

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

ГНАТОВСКАЯ НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

14.01.14 – Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Гажва Светлана Иосифовна

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный работник высшей школы РФ

Нижний Новгород – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Распространенность и интенсивность заболеваний слизистой оболочки рта....	13
1.2 Формирование онконастороженности у пациентов и врачей стоматологического профиля. Методы и способы профилактики онкопатологии.....	15
1.3 Диагностика заболеваний слизистой оболочки рта	16
1.4 Лечение заболеваний слизистой оболочки рта	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Этапы исследования.....	35
2.2 Материалы и объекты исследования.....	36
2.2.1 Социологическое исследование специалистов стоматологического профиля и пациентов.....	36
2.2.2 Ретроспективный анализ медицинской документации.....	38
2.2.3 Комплексное обследование пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, оценка диагностических возможностей аутофлуоресцентной стоматоскопии	39
2.2.4 Лечение заболеваний слизистой оболочки рта	47
2.2.5 Антиоксидантная активность ротовой жидкости и микробиологический ландшафт патологических изменений.....	57
2.2.6 Оценка болевого синдрома, качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов.....	68
2.2.7 Фотопротоколирование и архивирование полученных изображений.....	69
2.2.8 Статистическая обработка полученных данных.....	70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	71

3.1 Анализ результатов социологического исследования.....	71
3.2 Ретроспективный анализ медицинской документации.....	76
3.3 Обследование пациентов с проведением кодирования и топографирования элементов поражения слизистой оболочки рта.....	82
3.4 Изменение лабораторных и клинических показателей при используемых схемах лечения.....	102
3.4.1 Определение рН ротовой жидкости пациента.....	103
3.4.2 Исследование микробного налета с очагов поражения слизистой оболочки рта с использованием метода полимеразной цепной реакции.....	104
3.4.3 Хемилюминесцентный метод.....	106
3.4.4 Микробиологическое исследование материала с патологически измененной поверхности слизистой оболочки рта	112
3.4.5 Определение болевого синдрома, используя модифицированную шкалу боли.....	114
3.4.6 Определение чувствительности слизистой оболочки рта	115
3.4.7 Определение площади поражения.....	122
3.5 Оценка качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов.....	133
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	139
ВЫВОДЫ.....	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	186
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	188
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	191
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	197
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	198
ПРИЛОЖЕНИЕ Е	200

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Патологические изменения в области слизистой оболочки рта (СОР) – проблема, набирающая популярность с каждым днем, что связано не только с их высокой распространенностью среди населения, но и низким уровнем выявляемости со стороны врачей стоматологического профиля и проведением неадекватного лечения [2, 19, 25, 131, 183]. Данная патология занимает лидирующие позиции среди всех стоматологических нозологий (15% - 93%) и довольно часто является симптомами коморбидной и полиморбидной патологии [3, 8, 25, 159, 184]. Среди 90% всех нозологических форм заболеваний СОР имеется высокий риск злокачественного перерождения 1%-17% [45, 131, 177, 183].

По данным анализа зарубежной и отечественной литературы факторами, способствующими росту данной патологии, являются: низкий уровень онконастороженности, попытки самолечения, поздняя обращаемость за стоматологической помощью, трудности диагностики симптомов соматической патологии на скомпрометированной СОР, минимализм профессиональных компетенций специалистов в области онконастороженности и онкоскрининга [94, 97, 102, 103, 189, 172].

Для раннего выявления патологии СОР в режиме реального времени ряд авторов считают целесообразным внедрение массовых скрининговых программ в алгоритм обследования стоматологических пациентов [44, 86, 90, 134, 148, 150].

Одной из перспективных технологий является флуоресцентная стоматоскопия, обладающая диагностическими возможностями визуализации изменений СОР на доклиническом этапе [7, 9, 11, 148, 150].

Существующие зарубежные системы для проведения онкоскрининга, базирующиеся на принципах флуоресцентной стоматоскопии, не нашли широкого

применения в отечественной стоматологии в связи с малой доступностью, высокой стоимостью и недостатком знаний и умений в их реализации [7, 75, 134, 137]. Поэтому разработка и появление отечественной системы флуоресцентной визуализации открывает новые возможности перед практическим здравоохранением и реальные перспективы снижения рисков развития патологии СОР среди пациентов [75, 82, 150].

Но, до сих пор, нет единого мнения об эффективности их использования, в полном объеме не разработаны критерии оценки оптических образов СОР в норме и при патологии, что актуализирует проблемы поиска новых и совершенствование имеющихся неинвазивных скрининговых технологий, направленных на доклиническое распознавание патологического процесса [7, 75].

Среди патологических состояний СОР доминируют эрозивно-язвенные процессы и кератозы, которые являются как самостоятельными заболеваниями, так и симптомами общесоматической патологии [6, 8, 12, 13, 179]. Междисциплинарный подход и персонализированные схемы лечения становятся основополагающими в алгоритме их комплексного лечения. Современный подход к выбору методов и способов терапии основывается на принципах малоинвазивности, носит органосохраняющий характер и нацелен на эффективный результат [21, 32, 158, 179].

Все публикации в отечественной и зарубежной специальной литературе указывают, что при использовании лишь терапевтических методов, заболевания могут приобретать не только затяжной характер, но и имеют высокий процент малигнизации, следовательно, решение данного вопроса остается трудной и еще до конца нерешенной задачей [1, 5, 24, 41, 175, 187].

Следовательно, высокий интерес поиска и разработки оптимальных схем лечения пациентов очевиден. Одна из наиболее часто применяемых технологий, как обособленно, так и в комплексе с медикаментозным лечением является фотодинамическая терапия [18, 28, 30, 31, 74].

Так же, ряд авторов сообщает о важности выбора ФС и подбора самого источника излучения, ведь развитие и модернизация их так же неуклонно растет, что увеличивает ассортимент выбора на рынке [5, 41, 187].

Необходимо обратить внимание, что кроме стандартных, привычных для всех лазеров, существует огромный ассортимент светодиодных аппаратов с разной длиной волны, выбор которого зависит от пика поглощения ФС, используемого для лечения конкретного заболевания [18, 28, 129]. Преимуществом светодиодных аппаратов является более низкая цена при характеристиках излучения, соответствующих лазерному [28, 89, 132, 178].

