течения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 50–54.
51. Горбатова, Е.А. Современные аспекты диагностики различных форм лейкоплакии слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, А.В. Зубарев // Флагман науки: научный журнал. – 2023. – № 4 (4). – С. 186–191.
52. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров в прогнозе течения плоского лишая слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Joint innovation-Joint development: сборник статей I Foreign International Scientific Conference (Gingdao (China), 29 Июня 2023). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 12–16.
53. Горбатова, Е.А. Значение биологических маркеров на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Высокие технологии и инновации в науке: сборник статей XLVI Международной научной конференции (Тюмень, 26 Мая 2023). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие». – 2023. – С. 15–19.
54. Горбатова, Е.А. Биологические маркеры в смешанной слюне как предикторы рецидива плоского лишая слизистой оболочки рта на этапах наблюдения пациентов с веррукозной лейкоплакией слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Наука сегодня: глобальные вызовы, пути развития. Серия: естественные и технические науки: материалы XIV Всероссийской научно-

практической конференции (Ростов-на-Дону, 22 июня 2023). – г. Ростов-на-Дону, ООО «Издательство «Манускрипт». – 2023. – С. 96–100.

55. Горбатова, Е.А. Обоснование сроков динамического наблюдения пациентов с плоским лишаям слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова // Восточно-европейский журнал – 2023. – Т. 1. – № 6(91). – С. 18–22. DOI:10.31618/ESSA.2782-1994.2023.1.91

56. Горбатова, Е.А. Роль биологических маркеров ротовой жидкости в клиническом течении плоского лишая / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Н.Е. Кушлинский, и др. // Пародонтология. – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 203–209.

57. Горбатова, Е.А. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.В. Лобачёва // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. – 2020. – Т. 32. – № 3. – С. 33–37.

58. Данилина, Е.Ф. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.Ф. Данилина, А.В. Жидовинов // Волгоградск. науч.-мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 37–39.

59. Джураева, Ш.Ф. Рак полости рта: факторы риска и скрининг / Ш.Ф. Джураева, Г.Н. Чистенко, Т.Н. Терехова, и др. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2020. – № 2. – С. 7–16.

60. Дмитриева, Л.А., Максимовский, Ю.М. (ред.). Терапевтическая стоматология: нац. рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. – 888 с.

61. Дурягина, Л.Х. Применение кератолитических препаратов в местном лечении бородавчатой формы веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Л.Х. Дурягина, Л.А. Дегтярева, В.М. Колесник, и др. // Таврический мед.-биол. вестн. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 30–36. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-30-36

62. Евграфова, А.О. Использование эрбиевого лазера в хирургическом лечении веррукозной формы лейкоплакии / А.О. Евграфова, И.В. Тарасенко, Т.П. Вавилова, и др. // Лазерн. мед. – 2011. – Т. 15. – № 2. – С. 102-а.

63. Евдокимов, Б.С. Комплексная лучевая диагностика новообразований орофарингеальной зоны / Б.С. Евдокимов, А.В. Брюханов, И.В. Вихлянов // Вестн. рентгенол. радиол. – 2012. – № 2. – С. 24–28.
64. Ерина, А.Ю. Применение полупроводникового лазера больным с красным плоским лишаем / А.Ю. Ерина, М.С. Романов, Ю.А. Кобзева, и др. // Бюлл. мед. Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 11. – С. 1278–1279.
65. Жаркова, И.В. Локальный цитокиновый статус пациентов с хронической механической травмой слизистой оболочки рта, страдающих сахарным диабетом 1 типа / И.В. Жаркова, М.Ф. Кабирова, Л.П. Герасимова, и др. // Терапевтич. стоматол. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 15–20. DOI: 10.24411/2077–7566–2018–10003
66. Задорина И.И., Гилева О.С., Либик Т.В. Применение лазерной терапии малой мощности при лечении воспалительных заболеваний рта. В сб.: Актуальные вопросы стоматологии. Сб. научн. трудов Всеросс. научно-практич. конф-ии, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ проф. Исааку Михайловичу Оксману. Казань: 2020. С. 163–8.
67. Заркумова, А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А.Е. Заркумова // Вестн. КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 168–174.
68. Ивина, А.А. Цитокератин 15 как диагностический маркер начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А.А. Ивина, В.А. Семкин, И.И. Бабиченко // Стоматология. – 2018. – № 6. – С. 61–62. DOI: 10.17116/stomat20189706161
69. Иорданишвили, А.К. Сравнительная клиническая оценка эффективности лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта / А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 67–72.
70. Иорданишвили, А.К. Травматические поражения слизистой оболочки полости рта у людей старших возрастных групп: встречаемость, последствия и лечение / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, П.А. Мушегян // Успехи геронтол. – 2021. – Т. 34. – № 2. – С. 226–231.

71. Искакова, М.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний / М.К. Искакова, А.Е. Заркумова, Г.К. Нурмухамбетова // Вестн. КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 163–167.
72. Казарина Л.Н., Серхель Е.В., Казарин А.С., и др. Исследование показателей цитокинов, ионов хрома и никеля в ротовой жидкости при индивидуальном подборе материала для протезирования. В сб.: Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. Н. Новгород: 2018. С. 456–460.
73. Каприн А.Д., Старинский В.В., и др. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
74. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., и др. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. 2021.
75. Караков, К.Г. Нозогенные депрессии у пациентов с патологией слизистой полости рта / К.Г. Караков, Т.Н. Власова, А.В. Оганян, и др. // Пробл. стоматол. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 50–54.
76. Караков, К.Г. Опыт клинического лечения болевого синдрома в присутствии хронической травмы слизистой оболочки полости рта / К.Г. Караков, С.Н. Каракова, Э.Э. Хачатурян, и др. // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 11. – С. 42–44.
77. Карпенко, А.В. Динамика качества жизни у пациентов с раком полости рта, перенесших комбинированное/комплексное лечение, и его клиническая значимость / А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, и др. // Опухоли головы и шеи. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 39–47.
78. Касперович, С.Н. Фактическое обоснование разработки неинвазивных методов прогнозирования течения и малигнизации предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Актуальные проблемы современной

медицины и фармации 2018: сб. материалов докл. LXXII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск, 18–20 апр. 2018 г.) / Под ред. Сикорского А.В., Дорониной О.К. Минск: БГМУ; 2018. С. 2119–2121.

79. Климова И.С., Рудакова Л.Ю. Лечение веррукозной лейкоплакии с применением радиоволнового скальпеля. В сб.: Актуальные вопр. стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: мат-лы краевой науч.-практ. конф. стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. Чита: 2016. С. 25–27.

80. Кочурова, Е.В. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, Е.О. Кудасова, В.Н. Николенко, и др. // Вопр. онкол. – 2022. – Т. 68. – № 5. – С. 565–570. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-565-570

81. Кочурова, Е.В. Оценка экспрессии биомаркеров ротовой жидкости в диагностике предопухолевых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2017. – Т. 163. – № 1. – С. 103–107.