Таким образом, применяемая фотодинамическая терапия представляет собой перспективный метод лечения заболеваний СОР разной локализации, распространенности и степени тяжести. Кроме того, исключено действие на общесоматический статус пациента при использовании данной схемы лечения, при ускорении процессов регенерации и удлинении времени ремиссии [84, 95, 129, 156]. К сожалению, до сих пор, не дана объективная оценка эффективности применения данных методов, не разработан алгоритм их внедрения в схему консервативного лечения, нет четких показаний их использования в зависимости от механизма действия, времени воздействия, кратности выполняемых процедур и мотивации пациента [10, 16, 31, 217, 232].

Следовательно, высокий интерес поиска и разработки оптимальных схем лечения данной категории пациентов очевиден, что подтверждает высокую значимость изучаемой проблемы, а также необходимость поиска и внедрение новых диагностических мероприятий и обосновывает проведение настоящего исследования [22, 41, 121, 156, 222].

Степень разработанности темы. Вопросы проведения онкоскрининга патологических изменений СОР до настоящего времени не теряют своей актуальности [3, 7, 9, 23]. Причинами низкой объективизации патологии в области СОР являются: разнообразие и высокий полиморфизм высыпаний, ограничение применения отечественных и зарубежных диагностических скрининговых программ, низкий уровень знаний и умений врачей стоматологов в области

проведения онкоскрининга [17, 28, 34, 49, 135, 140]. Выявление заболеваний СОР на доклинических и ранних стадиях составляет всего 28% [14, 125, 135].

Постановление Правительства РФ № 394 от 31.03.2017 пункт 1.6 регламентирует внедрение люминесцентной стоматоскопии как главный метод профилактики стоматологических заболеваний в рамках Государственной программы РФ на 2015-2020 года.

Аутофлуоресцентная стоматоскопия, как один из наиболее перспективных диагностических методов, широкого применения в нашей стране не получил, по причине малых знаний его применения в условиях клинического приема, а так же нежелания инвестировать в новые технологии [32, 39].

Кроме того, до конца не описаны оптические образы, полученные с использованием отечественного аппарата флуоресцентной стоматоскопии АФС, нет четких критериев их оценки с использованием стандартизированных объективных методов, отсутствуют однозначные данные о специфичности, чувствительности и прогностичности данной системы, что требует дополнительного изучения [11, 82, 130, 150].

В настоящее время, существует огромное количество разнообразных схем лечения заболеваний СОР, как медикаментозных, так и комбинированных с внедрением одного из перспективных и новых методов – фотодинамическая терапия с источником разной длины волны [35, 42, 49, 129, 142, 163].

Но, до сих пор, нет достаточных данных об их влиянии на кислотно-щелочной баланс, про- и антиоксидантную активность ротовой жидкости и изменении микробного ландшафта зон поражения СОР при проводимых схемах лечения, не дана объективная оценка мониторинга изменения клинической картины заболевания у пациента, что актуализирует проведение данного исследования [4, 27, 39, 70, 108].

Цель исследования - совершенствование методов ранней диагностики патологических состояний СОР и повышение эффективности лечения эрозивно-язвенных поражений с использованием фотодинамической терапии.

Задачи исследования:

1. Провести социологическое исследование специалистов стоматологического профиля и их пациентов для объективизации умений проведения онкоскрининга заболеваний СОР среди врачей и уровня знаний онконастороженности среди населения.
2. Изучить распространенность, структуру заболеваний СОР, определить зоны повышенного риска их локализации по топографическому коду (ТК) ВОЗ.
3. Установить диагностические возможности флуоресцентной стоматоскопии СОР в норме и при патологии с использованием различных оценочных средств.
4. Разработать алгоритм лечения эрозивно-язвенных поражений СОР с применением фотодинамической терапии разной длины волны.
5. Изучить динамику показателей кислотно-щелочного баланса, антиоксидантной активности ротовой жидкости, количественный и качественный состав микрофлоры очагов поражения СОР на этапах регенерации до лечения и проследить их динамику после лечения.
6. Оценить качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР во время проводимого лечения.

Научная новизна исследования.

1. Установлен уровень компетенции специалистов стоматологического профиля в области онкоскрининга, а пациентов – онконастороженности к стоматологической реабилитации.
2. Получены новые данные о распространенности патологических состояний СОР в структуре стоматологической заболеваемости, выявлены зоны повышенного риска их локализаций при разных нозологических формах заболевания в соответствии с топографическим кодом (ТК) ВОЗ.
3. Подтверждена чувствительность, специфичность и определена прогностичность флуоресцентной стоматоскопии с использованием диагностического отечественного аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва).

4. Впервые, с помощью автоматизированной программы Color Spatioplotter 2.46, проведен анализ оптических образов СОР в норме и при патологии и установлены пределы цветовых координат, которые положены в основу их дифференциальной диагностики.

5. Предложен способ комбинированного лечения заболеваний СОР с использованием фотодинамической терапии с длиной волны 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» и дана оценка его эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенные критерии оценки флуоресцентных образов здоровой СОР и при патологических изменениях, полученных с помощью отечественного аппарата АФС, повышают эффективность диагностики СОР, по средствам выявления патологического процесса на доклиническом уровне с определением его истинных границ и позволяют проводить мониторинг эффективности проводимого лечения.

Изменение показателей рН ротовой жидкости, ее антиоксидантной активности и микробного ландшафта используются не только как прогностический тест течения заболевания, но и для оценки эффективности назначенного лечения.

Предложенная схема комбинированного лечения заболеваний СОР с использованием светодиодного фототерапевтического аппарата АФС 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» позволяет добиться увеличения скорости эпителизации патологического процесса и сроков его ремиссии на фоне восстановления клинических и лабораторных показателей.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационного исследования были использованы следующие методы: клинические, параклинические, лабораторные, морфологические, рентгенологические, статистические, аналитические. Четко обозначенный дизайн исследования и его последовательность, а также полученные результаты стали методологической основой данной работы. Работа базируется на принципах доказательной медицины. Объем исследуемого материала позволяет получить статистически значимые результаты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Флуоресцентная стоматоскопия (АФС, ООО «Полироник», Москва) – неинвазивный, органосохраняющий, высокочувствительный (98%), высокоспецифичный (75%) метод ранней диагностики патологических изменений СОР на доклиническом уровне в режиме реального времени.

2. Обработка оптических образов флуоресцентной стоматоскопии с помощью автоматизированной компьютерной программы (Color Spatioplotter ver 2.46) основанной на регистрации спектра аутофлуоресценции и стандартизации его показателей увеличивает достоверность полученных результатов и снижает риск врачебной ошибки при их расшифровке.