82. Кошелева, И.В. Плазматерапия: методики и области применения / И.В. Кошелева, Л.И. Шадыжева, Н.О. Переверзина, и др. // Леч. врач. – 2018. – № 1. – С. 59.

83. Красный плоский лишай. Клинические рекомендации. М.: 2020. – 38 с.

84. Крихели, Н.И. Результаты аутофлюоресцентной стоматоскопии плоского лица как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Н.И. Крихели, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова, и др. // Росс. стоматология. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 13–17. DOI: 10.17116/rosstomat20169413-17

85. Кунин А.А., Провоторов В.М., Панкова С.Н. Физиотерапия стоматологических заболеваний: учеб. пособие. Воронеж: ООО «Новый взгляд»; 2012. – 261 с.

86. Ларинская, А.В. Клиническая характеристика механизмов воздействия световых методов физиотерапии в стоматологии / А.В. Ларинская, А.В.

- Юркевич, И.Д. Ушницкий // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2020. – № 5. – С. 43–46. URL: <https://s.applied-research.ru/pdf/2020/5/13066.pdf>
87. Лебедев, С.Н. Актуальные проблемы онкостоматологии России и пути их решения / С.Н. Лебедев // Тверской мед. журн. – 2017. – № 4. – С. 14–20.
88. Литвинчук, Я.О. Современные скрининговые методы диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. В сб.: Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний: сб. ст. Международной науч.-практ. конф. 2-й каф. терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Минск: БГМУ; 2019. С. 82–85.
89. Лобачева Е.В., Горбатова Е.А., Козлова М.В. Ранние методы установления опухолевой трансформации заболеваний слизистой оболочки рта. Мат-лы Всеросс. стоматологич. форума, 11–13.02.2021, Москва, Россия. Росс. стоматология. 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 31–76. DOI: 10.17116/rosstomat20211401131
90. Лукина Г.И., Абрамова М.Я., Беляева Ю.Г. Комплексные методы в лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. Мат-лы 17-го Всеросс. стоматол. форума и выставки-ярмарки «ДЕНТАЛ-РЕВЮ 2020», 10–12.02.2020, Москва, Россия. Росс. журн. стоматол. – 2020. ; 3:34–5.
91. Лукиных Л.М., Жданова М.Л., Тиунова Н.В. Предраковые заболевания слизистой оболочки рта и красной каймы губ: учеб. пособие. 2-е изд., доп. – Н. Новгород: ПИМУ; 2016. – 92 с.
92. Лукиных, Л.М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Стоматология. – 2013. – Т. 92. – № 6. – С. 26–28.
93. Луцкая, И.К. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме / И.К. Луцкая, О.Г. Зинювко, И.В. Черноштан // Совр. стоматол. – 2018. – № 1. – С. 43–46.

94. Луцкая, И.К. Системное обследование слизистой оболочки полости рта (СОПР) – способ профилактики злокачественных новообразований / И.К. Луцкая, С.В. Латышева // Укр. стоматол. альманах. – 2017. – № 3. – С. 10–14.
95. Лычковская, Е.В. Оптическая биопсия с использованием экзогенных флюорофоров / Е.В. Лычковская, Е.Ф. Вайс, А.Б., Салмина и др. // Сиб. мед. обозрение. – 2015. – Т. 2. – № 92. – С. 5–15.
96. Македонова, Ю.А. Оптимизация местной терапии больных красным плоским лишаем слизистой полости рта / Ю.А. Македонова, А.В. Поройская, И.В. Фирсова, и др. // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 30–34.
97. Максимовская, Л.Н. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта у населения Российской Федерации / Л.Н. Максимовская, М.Я. Абрамова, А.А. Эрк // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 44–47. DOI: 10.17116/stomat20199804144
98. Максимовская, Л.Н. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л.Н. Максимовская, А.А. Эрк, Н.Н. Булгакова, и др. // Стоматология для всех. – 2016. – Т. 4. – № 77. – С. 34–37.
99. Мартынова, Н.Ш. Применение PRP-терапии в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Н.Ш. Мартынова, Ю.А. Македонова, В.Ф. Михальченко, и др. // Современ. пробл. науки и образ. – 2015. – № 5. – С. 273. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2015/5/512.pdf>
100. Межевикина, Г.С. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Г.С. Межевикина, Е.А. Глухова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 600–606.
101. Метелица, К.И. Ксеростомия и ее осложнения в полости рта / К.И. Метелица, Т.Н. Манак // Совр. стоматол. – 2021. – № 2. – С. 83.
102. Минеев, В.Н. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина, В.И. Трофимов, и др.

// Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 113–119. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-3-113-119

103. Михальченко, А.В. Особенности структуры заболеваний слизистой оболочки полости рта у жителей Волгограда и Волгоградской области / А.В. Михальченко, Е.А. Медведева, Д.В. Михальченко // Волгоградск. науч.-мед. журн. – 2016. – Т. 1. – № 49. – С. 3–7.

104. Михалев, Д.Е. Распространенность и проблемы организации медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта (на примере Томской области) / Д.Е. Михалев, О.Д. Байдик, М.Р. Мухамедов, и др. // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 79–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-79-85

105. Михно, А.В. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием диодного лазера / А.В. Михно, С.Л. Матусевич, В.В. Мирошниченко // Университетск. медицина Урала. – 2019. – Т. 5. – № 2(17). – С. 67–69.

106. Молочков, А.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая / А.В. Молочков, А.В. Кильдюшевский, Ю.В. Молочкова // Альманах клин. мед. – 2016. – № 2. – С. 213–220.

107. Молочкова, Ю.В. Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы / Ю.В. Молочкова, М.А. Амхадова, Ю.Н. Перламутров, и др. // Альманах клин. мед. – 2018. – Т. 45. – № 8. – С. 681–685.

108. Морозова, Е.А. Клиническое применение излучения диодного лазера для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями / Е.А. Морозова, С.В. Тарасенко, А.Н., Журавлев и др. // Росс. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 268–279.

109. Московский, А.В. Особенности ортопедического лечения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / А.В. Московский, Ю.А. Вокулова // Совр. пробл. науки и образ. – 2015. – № 2 (часть 2). – С. 1–7. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2015/2-2/755.pdf>

110. Мусейибов, Ф.М. Поражения ротовой полости: ретроспективная работа / Ф.М. Мусейибов, В.Г. Халилов, М.Х. Бабаева, и др. // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 16–18.
111. Муханов, А.А. Профилактика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта / А.А. Муханов // Научный электронный журнал «Меридиан». – 2020. – Т. 2. – № 36. – С. 153–155. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41803656_63718697.pdf
112. Насонова, Т.В. Клинические и морфологические особенности лейкоплакии / Т.В. Насонова, М.О. Задоркина // Бюлл. мед. Интернет-конференций. – 2020. – Т. 10. – № 11. – С. 291.
113. Никитин, А.А. Криодеструкция в лечении болезней слизистой оболочки полости рта / А.А. Никитин, Н.З. Спиридонова, В.П. Лапшин, и др. // Клин. стоматол. – 2016. – Т. 3. – № 79. – С. 39–45.
114. Орехова, Л.Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть I / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова, А.А. Ладыко // Пародонтология. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 44–47. DOI: 10.25636/РМР.1.2018.4.8;
115. Орехова, Л.Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть II / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова, А.А. Ладыко // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 57–62. DOI: 10.25636/РМР.1.2019.1.10
116. Патент РФ на изобретение №2681528 С1, 07.03.2019. Способ лечения больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Абрамова Е.С., Рабинович О.Ф., Рабинович И.М. Заявка № 2018106644 от 22.08.2018.
117. Патент РФ на изобретение №2711309 С1, 16.01.2020. Способ лечения и профилактики стоматологических заболеваний путем наружного ультрафонофореза. Гиниятуллин И.И., Блашкова С.Л., Сокольская Д.И. Заявка № 2019115631 от 21.05.2019.

118. Патент РФ на изобретение №2722766 С1, 03.06.2020. Способ визуализации элементов поражения слизистой оболочки рта с помощью аутофлуоресцентной стоматоскопии с окрашиванием для проведения биопсии. Горбатова Е.А., Козлова М.В., Рябов В.В. Заявка № 2019122887 от 19.07.2019.
119. Патент РФ на изобретение №2795178 С1, 28.04.2023. Способ исследования патологических очагов полости рта. Горбатова Е.А., Козлова М.В., Зубарев А.В., Заявка № 2022103180 от 09.02.2022.
120. Патент РФ на изобретение №2508120 С1, 09.11.2012. Адгезивная мазь для лечения поражений слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Каракров К.Г., Копылова И.А., Ханова С.А. Заявка № 2012147876/15 от 09.11.2012.
121. Патент РФ на изобретение №2356551 С1, 17.03.2008. Способ лечения плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Лемецкая Т.И., Барер Г.М., Сухова Т.В., Рослякова О.В. Заявка № 2008109833/14 от 17.03.2008.
122. Петровичев, В.С. Лучевая диагностика рака языка / В.С. Петровичев, П.В. Васильев, Е.А. Мершина, и др. // Лучев. диагн. тер. – 2013. – Т. 2. – № 4. – С. 34–37.
123. Подкопаева, В.В. Современные подходы и особенности диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях (с литературным обзором) / В.В. Подкопаева, Н.В. Конопина // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 112–117.
124. Позднякова Т.И., Волков Е.А., Смирнова Ю.А., и др. Тенденции распространенности предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. В сб.: Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике: Стоматология и социально-значимые заболевания. Сб. тр. 10-й Всеросс. науч.-практ. конф. СПб.: Человек; 2013. С. 186–187.
125. Позднякова, Т.И. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т.И. Позднякова, Ю.А. Смирнова, Е.А. Волков, и др. // Дентал-Ревю. – 2013. – № 2. – С. 46–47.

126. Постников, М.А. Совершенствование неинвазивных методов диагностики предраковых и злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта на приеме у стоматолога / М.А. Постников, А.Г. Габриелян, Д.А. Трунин, и др. // Вестн. РГМУ. – 2021. – № 1. – С. 71–77.
127. Пурсанова, А.Е. Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород: 2022. 309 с.
128. Пурсанова, А.Е. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлюоресцентной диагностики / А.Е. Пурсанова, Л.Н. Казарина, У.Г. Гулян, и др. // Современ. пробл. науки и образ. – 2018. – № 4. – С. 151. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/4/27754.pdf>
129. Рабинович, О.Ф. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Росс. биотерапевтич. журн. 2018;5:60–61.
130. Рабинович, О.Ф. Оценка эффективности комплексного лечения пациентов с веррукозной формой лейкоплакии слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, В.А. Семкин, и др. // Клинич. стоматол. – 2016. – Т. 1. – № 77. – С. 32–35.
131. Рабинович, О.Ф. Применение противовирусной терапии в комплексном лечении пациентов с веррукозной формой лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.А. Тогонидзе, и др. // Клинич. стоматол. – 2017. – Т. 1. – № 81. – С. 16–19.
132. Рабинович, О.Ф. Применение фотодинамической терапии у пациентов с тяжелыми формами лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, К.В. Умарова, и др. // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – № 5. – С. 11–16. DOI: 10.17116/stomat202210105111
133. Рисованная О.Н., Лалиева З.В., Маскурова Ю.В., и др. Анализ эффективности фотодинамической терапии в стоматологии. В сб.: Мат-лы IX Межд.

науч.-практ. конф-ии «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки», Владикавказ, 12–14 декабря 2019 г. Владикавказ: 2019. С. 109–110.

134. Ронь Г.И., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д., Хонина Т.Г. Особенности локальной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта. В сб.: Матлы 13-го Сиб. конгресса «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия» Всероссийского симпозиума «Новые технологии в стоматологии». Новосибирск: Изд-во НГМУ; 2018. С. 209–13.

135. Рослякова, О. Коррекция нейрогормональных изменений больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта препаратом мексидол / О. Рослякова, Т. Лемецкая, Е. Волков, и др. // САНЕДРА – КАФЕДРА. Стоматологическое образование. – 2008. – № 3. – С. 34–37.

136. Рыбак, О.Г. Аутофлуоресцентная стоматоскопия – метод исследования состояния слизистой оболочки рта / О.Г. Рыбак, Л.Ф. Лучшева, В.А. Кравченко // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 4. – С. 40–42.

137. Севбитов, А.В. Новый подход к лечению травматогенных эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки полости рта у ортодонтических пациентов / А.В. Севбитов, А.С. Невдах, В.В. Платонова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 3. – С. 12–14.

138. Седова, Т.Г. Клинические и морфологические особенности лейкоплакии в Пермском регионе / Т.Г. Седова, А.Н. Хлебникова // Альманах клин. мед. – 2018. – Т. 46. – № 4. – С. 347–354. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-347-354

139. Серикова, О.В. Проявления красного плоского лишая на слизистой оболочке рта и красной кайме губ: совершенствование методов диагностики и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж: 2022. 269 с.