3. Применение фотодинамической терапии (длина волны 660 нм) в алгоритме местного лечения эрозивно-язвенных поражений СОР увеличивает сроки эпителизации элементов поражения в 2,8 раз, восстановление рН ротовой жидкости в 2,4 раза, антиоксидантную активность – 2,1 раз, микробный ландшафт - в 1,9 раз, на фоне восстановления клинических показателей (болевого синдром восстанавливался в 3,6 раз быстрее, чувствительность СОР – в 2,6 раз, психоэмоциональный статус и качество жизни пациента – в 2,3 раза).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска», в учебный процесс кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора. Диссертантом лично разработаны опросники для пациентов и врачей стоматологического профиля; карта стоматологического больного; схема – топограмма О. С. Гилевой (Roed-Petersen and Renstrup в модификации О. С. Гилевой с соавт., 2008) была модифицирована, с добавлением графы – «воспаление». Лично проведен специализированный опрос 500 пациентов и 200 врачей стоматологического профиля, различных по гендерному и возрастному признаку.

Проведен набор 250 пациентов со здоровой СОР и с наличием патологических изменений, для проведения онкоскрининга СОР в режиме реального времени, а также 220 пациентов для дальнейшего распределения их на группы исследования в зависимости от схемы проводимого лечения, для анализа полученных результатов и определения эффективности применяемых методов.

Лично осуществлены: ретроспективный анализ учетно-отчетных форм и медицинских карт стоматологического больного; комплексное обследование пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, с проведением кодирования и топографирования элементов поражения, планиметрическая оценка; аутофлуоресцентная стоматоскопия СОР в норме и при патологических изменениях; забор биопроб для проведения лабораторного этапа исследования; самостоятельно проведено лечение заболеваний СОР согласно клиническим рекомендациям; диспансерное наблюдение пациентов.

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной специализированной литературы. Статистическая обработка полученных данных.

Диссертантом лично реализована подготовка презентаций и докладов по изучаемой теме к выступлениям на научно-практических конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов. Комплексный подход решения поставленных задач, выбор актуальной концепции и схем исследования с использованием современных технических средств и методов исследования, достаточный объём набранного клинического материала, корректная статистическая обработка, подтверждают достоверность полученных результатов диссертационной работы.

Основные положения диссертации были обсуждены и одобрены на научно-практической конференции «Диагностические принципы и современные технологии в лечении основных стоматологических заболеваний» (Нижний Новгород, 2018).

Выполнение работы контролировалось и обсуждалось на заседаниях кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация диссертации проведена 25 апреля 2019 года на совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России: терапевтической, ортопедической стоматологии и ортодонтии, пропедевтической стоматологии, детского возраста, хирургической стоматологии и ЧЛХ, ЧЛХ и имплантологии и кафедры стоматологии ФДПО (выписка № 3 из протокола № 1 от 25. 04. 2019 г.).

Список изданных научных работ по теме диссертации. По теме данной диссертации опубликовано пять научных работ, четыре из которых - в рекомендуемых Российской высшей аттестационной комиссией изданиях.

Объём и структура диссертации. Язык написания диссертации – русский, в работе имеются: введение, четыре главы (обзор использованных литературных источников, способы и материалы исследования, результаты собственных исследований, выводы после проведения исследований, а также обсуждение полученных результатов), даны практические рекомендации, указаны приложения, перечень литературы, в котором 234 источника (124 – российских, 110 – иностранных). Диссертация занимает 201 лист печатного текста, дополнена 66 рисунками, а также 41 таблицей.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и интенсивность заболеваний слизистой оболочки рта

В настоящее время, заболевания СОР занимают весомую долю в структуре общей стоматологической заболеваемости, что связано с трудностью диагностики на доклиническом этапе, результативностью проводимого лечения, заниженной мотивацией пациентов к профилактическим специализированным медицинским мероприятиям, низкой осведомлённостью пациентов о возможных мерах профилактики и первых симптомах изменения СОР [14, 20, 131, 159].

Несмотря на то, что медицина имеет высокие темпы развития, заболевания СОР как были, так и остаются одной из самых важных, сложных, наименее проработанных медицинских и социальных проблем стоматологии [2, 13, 15, 20]. По результатам национального эпидемиологического исследования, во всем мире показатели распространенности данной патологии очень вариабельны [113]. Последние данные указывают на значения в числовом диапазоне 4,9% - 64,7% среди всех стоматологических заболеваний, при отсутствии 100% достоверности у данного показателя, поскольку его можно считать приблизительным, в связи с тем, что в основу его положен лишь визуальный осмотр СОР [45, 183].

При рассмотрении факторов, провоцирующих появление заболеваний СОР, 10% из всех занимают патологические изменения, связанные с действием местных факторов, 90% - местные проявления общесоматической патологии [12, 20, 204, 225, 227].

Данные специальной отечественной и зарубежной литературы показывают региональную окраску по распространенности и структуре патологий СОР, зависящую от гендерных признаков, региона рождения и проживания [100, 149].

Так, при рассмотрении результатов анализа медицинской документации Т. П. Горячевой (2018), выявлен не только высокий процент распространенности заболеваний СОР в структуре стоматологической заболеваемости – 44,8%, но и определена их неоднородность, с преобладанием предраковых форм заболеваний. Определение гендерной предрасположенности к данной патологии характеризуется соотношением среди мужчин и женщин 1:2, с наиболее частой локализацией патологического процесса в области СО щек (26%) [15].

Анализ полученных результатов других авторов по Нижегородской области, Владимирской области, городу Баку, Пермскому краю, Хабаровску, Свердловской области и многих других, выявил так же высокую распространенность заболеваний, относящихся к группе предраковых, что указывает на неоспоримую актуальность проблемы ранней диагностики и требует не только от пациентов, но и от врачей стоматологического профиля увеличения уровня онконастороженности при осмотре и лечении [3, 25, 88, 149, 153, 232].

Аналогичные исследования были проведены многими учеными за рубежом. Так, например, К. Dhanuthai (2016) (Таиланд) выявил не только высокую степень распространённости предраковых форм стоматологических заболеваний, которые занимают лидирующие позиции среди всех нозологических форм, но и изучил динамику их озлокачествления за 9 лет проведенных исследований, при котором из 22639 случаев - 1411 (6,23%) злокачественные новообразования слизистой оболочки альвеолярного отростка и языка [126].

При ретроспективном анализе случаев КПЛ у населения Южной Индии было зарегистрировано 29606 случаев с данной патологией, за 2014-2015 года, при которых было выявлено 122 пациента с преимущественным поражением СОР. Из выбранной когорты, у 57,9% наблюдались эрозивные поражения, наиболее часто подвергающиеся озлокачествлению [153].

Скрининг и в других городах дал неутешительный результат, показывающий превалирование предраковых форм поражений СОР, что ставит на высокий уровень вопрос о повышении диагностики данных поражений [144, 167, 230].