140. Серикова, О.В. Комбинированная физиотерапия в лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, И.А. Беленова, Н.П. Сериков, и др. // Научные ведомости Белгородского государственного ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42. № 1. – С. 91–98. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-91-98

141. Семкин, В.А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз / В.А. Семкин, О.Ф. Рабинович, И.И. Бабиченко, и др. // *Стоматология*. – 2017. Т. 96. – № 1. – С. 72–76. DOI: 10.17116/stomat201796172-76
142. Семкин, В.А. Опыт применения гидроколлоидной раневой повязки Granuflex при хирургическом лечении веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / В.А. Семкин, О.Ф. Рабинович, А.В. Кузин, и др. // *Клин. стоматол.* – 2016. – Т. 3. – № 79. – С. 50–54.
143. Сидорова, А.С. Совершенствование ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта / А.С. Сидорова, М.А. Бароян // *Международный студенческий научн. вестник*. – 2020. – № 2. – С. 9–9. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19926>
144. Соловьев, В.А. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей языка и дна полости рта / В.А. Соловьёв, И.В. Решетов, Л.А. Митина, и др. // *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена*. – 2015. – Т. 4. – № 4. – С. 18–21.
145. Сойхер, М.И. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном приеме у врача-стоматолога / М.И. Сойхер, И.С. Амхадов, А.Р. Шуайпова, и др. // *Совр. медицина. Инфекционные заболевания. ВОП. Оториноларингология. Пульмонология*. – 2019. – Т. 3. – № 15. – С. 107–112.
146. Старикова, И.В. Анализ обращаемости пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта / И.В. Старикова, Т.С. Дибцева, Т.Н. Радышевская // *Актуальн. научн. иссл-ия в соврем. мире*. – 2018. – № 2–3 (34). – С. 82–85.
147. Степанов С.О., Митина Л.А., Ратушная В.В., и др. Ультразвуковая диагностика опухолевого поражения языка и дна полости рта / С.О. Степанов, Л.А. Митина, В.В. Ратушная, и др. // *Онкохирургия*. – 2013. – Т. 5. – Спецвып. № 1. – С. 72–73.
148. Стрелков, Н.Н. Варианты терапии декубитальных язв при лечении частичного отсутствия зубов съёмными протезами / Н.Н. Стрелков, В.В. Волкова, М.К. Шатайло, и др. // *Пробл. стоматол.* – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 110–113. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-110-113

149. Сулимов, А.Ф. Скрининг атипичных поражений слизистой оболочки рта / А.Ф. Сулимов, А.Б. Демянчук // *Стоматология*. – 2015. – Т. 94. – № 5. – С. 79–81.
150. Тарасенко, С.В. Применение лазерных технологий в комплексном лечении пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / С.В. Тарасенко, Т.И. Позднякова, М.А. Степанов // *Росс. стоматол.* – 2013. – № 4. – С. 38–42.
151. Тиунова, Н.В. Клинико-диагностические аспекты и подходы к лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ / Н.В. Тиунова, Г.Б. Любомирский // *Клин. стоматол.* – 2020. – Т. 3. – № 95. – С. 24–31. DOI: 10.37988/1811-153X_2020_3_24
152. Токмакова, С.И. Сравнительная оценка эффективности воздействия криохирургии и местной озонотерапии при лечении больных с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, К.В. Зяблицкая // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18. – № 8. – С. 26–29.
153. Токмакова, С.И. Структура, диагностика, клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта и современные технологии комплексного лечения / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, Т.Н. Улько // *Бюлл. мед. науки*. – 2017. – Т. 1. – № 5. – С. 90–92.
154. Толкач, А.Д. Нарушения слюноотделения: этиология, патогенез / А.Д. Толкач, А.Р. Садрисламова, Л.В. Сивакова // *Молодой ученый*. – 2021. – Т. 31. – № 373. – С. 33–34.
155. Тризна, Н.М. Анализ качества жизни пациентов с местно-распространенными опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Н.М. Тризна, Ж.В. Колядич, Т.М. Шаршакова, А.А. Евмененко // *Пробл. здоровья и экологии*. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 102–108. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-14
156. Фазылова, Ю.В. Системная энзимотерапия проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Ю.В. Фазылова, И.Т. Мусин // *Молодой ученый*. – 2016. – Т. 3. – № 107. – С. 320–323.

157. Федотова Ю.М. Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая / Ю. М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю. А. Македонова // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 2. – С. 39-43.
158. Фирсова, И.В. Эффективность PRP-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И.В. Фирсова, С.В. Поройский, Ю.А. Македонова, и др. // Вестн. ВолгГМУ. – 2016. – Т. 1. – № 57. – С. 105–108.
159. Харитоновна, М.П. Особенности структуры заболеваемости слизистой оболочки полости рта у жителей Свердловской области / М.П. Харитоновна, Е.В. Халилаева, Л.И. Юрьева // Маэстро стоматол. – 2012. – № 2. – С. 4–7.
160. Церковский, Д.А. Фотодинамическая терапия в лечении пациентов с плоской формой лейкоплакии слизистой полости рта: Тез. докл. XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии / Д.А. Церковский, Т.П. Артемьева // Евразийск. онкол. журн. – 2020. – Т. 8. – № 2 Приложение. – С. 702–703.
161. Чистенко, Г.Н. Эпидемиологические и диагностические аспекты рака дна полости рта / Г.Н. Чистенко, Т.Н. Терехова, А.В. Иконникова, и др. // Мед. журн. – 2020. – № 1. – С. 129–132.
162. Чуйкин, С.В. Терапевтические возможности нового жевательного фитосредства в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.В. Кудашкина, и др. // Росс. стоматол. журн. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 40–42.
163. Чунихин, А.А. Пути совершенствования малоинвазивных лазерных технологий в стоматологии с использованием фотодинамических эффектов, возбуждаемых короткоимпульсными диодными лазерными генераторами / А.А. Чунихин, Э.А. Базилян, А.А. Красновский, и др. // Медицина критич. состояний. – 2014. – № 3. – С. 81–85.
164. Чунихин, А.А. Лазерный модуль для фотодинамической терапии и робот-ассистированной микрохирургии в стоматологии / А.А. Чунихин, Э.А. Базилян, Н.А. Пихтин // Письма в ЖТФ. – 2017. – Т. 43. – № 11. – С. 12–19.

165. Шакирова, А.В. Изменение клинических и лабораторных показателей у пациентов с осложненными формами плоского лишая полости рта, получавших в объеме комплексного лечения антиоксиданты / А.В. Шакирова, Т.Л. Рединова // *Соврем. пробл. науки и образ.* – 2014. – № 3. – С. 1–7. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2014/3/437.pdf>
166. Шкаредная, О.В. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О.В. Шкаредная, Т.П. Горячева, А.А. Чунихин, и др. // *Соврем. технол. мед.* – 2017. – Т. 3. – № 9. – С. 119–125.
167. Шкарин, В.В. Анализ мониторинга и маршрутизации пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта по данным анкетирования врачей-стоматологов / В.В. Шкарин, Ю.А. Македонова, С.В. Дьяченко, и др. // *Мед. алфавит.* – 2022. – № 7. – С. 47–54. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-7-47-54
168. Шухорова, Ю.А. Онконастороженность в практике врача-стоматолога на амбулаторном приеме / Ю.А. Шухорова, Т.М. Ткач, С.А. Буракшаев, и др. // *Ин-т стоматол.* – 2020. – Т. 3. – № 88. – С. 20–23.
169. Abati, S. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis / S. Abati, C. Bramati, S. Bondi, et al. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – № 24. – P. 9160. DOI: 10.3390/ijerph17249160
170. Aggarwal, N. Leukoplakia – potentially malignant disorder of oral cavity – a review / N. Aggarwal, S. Bhateja // *Biomed J Sci Tech Res.* – 2018. – Vol. 4. – № 5. – P. MS.ID.001126. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.04.001126
171. Agha-Hosseini, F. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma / F. Agha-Hosseini, I. Mirzaii-Dizgah, N. Farmanbar, et al. // *J Oral Pathol Med.* – 2012. – № 41. – P. 736–740. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01172.x
172. Aghbari, S.M.H. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data / S.M.H. Aghbari, A.I. Abushouk, A. Attia, et al. // *Oral Oncol.* – 2017. – № 68. – P. 92–102. DOI: 10.1016/j.oraloncology.

173. Aguirre-Urizar, J.M. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years / J.M. Aguirre-Urizar, I. Lafuente-Ibáñez de Mendoza, S. Warnakulasuriya // *Oral Dis.* – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 1881–1895. DOI: 10.1111/odi.13810
174. Aittiwaraopoj, A. Oral potentially malignant disorders and squamous cell carcinoma at the tongue: clinicopathological analysis in a Thai population / A. Aittiwaraopoj, R. Juengsomjit, N. Kitkumthorn, et al. // *Eur J Dent.* – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 376–382. DOI: 10.1055/s-0039-1698368
175. Amirchaghmaghi, M. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity / M. Amirchaghmaghi, N. Mohtasham, Z. Delavarian, et al. // *Photodiagn Photodyn Ther.* – 2018. – № 21. – P. 19–27.
176. Awadallah, M. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions / M. Awadallah, M. Idle, K. Patel, et al. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2018. – Vol. 125. – № 6. – P. 628–636.
177. Awan, K. Utility of chemiluminescence (ViziLite) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses / K. Awan, P. Morgan, S. Warnakulasuriya // *J Oral Pathol Med.* – 2011. – Vol. 40. – № 7. – P. 541–544. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01048.x
178. Babiuch, K. The use of VELscope for detection of oral potentially malignant disorders and cancers – a pilot study / K. Babiuch, M. Chomyszyn-Gajewska, G. Vyshinskaya-Pavelets // *Med Biol Sci.* – 2012. – Vol. 4. – № 26. – P. 11–16. DOI: 10.12775/v10251-012-0069-8
179. Bardellini, E. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: A 12-years retrospective study / E. Bardellini, F. Amadori, P. Flocchini, et al. // *Acta Odont Scand.* – 2013. – Vol. 71. – № 3–4. – P. 834–840.
180. Boadi, J. Imaging of 3D tissue-engineered models of oral cancer using 890 and 1300 nm optical coherence tomography / J. Boadi, J. Fernandes, S. Mittar, et al. // *Sovremennye Tehnologii v Medicine.* – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 60–68. DOI: 10.17691/stm2015.7.1.08

181. Boldrup, L. Evidence that circulating proteins are more promising than miRNAs for identification of patients with squamous cell carcinoma of the tongue / L. Boldrup, G. Troiano, X. Gu, et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 61. – P. 103437–103448. DOI: 10.18632/oncotarget.21402
182. Bombeccari, G.P. Oral Candida colonization and oral lichen planus / G.P. Bombeccari, A.B. Gianni, F. Spadari // *Oral Dis*. – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 1009–1010.
183. Brennan, M.T. Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: A phase 2 randomized clinical trial / M.T. Brennan, L.S. Madsen, D.P. Saunders, et al. // *J Oral Pathol Med*. – 2022. – Vol. 51. – № 1. – P. 86–97.
184. Bozdemir, E. Oral mucosal lesions and risk factors in elderly dental patients / E. Bozdemir, H.H. Yilmaz, H. Orhan // *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 24–30. DOI: 10.15171/joddd.2019.004
185. Böckelman, C. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer / C. Böckelman, I. Beilmann-Lehtonen, T. Kaprio, et al. // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 679. DOI: 10.1186/s12885-018-4589-x
186. Capella, D.L. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances / D.L. Capella, J.M. Gonçalves, A.A.A. Abrantes, et al. // *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2017. – Vol. 83. – № 5. – P. 585–593. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.12.005
187. Cănjău, S. Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions / S. Cănjău, D.C.M. Todea, C. Sinescu, et al. // *Rom J Morphol Embryol*. – 2018. – Vol. 59. – № 1. – P. 203–209.
188. Charakorn, C. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis / C. Charakorn, K. Thadanipon, S. Chaijindaratana, et al. // *Gynecol Oncol*. – 2018. – Vol. 150. – № 1. – P. 190–200. DOI: 10.1016/J.Ygyno.2018.03.056

189. Chen, I.H. Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma / I.H. Chen, C.T. Liao, H.M. Wang, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 7. – P. e103265. DOI: 10.1371/Journal.Pone.0103265. eCollection2014.
190. Chen, Q. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leukoplakia / Q. Chen, H. Dan, F., Tang et al. // *Int J Oral Sci*. – 2019. – Vol. 11. – № 14. – P. 1–5. DOI: 10.1038/s41368-019-0047-0
191. Choi, K.H. Can serial evaluation of serum SCC-Ag level predict tumor recurrence and patient survival in squamous-cell carcinoma of uterine cervix treated with definitive chemoradiotherapy? A multi-institutional analysis / K.H. Choi, M. Yu, S. Jeong, et al. // *Int J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 1405–1411. DOI: 10.1007/s10147-020-01664-3
192. Chu, H.-W. Identification of salivary biomarkers for oral cancer detection with untargeted and targeted quantitative proteomics approaches / H.-W. Chu, K.-P. Chang, C.-W. Hsu, et al. // *Mol Cell Proteom*. – 2019. – № 18. – P. 1796–1806. DOI: 10.1074/mcp.RA119.001530
193. Costa S., Panta P. Colposcopy: a direct oral microscopy for oral cancer and precancer. In: Panta P. (ed). *Oral Cancer Detection*. Springer; Cham: 2019. P. 205–216. DOI: 10.1007/978-3-319-61255-3_10
194. Dalirsani, Z. Treatment of plaque-like oral lichen planus with CO₂ laser / Z. Dalirsani, S.A. Seyyedi // *Indian J Dermatol*. – 2021. – Vol. 66. – № 6. – P. 698–703.
195. Dalirsani, Z. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin A mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus / Z. Dalirsani, A.T. Zenouz, M. Mehdipour, et al. // *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*. – 2010. – № 4. – P. 21–24.
196. da Silva, E.L. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / E.L. da Silva, T.B. de Lima, P.V. Rados, et al. // *Clin Oral Investig*. – 2021. – Vol. 25. – № 9. – P. 5149–5169.