1.2. Формирование онконастороженности у пациентов и врачей стоматологического профиля. Методы и способы профилактики онкопатологии

Кроме решения проблем, связанных с высоким уровнем распространённости заболеваний СОР, необходимо обращать внимание на решение сложной задачи - формирование онконастороженности и повышение осведомленности об опасности предраковых состояний для пациентов [3, 23, 26].

Онконастороженность – это действия врача любой специальности и любого лечебного учреждения, прямо направленные на полное исключение симптомов, вызывающих любые, хоть малейшие подозрения на развитие онкопатологии [44, 158, 159].

Методы ранней диагностики, направленные на повышение уровня онконастороженности среди пациентов и врачей, включены в Программу государственных гарантий в системе ОМС. Для выполнения задач Государственной программы на 2015-2020 года, широкое внедрение и применение получил метод люминисцентной стоматоскопии.

Ранняя и своевременная диагностика патологических процессов, главным образом, зависит от врача-стоматолога, его знаний, способности к правильной верификации заболевания, а также проведению успешных лечебных и профилактических мероприятий пациенту (первичных, вторичных и третичных) [44, 158, 159, 217].

Первичные профилактические мероприятия, включают в себя действия по устранению неблагоприятных внешних факторов, способных спровоцировать развитие патологических нарушений СОР или привести к утяжелению патологического процесса [22, 159].

Первичная профилактика стоматологических заболеваний на территории РФ включена в Государственную программу до 2020 года, одним из основных направлений которой является диспансеризация населения.

Онкогигиеническая профилактика направлена на выявление и уменьшение действия неблагоприятных факторов окружающей среды (разные виды излучения, стресс), а также на борьбу с вредными привычками, такими как курение и жесткие диеты [3, 44, 104, 172, 176, 205].

Биохимическая профилактика направлена на предотвращение действий канцерогенных веществ [44, 207].

Медико-генетическая и иммунобиологическая профилактика подразумевает под собой борьбу с наследственной предрасположенностью и проблемами иммунитета [44, 158].

Вторичная профилактика направлена на раннюю диагностику патологических изменений СОР, для достижения целей которой применяется огромное количество онкоскрининговых тестов [6, 209, 216].

Третичная профилактика включает в себя мероприятия по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам, направленные на быстрое купирование очага воспаления и полное восстановление их качества жизни [77, 81, 214, 215].

1.3. Диагностика заболеваний слизистой оболочки рта

В настоящее время показатели выявляемости злокачественных новообразований СОР не соответствуют современным возможностям медицины, что подтверждает актуальность проблемы совершенствования и развития раннего онкоскрининга как вторичного метода профилактики [77, 81, 194, 195].

Ранняя диагностика - это постоянно развивающееся направление стоматологической практики [39, 81, 146]. Проблемы ранней диагностики патологических изменений СОР до сих пор не теряют своей актуальности по причине того, что развитию любого злокачественного процесса предшествует период предраковых изменений, при своевременном определении и лечении которых, возможно достижение его инволюции, что не приводит к

послеоперационным нарушениям у пациента (нарушению внешнего вида, дикции, глотанию и снижению качества жизни) [158, 171, 179, 197].

Каждый день в мире появляются десятки новых методов и средств, направленных на решение данных проблем [174, 178]. Но, по мнению некоторых авторов, предпочтение отдается лишь методам диагностики, обладающим не только высокой информативностью, чувствительностью и специфичностью, но и безопасностью, простотой и малоинвазивностью использования [6, 67, 198].

Согласно тенденциям мировой практики, с учетом философских подходов к решению социальных проблем и обеспечению здорового образа жизни населения, необходимо формирование мотивационной активности к систематическому посещению медицинских учреждений с целью профилактики основных заболеваний, среди которых особое место занимает и стоматологическая патология [14, 62, 179]. В связи с этим, особое место отводится организации и проведению методологических мероприятий, направленных на формирование среди стоматологов онконастороженности для ранней диагностики предраков и онкологических заболеваний [14, 15, 63, 170].

Ряд авторов считают, что актуализация внедрения в стоматологическую практику современных скрининговых систем будет способствовать не только визуализации патологических процессов СОР на ранних стадиях их развития, но и повышению эффективности их лечения [65, 171, 185].

Скрининг подразумевает под собой обследование лиц, считающих себя здоровыми, для выявления у них ранее нераспознанного заболевания [75, 130].

Внедрение скринингов в практическую стоматологию поможет повысить уровень выявляемости патологических процессов именно на ранних стадиях, что, в свою очередь, будет служить основанием для проведения наиболее полного и эффективного лечения таких пациентов [48, 90, 189].

В настоящее время имеют место разные варианты диагностических мероприятий, которые способны не только визуально выявлять определяемые поражения полости рта, но и патологические изменения еще на доклиническом этапе, а также ряд авторов, считают, что эффективность любого теста оценивается

по критериям чувствительности и специфичности, что минимизирует процент погрешности их работы [7, 8, 9, 11, 130].

На данный момент, при проведении социологического опроса 11369 врачей стоматологического профиля было выявлено, что наиболее популярным и часто применяемым методом диагностики является стандартный визуальный осмотр полости рта (89%), при котором выявляются только клинически определяемые стадии патологического процесса [11, 14]. Визуальное исследование опирается лишь на клинический опыт врача и его умение правильно дифференцировать поражения СОР, именно при проведении данного вида скрининга совершается наибольшее количество диагностических ошибок, что приводит к неблагоприятным исходам [7, 14]. Всего 11% опрошенных указали на применение в своей практике таких методов, как: цитологическое исследование, хемилюминесцентный и флуоресцентный методы диагностики [44, 92, 94].

Наиболее часто используемой методикой для верификации и постановки диагноза является биопсия (процедура, при которой проводится забор исследуемого материала с дальнейшим гистологическим исследованием) [139]. Данная методика позволяет регистрировать клеточные изменения патологического процесса на доклиническом уровне, что способствует проведению раннего, адекватного, высокоэффективного лечения, повышающего процент благоприятного исхода [139, 199].

Но, как и любая методика, кроме положительных сторон, имеются отрицательные: неблагоприятное психологическое воздействие на пациента во время проведения процедуры, длительность получения результатов, и их корреляционная зависимость от глубины взятия биоматериала, что так же проявляется в травматизации очага поражения опухолевой ткани с возможностью провоцирования запуска процесса метастазирования [1, 45, 139].