197. Davoudi, B. Quantitative assessment of oral microstructural and microvascular changes in late oral radiation toxicity, using noninvasive in-vivo optical coherence tomography / B. Davoudi, D. Gasumova, K. Bizheva, et al. // *Photonic Lasers Med.* – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 21–32. DOI: 10.1515/plm-2015-002
198. De Paz, D. Prognostic roles of SCC antigen, CRP and CYFRA 21-1 in oral cavity squamous cell carcinoma / D. De Paz, C.K. Young, H.T. Chien, et al. // *Anti-cancer Res.* – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 2025–2033. DOI: 10.21873/Antican-res.13313
199. Dineshkumar, T. Diagnostic utility of cytology in assessment of ploidy status in potentially malignant oral disorders / T. Dineshkumar, P. Srikanth, A.E. Nagarathinam, et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2019. – Vol. 20. – № 10. – P. 3145–3151. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.10.3145
200. D'Souza, W. OMICS, Oral Cancer Molecular Landscapes, and Clinical Practice / W. D'Souza, D. Saranath // *OMICS.* – 2017. – Vol. 21. – № 12. – P. 689–703. DOI: 10.1089/omi.2017.0146
201. Elvers, D. Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology / D. Elvers, T. Brauschweig, R.-D. Hilgers, et al. // *Brit J Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – Vol. 53. – № 2. – P. 164–169.
202. Farah, C.S. Molecular classification of autofluorescence excision margins in oral potentially malignant disorders / C.S. Farah, F. Kordbacheh, K. John, et al. // *Oral Dis.* – 2018. – № 5. – P. 732–740. DOI: 10.1111/odi.12818. Epub 2018 Mar 13.
203. Ferlay J.E.M., Lam F., Colombet M., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today>
204. Fitzpatrick, S.G. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review / S.G. Fitzpatrick, D.M. Cohen, A.N. Clark // *Head Neck Pathol.* – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 91–102. DOI: 10.1007/s12105-018-0981-8
205. Fourie, J. Oral mucosal ulceration – a clinician's guide to diagnosis and treatment / J. Fourie, S.C. Boy // *S Afr Dent J.* – 2016. – Vol. 71. – № 10. – P. 500–508.

206. Foy, J.-P. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention / J.-P. Foy, C. Bertolus, W.N. William, et al. // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2013. – Vol. 46. – № 4. – P. 579–597. DOI: 10.1016/j.otc.2013.04.010
207. G, D. Salivary tumour necrosis factor-alpha as a biomarker in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma / D. G, S.R.K. Nandan, P.G. Kulkarni // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2019. – Vol. 20. – № 7. – P. 2087–2093. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2087
208. Gao, R.W. Determination of tumor margins with surgical specimen mapping using near-infrared fluorescence / R.W. Gao, N.T. Teraphongphom, N.S. van den Berg, et al. // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78. – № 17. – P. 5144–5154.
209. Giuliani, M. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review / M. Giuliani, G. Troiano, M. Cordaro, et al. // *Oral Dis.* – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. 693–709.
210. Gorbatova, E. Prognostic role of the biomarker for squamous cell carcinoma antigen in oral lichen planus / E. Gorbatova, M. Kozlova, N. Kushlinskii, et al. // *Archiv EuroMedica.* – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. e1–e11. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/4.16
211. Gorbatova, E. Improvement of autofluorescence imaging method in detection of cancerous lesions of the oral mucosa / E. Gorbatova, M. Kozlova, L. Dzikovitskaya, et al. // *Archiv EuroMedica.* – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 104–107. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/2.28
212. Gorbatova, E.A. Biological markers of MMP-8 (matrix metalloproteinase 8) and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1) in the oral fluid in various forms of lichen planus and their role in assessing the clinical course of the disease / E.A. Gorbatova, M.V. Kozlova, N.E. Kushlinskii, et al. // *Archiv EuroMedica.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 80–85.
213. Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Zubarev A.V. Modern aspects of the diagnosis of chronic ulcerative processes of diseases of the oral mucosa. In: *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration. Proceedings of the International Conference.* Beijing: 2022. P. 110–117.

214. Grünwald, B. Recognizing the Molecular Multifunctionality and Interactome of TIMP-1 / B. Grünwald, B. Schoeps, A. Krüger // *Trends Cell Biol.* – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 6–19. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.08.006
215. Gutiérrez-Corrales, A. Ability of salivary biomarkers in the prognostic of systemic and buccal inflammation / A. Gutiérrez-Corrales, E. Campano-Cuevas, G. Castillo-Dalí, et al. // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – Vol. 9. – № 5. – P. e716–e722. DOI: 10.4317/jced.53776
216. Hamdoon, Z. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study / Z. Hamdoon, W. Jerjes, T. Upile, et al. // *Photodiagn Photodyn Ther.* – 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 17–27. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.07.005
217. Hanken, H. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation / H. Hanken, J. Kraatz, R. Smeets, et al. // *Head Face Med.* – 2013. – № 9. – P. 23.
218. Hema Shree, K. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta-analysis / K. Hema Shree, P. Ramani, H. Sherlin, et al. // *Pathol Oncol Res.* – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 447–453. DOI: 10.1007/s12253-019-00588-2
219. Hofauer, B. Radiofrequency resection in oral and oropharyngeal tumor surgery / B. Hofauer, A. Knopf, U. Strassen, et al. // *Auris Nasus Larynx.* – 2020. – № 1. – P. 148–153. DOI: 10.1016/j.anl.2019.05.003
220. Imai, R. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with head and neck cancer / R. Imai, Y. Takenaka, T. Yasui, et al. // *Otolaryngol.* – 2015. – Vol. 135. – № 3. – P. 295–301. DOI: 10.3109/00016489.2014.951454
221. Iqbal, M.A. Role of vitamin E in prevention of oral cancer: a review / M.A. Iqbal, M. Khan, P. Kumar, et al. // *J Clin Diagn Res.* – 2014. – Vol. 8. – № 10. – P. ZE05–ZE07. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9166.4958
222. Irani, S. Pre-cancerous lesions in the oral and maxillofacial region: a literature review with special focus on etiopathogenesis / S. Irani // *Iran J Pathol.* – 2016. – Vol. 11. – № 4. – P. 303–322.