Несмотря на неблагоприятный психологический статус пациента во время проведения процедуры и инвазивность, она является высокочувствительной и высокоспецифичной методикой, что сокращает процент ошибок до минимума и несет под собой высокую диагностическую важность [77, 81, 139].

В последнее время, многие используют цитологический метод скрининга, но несмотря на рост популярности его проведения, многие ученые-исследователи доказывают его низкую клиническую эффективность, что не позволяет внедрение данного метода в широкий обиход [22, 24, 82].

Первым из диагностических методов, продемонстрированный еще в 1991 году, получивший широкое применение стал метод оптической когерентной томографии (ОКТ), позволяющий получать прижизненные изображения с разрешающей способностью, приближенной к клеточному уровню (около 10 мкм) [26, 199].

Данный метод на территории РФ разработанный группой нижегородских врачей под руководством д.м.н., профессора Н. Д. Гладковой, в лаборатории высокочувствительных оптических измерений ИПФ РАН, в настоящее время активно развивается и внедряется в различные сферы медицины, работы по данной теме получили мировое признание и стимул к дальнейшему развитию.

Главное преимущество данной технологии - неинвазивность, что нивелирует стрессовый фактор пациента, при проведении процедуры [200, 203].

Задача данного метода – поиск дисплазии путем получения информации о микроструктуре ткани [203].

Потеря изображения четкой структуры между патологически измененным МСО и МСНО эпителием и подлежащей соединительной тканью, полученный при зондировании глубиной до 2 мм лежит в основе диагностики с использованием данной технологии. Используемая глубина проникновения и свет в ближнем инфракрасном диапазоне являются безопасными для организма пациента, но часто, из-за обширных очагов поражения, становится затруднительно проведение данного метода [199, 200, 203, 210]. Прижизненное ОКТ демонстрирует отличный результат по диагностике предраковых состояний и рака СОР.

Образ здоровой СОР характеризуется слоистостью изображения с четкими границами между слоями, однородностью структуры верхнего слоя и неоднородностью нижнего. При обнаружениях патологических изменений будет

наблюдаться их неоднородность, что связано с изменением поглощения сигнала слоями [199, 200, 203].

ОКТ – идеальный инструмент неинвазивного мониторинга течения патологического процесса СОР, а также динамики изменения ее микроструктуры в процессе лечения [152, 210].

Главный критерий для пациента - безболезненность проведения процедуры; сканирование интересующих участков происходит с параллельным кодированием их, что облегчает поиск и диагностическое сравнение [199, 200, 203, 210].

Данный метод, хоть и является весьма чувствительным (84,1%) и специфичным (95,5%), но, к сожалению, не получил широкого внедрения в стоматологическую практику, что связано с требованием наличия специально обученного персонала для грамотной верификации полученных образов и дифференцировки диагнозов [160].

Последнее время большое распространение получила флуоресцентная диагностика как способ, позволяющий регистрировать аутофлуоресценцию клеток при их облучении светом определенной длины волны и улучшающие визуализацию поражений СОР [7, 9, 11, 130].

Представленная система ранней диагностики патологических изменений СОР на доклиническом уровне и клиническом этапе является лишь дополнительным методом онкоскрининга [75, 86, 108].

Механизм ее действия основан на методике флуоресценции, что проявляется в виде свечения СОР, определяемое глазом человека, при релаксации молекул эндогенных флуорофоров из возбужденного состояния S1, в основное состояние S0 [11, 151, 160].

Диагностическая важность проявляется в регистрации различий интенсивности спектра флуоресцентного свечения патологических изменений на фоне неповрежденной СОР, при возбуждении ее источником света длиной волны 375 – 440 нм, что относится к синему спектру действия [7]. При дифференциальной диагностике полученных флуоресцентных образов, многими авторами, выявляется разный уровень свечения СОР в зависимости от природы повреждающего фактора,

так, зеленое свечение характеризует здоровую СОР (470-800 нм), в местах наличия поражений воспалительного характера или озлокачествления, регистрируется гашение интенсивности свечения – эффект «темного пятна» [7, 9, 160].

Первая страна, где скрининг и мониторинг предраковых заболеваний полости рта и рака используя данную методику, стал массовой профессиональной процедурой - США. Широко применяемой технологией на амбулаторном приеме стал двухкомпонентный диагностикум ViziLite® Plus [7, 9].

В основе данной системы так же положен эффект флуоресценции [90]. Первый этап проведения онкоскрининга, включает в себя осмотр с использованием хемилюминесцентного фонарика, при выявлении участков гашения свечения, далее проводят окрашивания данного очага Ти-Блю – красителем [90].

На основании Приказа министерства здравоохранения Республики Татарстан за 2012 год, при выявлении хоть одного бластомогенного фактора (возраст старше 40 лет, наличие вредных привычек, носительство ВПГ и ВПЧ 16), пациенту сразу же проводится онкоскрининг, используя систему «Визилайт плюс» [74].

Так, А. И. Махмутовой и А. Б. Абдрашитовой, в 2018 году, был проведен онкоскрининг 2014 пациентов, с наличием факторов риска, в рамках ежегодного профилактического осмотра, с использованием данного аппарата. В результате проведенного исследования, оценка интенсивности свечения проводилась по баллам: 0-1 (пациентам проводилась диагностика лишь хемилюминесцентным источником света), 3-4 (направление материала на гистологическое исследование). После проведенной диагностики, было выявлено 12 человек с наличием патологических изменений СОР, подтвержденными патогистохимией и 46 пациентов со злокачественными новообразованиями [51].

К преимуществам данной системы относится: визуализация патологических процессов с помощью использования источника света, способствующего увеличению зоны обзора СОР; теоретически обоснованная и клинически подтвержденная технология; производство красителей, входящий в систему, в особых условиях, что означает «фармацевтическую чистоту» изготовления;

чувствительность данного метода приближается к 100%, но при низкой специфичности (до 14%).

Минусы данной системы - высокая себестоимость проведения скрининга, что ограничивает ее массовое внедрение в стоматологические поликлиники, а многошаговость исследования, ведет к дополнительным временным затратам [15].

При проведении скрининга с использованием системы Microlux DL, требуется предварительная обработка СОР уксусной кислотой, с дальнейшим осмотром волоконно-оптическим источником света [150].

Система Orascopic DK предполагает обработку поверхности СОР уксусной кислотой с последующим применением устройства три-в-одном с портативным источником света.

Канадский прибор VELscope Vx («LED Dental, Inc.», Канада) – портативный аппарат, работающий в синем спектре света, использующийся для поиска патологически измененных участков СОР [90, 134, 137, 206].

Изменения в полости рта можно диагностировать в режиме реального времени, а также проводить одновременное фото-документирование и архивирование полученных образов, с целью мониторинга эффективности проводимого лечения [137, 206].

Работа Т. П. Горячевой (2018) по изучению оптических образов, полученных с использованием данного аппарата, дает четкие критерии оценки полученных изображений, не только в свете флуоресценции, но и верифицирует оттенки полученных цветов по шкале RAL, что расширяет возможности применения данного метода и повышает его диагностическую значимость. Для снижения вероятности диагностических ошибок, использование данного аппарата рекомендовано в приглушенном искусственном и естественном освещении [15].

Преимущества данной технологии: простота проведения процедуры; наличие встроенного фотоисточника; с использованием данной технологии возможно уточнение истинных границ патологических изменений, не определяемые при визуальном осмотре [15].

Полученные клинические данные Т. П. Горячевой (2018), определили показатели чувствительности данного метода в 98%, а специфичности - 75%, на основании чего, метод можно отнести к достаточно точным для проведения правильной дифференцировки здоровой СОР от злокачественных поражений СОР, но менее надежным для дифференциации доброкачественных поражений между собой [15].

Наиболее существенными недостатками данного метода является высокая цена, что снижает скорость массового внедрения в поликлиническую деятельность; невозможность дифференцировать стадии опухолевого процесса во время проведения скрининга, что затрудняет прогнозирование времени их злокачественного перерождения [134, 137, 232].

Российский аппарат АФС (ООО «Полироник», Москва), механизм действия которого основан на регистрации интенсивности спектра флуоресценции тканей СОР, при возбуждении ее источником света синего спектра (400 ± 10 нм), направленная на обнаружение ранних форм рака СОР, а также предраковых и воспалительных поражений [75]. Механизм действия основан на объективизации степени интенсивности аутофлуоресцентного излучения здоровых тканей и исследовании зон патологически измененной СОР, которое характеризуется гашением аутофлуоресцентного излучения [11, 148, 185].

Комплект включает в себя: дистанционный аппарат АФС, являющийся источником света, и две пары защитных очков (для врача с желтым светофильтром, для пациента – оранжевым). Преимущества отечественного аппарата в сравнении с зарубежными следующие: доступная цена; простота в эксплуатации; нет нужды в применении дорогостоящих реактивов; одношаговость процедуры, что снижает процент ошибок во время диагностики. Но, до сих пор, данные о специфичности и чувствительности метода очень противоречивы, не определены четкие критерии верификации флуоресцентных изображений СОР в норме и при патологии [11, 148, 150]. Ввиду чего, проведение данного контролируемого исследования является актуальным и своевременным.

Кроме аппаратных методов диагностики непосредственных изменений СОР, в настоящее время нашли широкое применения иммунологические методы диагностики патологии СОР, которые так же проводятся неинвазивно, с использованием слюны пациента (салива-диагностика) [4, 37, 105, 119, 155, 175, 201, 202].

Данная методика имеет высокую эффективность не только для выявления заболеваний, но и для мониторинга состояний пациента [33, 120, 156, 161, 211, 213].

Слюна – это собирательное название, включающее в себя секрет всех крупных и малых слюнных желез, слущенный эпителий, лейкоциты и остатки пищи, количественный и качественный состав которой напрямую зависит от процессов внутри организма [27, 38, 70, 157].

В основном, для диагностических целей наиболее широко используют не стимулированную слюну [40, 55].

Преимущества ее использования не только в том, что она является легко манипуляционной жидкостью, но и в том, что она может сохранять все свои диагностические свойства долгое время, возможность ее неинвазивного забора в большом объёме, без причинения психофизиологического дискомфорта для пациента [4, 131].

Забор слюны возможен в любое время суток, но по мнению многих авторов, лучшим временем считаются утренние часы [211, 213].

Использование салива-диагностики как метода выбора, может стать наиболее эффективным скрин-тестом не только для определения природы сдвига микро- и макроэлементного состава слюны, но и проводить тщательное мониторинг состояния пациента при проведении лечения [4, 72, 73, 80, 212, 220].

Несмотря на огромное количество преимуществ данной технологии, широкого распространения она еще не обрела, по причине содержания в слюне большого количества амилазы и альбумина, что затрудняет статистическое изучение пептидных онкомаркеров [4, 133, 211, 212, 220].

В связи с чем, в последнее время, исследованию подлежит элементный и витаминный состав слюны как биомаркеров стоматогенных очагов инфекции [135, 136, 188, 196, 223, 228, 231].

Большому интересу подвергается определение концентраций меди, железа, цинка при различных поражениях СОР, что играет существенную роль в их канцерогенезе [129, 141, 222, 224, 234].

В данное время, исследования, посвященные изменению минерального состава слюны при различных патологических состояниях СОР не многочисленны, что поддерживает актуальность изучения данного вопроса [162, 169, 182, 186].

1.4. Лечение заболеваний слизистой оболочки рта

Алгоритм лечения многих стоматологических заболеваний включает в себя кроме консервативного медикаментозного лечения, комбинированные хирургические методы и наиболее новые и современные методы органосохраняющего лечения - фотодинамическая терапия [16, 17, 18, 208].

В связи с этим, можно выявить два основных направления: первое основано на возможности ранней диагностики патологического процесса, второе – возможности органосохраняющего лечения [10, 17, 49, 168].

Большое количество как отечественных, так и зарубежных авторов акцентируют внимание на высокий процент распространенности именно эрозивно-язвенных поражений СОР среди всех морфологических форм, частота встречаемости которых, по данным специальной литературы, колеблется в пределах 0,5% - 40%, что подтверждает высокую степень важности развития лечебно-профилактических методов [19, 20, 93, 126].

Так, большинство авторов продвигают концепцию высокой эффективности лекарственной терапии таких поражений [1, 5, 35, 162, 173, 193].

Ю. Г. Коленко (2017) указывает на успех применения НПВС, а именно препарата «Тантум-Верде» для местного применения при эрозивно-язвенных поражениях СОР, использование которого ведет к снижению болевого синдрома,

сокращению сроков эпителизации, купированию воспалительного процесса в короткие сроки [6, 35].

Многие авторы поддерживают концепцию нарушения гистогематических барьеров в патогенезе КПЛ, что, в свою очередь, ведет к нарушению транспорта микроэлементов. Исследуя данную теорию, С. В. Чуйкин с соавт. (2015) в комплексное лечение различных клинических форм КПЛ включают местное и общее применение кремнийцинкорганического гидрогеля, способствующего восстановлению клинических показателей в 100% случаев, при всех клинических формах [96, 116].