223. Izzetti, R. Ultra-high frequency ultrasound, a promising diagnostic technique: review of the literature and single-center experience / R. Izzetti, S. Vitali, G. Aringhieri, et al. // *Can Assoc Radiol J.* – 2021. – Vol. 72. – № 3. – P. 418–431. DOI: 10.1177/0846537120940684
224. Jagtap, B. Low level laser therapy reduces oral leukoplakia lesion size: results from a preliminary study / B. Jagtap, K. Bhate, S.N. Santhoshkumar // *Oral Oncol.* – 2018. – № 85. – P. 108–109.
225. Kaur, J. Oral Cancer and Precancerous Lesions: A Review / J. Kaur // *J Adv Med Dent Scie Res.* – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 4–7.
226. Kämmerer, P. A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions – clinical evaluation and review of the literature / P. Kämmerer, R. Rahimi-Nedjat, T. Ziebart, et al. // *Clin Oral Investig.* – 2015. – Vol. 2. – № 19. – P. 459–466. DOI: 10.1007/s00784-014-1252-z
227. Kim, J. Functional optical coherence tomography: principles and progress / J. Kim, W. Brown, J. Maher, et al. // *Phys Med Biol.* – 2015. – № 60. – P. 211–237. DOI: 10.1088/0031-9155/60/10/R211
228. Koray M., Tosun T. Oral mucosal trauma and injuries. In: Gözler S., ed. *Trauma in Dentistry.* IntechOpen; 2019. 172 p. DOI: 10.5772/intechopen.77126
229. Kozlova M.V., Gorbatova E.A., Ryabov V.V. Evaluation of the effectiveness of non-invasive methods for the diagnosis of malignant neoplasms of the mouth. Materials of the International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». Reports in English (September 28, 2019. Beijing, PRC). P. 108–115.
230. Kumar, A. Colposcopy – a novel diagnostic technique for oral mucosal lesions / A. Kumar, Y.U. Shankar, S. Prakash, et al. // *J Clin Diagn Res.* – 2014. – Vol. 8. – № 10. – P. ZE25–ZE28. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10234.5038. Epub 2014 Oct 20.
231. Kumar, T. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial / T. Kumar, N. Arora, G. Puri, et al. // *Contemp Clin Dent.* – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 51–54. DOI: 10.4103/0976-237X.177097

232. Kumar, V., Mular, A., Ghatak, D. Cryosurgery & its application in oral surgery. An effective solution for wide variety of oral mucosal pathologies. LAMBERT Academic Publishing: 2017; 108 p.
233. Kwiatkowski, S. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations / S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – № 106. – P. 1098–1107. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049
234. Lalabonova, H. Clinical assessment of the effect of low level laser treatment of oral mucosa decubitus ulcers / H. Lalabonova, G.R. Todorov, H. Daskalov // *J of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers).* – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 380–382. DOI: 10.5272/jimab.2013194.380
235. Lauritano, D. The effectiveness of laser-assisted surgical excision of leukoplakias and hyperkeratosis of oral mucosa: a case series in a group of patients / D. Lauritano, A. Lucchese, F. Gabrione, et al. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 210.
236. Li, C. Global prevalence and incidence estimates of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / C. Li, X. Tang, X. Zheng, et al. // *JAMA Dermatol.* – 2020. – Vol. 156. – № 2. – P. 172–181. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3797
237. Li, K. The past, present and future perspectives of matrix metalloproteinase inhibitors / K. Li, F.R. Tay, C.K.Y. Yiu // *Pharmacol Ther.* – 2020. – № 207. – P. 107465.
238. Liu, Z. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: a meta-analysis / Z. Liu, H. Shi // *Dis Markers.* – 2019. – № 2019. – P. 6710352. DOI: 10.1155/2019/6710352
239. Luo, X. Accuracy of autofluorescence in diagnosing oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A comparative study with aero-digestive lesions / X. Luo, H. Xu, M. He, et al. // *Sci Rep.* – 2016. – № 6. – P. 29943.
240. Makeeva, I.M. Xerostomia and hyposalivation in patients with obstructive sleep apnoea / I.M. Makeeva, T.V. Budina, A.Y. Turkina, et al. // *Clin Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 46. – № 4. – P. 782–787. DOI: 10.1111/coa.13735. Epub 2021 Feb 15.

241. Marzouki, H.Z. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: A Prospective, Single-Blind Study / H.Z. Marzouki, T.T.V. Vu, R. Ywakim, et al. // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 3. – № 41. – P. 164–168.
242. Matulić, N. Comparison of Er: YAG and Er, Cr: YSGG laser in the treatment of oral leukoplakia lesions refractory to the local retinoid therapy / N. Matulić, I. Bago, M. Sušić, et al. // *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* – 2019. – Vol. 37. – № 6. – P. 362–368.
243. McNamara, K.K. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions / K.K. McNamara, B.D. Martin, E.W. Evans, et al. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol. 5. – № 114. – P. 636–643.
244. Mehrotra, R. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions / R. Mehrotra, M. Singh, S. Thomas, et al. // *J Am Dent Assoc.* – 2010. – Vol. 141. – № 2. – P. 151–157.
245. Meleti, M. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma / M. Meleti, I. Giovannacci, P. Vescovi, et al. // *Oral Dis.* – 2020. – № 00. – P. 1–5. DOI: 10.1111/odi.13304. Epub ahead of print.
246. Mogedas-Vegara, A. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: a systematic review of the literature / A. Mogedas-Vegara, J.A. Hueto-Madrid, E. Chimenos-Küstner, et al. // *J Craniomaxillofac Surg.* – 2016. – № 44. – P. 331–336.
247. Mukherjee, M. Assessment of frequency of micronucleated exfoliated buccal cells in relation to oxidative stress in oral lichen planus in coastal Karnataka, India / M. Mukherjee, P. Gyawali, R.K. Thakur, et al. // *Asian Pac J Tropical Dis.* – 2011. – Vol. 1. – № 4. – P. 286–288.
248. Nagi, R. The effectiveness of light-based detection systems for the early detection of oral cancer and potentially malignant oral diseases: a systematic review / R. Nagi, Y. Reddy-Kantharaj, N. Rakesh, et al. // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2016. – Vol. 21. – № 4. – P. 447–455.

249. Narayan, T.V. Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation / T.V. Narayan, S. Shilpashree // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2016. – Vol. 20. – № 3. – P. 354–361.
250. Nomura, H. Oral leukoplakia, a precancerous lesion of squamous cell carcinoma, in patients with long-term pegylated liposomal doxorubicin treatment / H. Nomura, K. Sakamoto, T. Sugihara, et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – № 7. – P. e9932. DOI: 10.1097/MD.00000000000009932
251. Nosratzahi, T. Oral lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments / T. Nosratzahi // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 1161–1167. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1161
252. Pandya, D., Nagarajappa A.K. Trauma induced oral malignant ulcer: a case report / D. Pandya, A.K. Nagarajappa // *J Harmon Res Med Health Sci.* – 2015. – Vol. 2. – № 4. – P. 206–209.
253. Prashanth P., Chih-Wei Lu, Piyush K., Tuan-Shu Ho, Sheng-Lung H., Pawan K. Optical coherence tomography: tmerging in vivo optical biopsy technique for oral cancers. In: Panta P., ed. *Oral Cancer Detection*. Springer: Cham; 2019. P. 217–37. DOI: 10.1007/978-3-319-61255-3_10
254. Palmerín-Donoso, A. Oral leukoplakia / A. Palmerín-Donoso, A.M. Cantero-Macedo, M. Tejero-Mas // *Aten Primaria.* – 2020. – Vol. 52. – № 1. – P. 59–60.
255. Pietruska, M. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia / M. Pietruska, S. Sobaniec, P. Bernaczyk, et al. // *Photodiagn Photodyn Ther.* – 2014. – Vol. 11. – № 1. – P. 34–40.
256. Piñas, L. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey / L. Piñas, A. García-García, M. Pérez-Sayáns, et al. // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2017. – Vol. 22. – № 3. – P. 264–269.
257. Rana, Majeed. Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages / Majeed Rana, N.C. Gellrich, Madiha Rana // *Clin Oral Invest.* – 2015. – № 19. – P. 481–488. DOI: 10.1007/s00784-014-1265-7