По данным тех же авторов, было предложено включать в схему лечения кортикостероидные препараты (дипроспан) инъекционным методом под элементы поражения, при применении которого была установлена положительная динамика в 100% случаях [114, 115, 123, 164].

В комплексном лечении, данные авторы, активно применяют и композицию тизоля с триамцинолоном для лечения эрозивно-язвенных форм КПЛ СОР. Данная терапия показала исчезновение клинических проявлений на 10 день лечения, в отличие от консервативной терапии, и положительную клиническую динамику в 100% случаев [66, 124].

Дефицит антиоксидантной защиты при осложненных формах КПЛ, по данным А. В. Шикировой и Т. Л. Рединовой (2014), обосновывает включение в схему лечения препарата антиоксидантной активности – «Кудесан», который увеличивает достижение благоприятного эффекта в 1,8 раз чаще и в 4 раз реже наблюдается неблагоприятный эффект лечения [117].

С. А. Ханова с соавт. (2014) доказали высокую эффективность использования запатентованной адгезивной мази при эрозивно-язвенных формах КПЛ, что ведет к значительному ускорению процессов эпителизации и купирования болевого синдрома (5 сутки) [32, 221].

При КПЛ, Н. В. Тиунова с соавт. (2018) рекомендует использовать гидрогель «Эмалан» в виде аппликаций на очаги поражения. В своих исследованиях, она доказала, что внедрение данного лекарственного средства не только сокращает

сроки эпителизации, но и препятствует переходу заболеваний в более тяжелые формы [106].

Энзимопатию – как перспективный и высокоэффективный метод лечения продвигает Ю. В. Фазылова с соавт. (2016). Применение препарата «Вобэнзим» не только имеет выраженный противовоспалительный эффект, но и полностью ликвидирует клинические симптомы пациентов в течении месяца применения [111].

Комплексное лечение ХРАС, проведенное И. В. Стариковой с соавт. (2017), а также зарубежными учеными M. Ochi et al. (2003), S. J. Konturek et al. показали высокую эффективность использования СДАП, которая проявляется в виде эпителизации на 7 сутки, а анальгезирующее действие наступало уже через 5-6 минут использования [36, 71, 87, 218, 219].

По данным И. В. Фирсовой с соавт. (2016) проводивших сравнительную оценку консервативной медикаментозной схемы лечения заболеваний СОР и схемы, в которую включали средства фирмы «ВладМива» (белсоль №2, витадонт и КП - «Пласт»), доказали, что внедрение данных препаратов в консервативную терапию привела к ускорению эпителизации очагов поражения [99].

Я. А. Лавровская с соавт. (2017), доказали, что при заболеваниях СОР идет изменение микробиологического ландшафта в сторону увеличения грибов рода *Candida* при КПЛ до 76%, а при лейкоплакии до 82%, в связи с чем, было рекомендовано внедрение в схему лечения противогрибкового препарата «Кандид», способствующего быстрому купированию симптомокомплекса поражений СОР [29].

G. Lodi et al. (2007) доказали, что использование средства «Миконазол», как противогрибкового препарата выбора в наиболее короткие сроки ведет к восстановлению микробиологического ландшафта, в сравнении с другими фармакологическими средствами [180].

Одним из вторичных элементов поражения СОР, проявляющихся нарушением целостности эпителия является афта, которая часто клинически проявляется при заболевании ХРАС. Е. И. Шевченко и М. В. Решетиновой в 2016

была предложена новая схема медикаментозной терапии, включающая препараты «Галавит», «Атаракс» и местное применение мази «Эплан», что клинически и анамнестически выявляло высокую эффективность [95, 118].

Е. А. Волков с соавт. (2015) рекомендуют применять средство на основе бактериофагов – гель «Фагодент» при комплексном лечении заболеваний СОР. Данными авторами доказана безопасность его применения и подтверждена эффективность использования данного лекарственного средства с помощью ПЦР-диагностики, масс-спектрометрии, Spot-тестирования, что позволяет его рекомендовать как средство ежедневного использования [122].

Зарубежные авторы, так же доказывают эффективность использования противовоспалительных препаратов. S. I. Benzimoj et al. (2001) предлагают использование препарата – «Флурбипрофен». Ими было доказано, что рассасывание данных пастилок ведет не только к быстрому купированию воспалительного процесса, но и сохранению эффекта в течении долгого промежутка времени.

G. A. Campisi et al. (2004) доказали эффективность нового способа применения клобетазола-17-пропионата в виде липосодержащих микросфер 0,025%, нежели как липофильная мазь той же концентрации, при лечении эрозивно-язвенной формы КПЛ [142]. M. A. Gondalez-Moles et al. (2002) в свою очередь, показывали эффективность использования данного препарата в качестве зубных паст, а A. D. Conrotto et al. (2006) доказали эффективность его использования, в сравнении с циклоспорином [145, 163].

F. Gorouhi et al. (2007), A. B. Gottlieb et al. (2005) и T. Volz et al. (2008) в своих исследованиях, доказали, что использование пимекролимуса и триацинолона ведет к снижению болевого синдрома уже на 3 сутки, а полная эпителизация элементов поражения на 7-9 сутки [165, 166, 229].

C. Ludvig et al. (2003) наоборот, в своих работах доказали переход патологического процесса в более тяжелую форму при назначении беофенака, а H. Nomura et al. (2018) доказали развитие лейкоплакии как предракового состояния с

возможностью перехода в плоскоклеточную карциному при длительном применении доксорубицина [181, 190, 191].

Наиболее актуальны вопросы лечения не только эрозивно-язвенных поражений полости рта, но и заболеваний, сопровождающихся нарушением процессов ороговения [21, 127].

Ю. А. Македоновой с соавт. (2017) доказана эффективность внедрения PRP-терапии, где уже на 2 сутки регистрировалось купирование воспалительной реакции, с морфологическим восстановлением на 7 день [50].

В связи с чем, очевидна тенденция развития и продвижения фармакологических препаратов, действующих на разные звенья патогенеза патологических состояний СОР и направленных не только на лечение эрозивно-язвенных поражений, но и кератозов [21, 97, 98, 127, 129].

При использовании лишь терапевтических методов лечения, заболевания могут приобретать не только затяжной характер, но и иметь высокий процесс малигнизации и вторичного инфицирования. Данные, полученные многими авторами, указывают на высокую эффективность применения хирургических методов лечения [97].

Ю. Г. Коленко (2017) активно внедрял в лечебно-профилактический комплекс лечения хирургический метод, с использованием аргоноплазменной коагуляции. Автор установил, что при применении данной технологии, заживление наблюдается на 5 день, а на 3 сутки, в 95% случаев, отсутствует болевой синдром, время полной эпителизации скорее в 2 раза, по сравнению с традиционными хирургическими методами [40].