258. Robledo-Sierra, J. How general dentists could manage a patient with oral lichen planus / J. Robledo-Sierra, I. van der Waal // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. e198–e202. DOI: 10.4317/medoral.22368
259. Revathi, S. Noninvasive light based diagnostic tools for early detection of cancerous and precancerous lesions / S. Revathi, V. Ramesh, B. Premalatha // *Int J Rec Sci Res*. – 2016. – Vol. 7. – № 5. – P. 11225–11227.
260. Rana, Majeed. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study / Majeed Rana, A. Zapf, M. Kuehle, et al. // *Eur J Cancer Prev*. – 2012. – Vol. 21. – № 5. – P. 460–466.
261. Rajmohan, M. Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology / M. Rajmohan, U. Rao, E. Joshua, et al. // *J Oral Maxillofac Pathol*. – 2012. – Vol. 16. – № 3. – P. 325–329. DOI: 10.4103/0973-029X.102476
262. Sahu, A. Optical diagnostics in oral cancer: An update on Raman spectroscopic applications / A. Sahu, C.M. Krishna // *J. Cancer. Res. Ther*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 908-915.
263. Sannam Khan, R. Advances of salivary proteomics in oral squamous cell carcinoma (OSCC) detection: an update / R. Sannam Khan, Z. Khurshid, S. Akhbar, et al. // *Proteomes*. – 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. 41.
264. Speight, P.M. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy / P.M. Speight, S.A. Khurram, O. Kujan // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. – 2018. – Vol. 125. – № 6. – P. 612–627.
265. Sarodea, G.S. Malignant transformation rate based stratification model for oral potentially malignant disorders: a potential idea / G.S. Sarodea, S.C. Sarodea, N. Maniyara, et al. // *J Oral Biol Craniofac Res*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 490–491. DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.07.017
266. Simonato, L.E. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study / L.E. Simonato, S. Tomo, G.I. Miyahara, et al. // *Photodiagn Photodynam Ther*. – 2017. – № 17. – P. 1–4.

267. Shashidara, R. Chemiluminescence: a diagnostic adjunct in oral precancers and cancer: a review / R. Shashidara, H. Sreeshyla, U. Sudheendra // *J Cancer Res Ther.* – 2014. – № 10. – P. 487–491.
268. Selvam, N.P. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study / N.P. Selvam, J. Sadaksharam, G. Singaravelu, et al. // *J Can Res Ther.* – 2015. – № 11. – P. 464–467.
269. Saini, R. Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions / R. Saini, N.V. Lee, K.Y.P. Liu, et al. // *Cancers.* – 2016. – № 8. – P. 83. DOI: 10.3390/cancers8090083
270. Shivangi, P. Salivary proteomics and transcriptomics: an evidence-based systematic review / Shivangi P., Kuntalika S., Kumar S., et al. // *Acta Sci Dent Sci.* – 2021. – Vol. 5. – № 4. – P. 139–146.
271. Salehiniya, H. Oral cavity and lip cancer in the world: an epidemiological review / H. Salehiniya, M. Raei // *Biomed Res Ther.* – 2020. – Vol. 7. – № 8. – P. 3898–3905.
272. Tampa, M. Markers of oral lichen planus malignant transformation / M. Tampa, C. Caruntu, M. Mitran, et al. // *Dis Markers.* – 2018. – № 2018. – P. 1959506. DOI: 10.1155/2018/1959506. eCollection 2018.
273. Tiwari, L. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review / L. Tiwari, O. Kujan, C.S. Farah // *Oral Dis.* – 2019. – № 26. – P. 491–510.
274. Travassos, D.C. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis / D.C. Travassos, D. Fernandes, E.M.S. Massucato, et al. // *Oral Pathol Med.* – 2018. – Vol. 47. – № 1. – P. 3–10. DOI: 10.1111/Jop.12600
275. Upadhyaya, J.D. A retrospective 20-year analysis of proliferative verrucous leukoplakia and its progression to malignancy and association with high-risk human papillomavirus / J.D. Upadhyaya, S.G. Fitzpatrick, M.N. Islam, et al. // *Head Neck Pathol.* – 2018. – Vol. 12. – № 4. – P. 500–510.

276. Villa, A. Leukoplakia – a diagnostic and management algorithm / A. Villa, S.-B. Woo // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – Vol. 75. – № 4. – P. 723–734. DOI: 10.1016/j.joms.2016.10.012
277. Venugopal, A. Expression of matrix metalloproteinase-9 in oral potentially malignant disorders: A systematic review / A. Venugopal, T.N. Uma Maheswari // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2016. – Vol. 20. – № 3. – P. 474–479. DOI: 10.4103/0973-029X.190951
278. Wong, T. Common benign and malignant oral mucosal disease / T. Wong, T. Yap, D. Wiesenfeld // *Aust J Gen Pract.* – 2020. – Vol. 49. – № 9. – P. 568–573.
279. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders / S. Warnakulasuriya // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2018. – Vol. 125. – № 6. – P. 582–590.
280. Wu, J.Y. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma / J.Y. Wu, C. Yi, H.R. Chung, et al. // *Oral Oncol.* – 2010. – Vol. 46. – № 4. – P. 226–231. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.007
281. Weinstein, G.S. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins / G.S. Weinstein, B.W. O'Malley Jr, J.S. Magnuson, et al. // *Laryngoscope.* – 2012. – Vol. 122. – № 8. – P. 1701–1707.
282. Wu, Y.-H. Serum levels and positive rates of tumor biomarkers in oral pre-cancer patients / Y.-H. Wu, P.-Y. Lin, J.-H. Yang, et al. // *J Formos Med Assoc.* – 2021. – № 120. – P. 1324–1331. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.12.013
283. Yamamoto, N. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio / N. Yamamoto, K. Kawaguchi, H. Fujihara, et al. // *Int J Oral Sci.* – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 2.