При лечении тяжелых форм лейкоплакии, профессор О. Ф. Рабинович с соавт. (2015), предложили внедрение противовирусных препаратов с последующим хирургическим вмешательством для полного иссечения патологически измененных тканей методом лазерной абляции, что значительно повышает эффективность проведенной терапии [61, 85]. P. S. Van der Hem et al. (2008) также доказали эффективность использование лазера CO₂, в сравнении с привычными медикаментозными и хирургическими методами [147].

Магнитолазерная терапия очагов поражения, проведенная Г. П. Никулиным и М. С. Сивопаловым (2017), имеет не только выраженный противовоспалительный и нормализующий трофику эффект, но и характеризуется простотой и доступностью проведения [60].

О. В. Серикова с соавт. (2016), а также С. И. Токмакова с соавт. (2016) и V. A. Bossi et al. (2006) активно применяют в своей практике физические методы лечение, а именно – газообразный озон, который не только увеличивает эффективность кортикостероидного лечения КПЛ, но и снижает риск осложнений его обособленного использования [76, 107, 140, 226].

Эрозивно-язвенная форма КПЛ – наиболее трудноизлечимая патология СОР, имеющая высокую тенденцию к озлокачествлению. Ю. А. Македонова с соавт. (2015) предложили вариант лечения с использованием тромбоцитарной аутоплазмы с оценкой эффективности ее применения относительно клинических и лабораторных методов [121, 143, 184].

Но, несмотря на накопленный опыт и активные исследования, актуальность проблемы в области регенерации СОР после проводимых хирургических вмешательств, а также сокращение периода восстановления сохраняется и по сей день [40, 41, 61, 85].

Следовательно, идет высокий интерес поиска и разработки оптимальных схем лечения данной категории пациентов. Одной из наиболее часто применяемых технологий, как обособленно, так и в комплексе с медикаментозной терапией является - фотодинамическое лечение с использованием разных видов фотосенсибилизаторов [18, 74, 78, 83].

Данный метод основывается на тандеме использования фотосенсибилизатора, который избирательно накапливается в патологически измененном участке и источника излучения с длиной волны, пик поглощения которого свойственен применяемому препарату [74]. Мишень для действия данной терапии направлена как на вирусы, бактерии, так и грибы с простейшими [129].

Проблема выбора «идеального» фотосенсибилизатора так же актуальна в настоящее время, ведь требования, предъявляемые к нему, очень высоки (иметь не

токсичность в стабильном состоянии и обладать локальной токсичностью при активации светом) [1, 74, 85, 112].

Известно более 1000 соединений, которые могут выступать в роли фотосенсибилизатора, из них как соединения лекарственных препаратов, так и специально синтезированные красители-фотосенсибилизаторы [99]. Ряд авторов акцентируют внимание на разном механизме введения данных препаратов в очаг поражения, ведь преимущество некоторых групп заключается в их возможности аппликационного, локального действия на СОР, что исключает риск осложнений при инъекционном введении [16, 83].

Наиболее новыми и активно применяемыми группами, в настоящее время, являются ФС производные хлорофилла (пик поглощения 390-465 нм и 650-690 нм) и хлорина еб (пик поглощения 620-660 нм), выраженность фотосенсибилизирующего действия которых подтверждена многими лабораторными и клиническими исследованиями [52, 61, 83, 84].

Перспективность использование физических методов, в своем исследовании, доказали А. В. Багрий с соавт. (2017). Использование комбинированных способов эффективно применять в любую стадию патологического процесса, при которой достигается его быстрая эпителизация с удлинением сроков ремиссии [47].

А. В. Молочков с соавт. (2016) для повышения эффективности медикаментозной терапии, вводили экстракорпоральную фотохимиотерапию с отечественным фотосенсибилизатором «Аммифурин». Данный тандем показал положительную динамику в 100% случаях с восстановлением клинической картины на 4 сутки [57, 58].

И. С. Кармалькова (2016) применяла фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором ряда хлорин еб - «Фотолон» и доказала, что на 15 сутки удельный вес регенерации СОР составляла 100%, по сравнению в традиционным лечением (86,67%) [30, 31].

А. А. Никитин с соавт. (2016) для лечения заболеваний СОР разного генеза – криодеструкцию на фоне ФДТ, что способствовало не только быстрому

купированию патологического процесса, но и на протяжении 5 лет без рецидивов [42].

Преимущества данной технологии подтвердил и Ю. Н. Перламутров с соавт. (2017), которые в своем исследовании доказали, что данный метод лечения исключает риск развития резистентной микрофлоры полости рта [56, 69, 89].

В. Ф. Михальченко с соавт. (2016) изучали эффективность действия ФДТ афтозных поражений СОР с дополнительным введением в схему лечения иммуномодулятора «Галавит». Выраженный лечебный эффект наблюдался уже со 2 до 5 дня, что ведет к сокращению сроков полного клинического выздоровления к 14-16 дню, а также стойкой и длительной ремиссией до года [53, 54, 64].

О. Ф. Рабинович с соавт. (2015), при лечении тяжелых форм КПЛ активно используют наряду с местной и общей медикаментозной терапией, ФДТ с ФС «Фотодитазин», что подтверждается значительным улучшением состоянием в 50% случаев, против 38,9% пациентов, применяющих только иммуномодулирующую и местную терапию [59, 61].

По данным Л. П. Герасимовой с соавт. (2016) при проведении консервативной медикаментозной терапии гиперкератозов СОР, наступало лишь частичное клиническое выздоровление пациентов в 32,4% случаев, полного выздоровления не было обнаружено. При контролируемом применении данной терапии в комплексе с гелем прополиса, нормализация эпителиального слоя СОР и полная элиминация очагов поражения достигается в 100% случаев [18].

F. Aghahosseini et al. (2006) в своих работах активно рекомендуют использовать ФДТ с метиленовым синим в качестве фотосенсибилизатора при лечении КПЛ СОР как эрозивно-язвенного характера, так и при кератотических изменениях. Снижение болевого синдрома наблюдалось уже через неделю применения [187].

Как было доказано ранее, при заболеваниях СОР идет увеличение роста популяций грибов, в связи с чем, группа отечественных и иностранных авторов В. И. Кононенко с соавт. (2015), Г. Ф. Минякина с соавт. (2017), О. А. Успенской с соавт. (2015), М. Calvo et al. (2007), Р. Lopez-Jornet et al. (2016) установили влияние

ФДТ с использованием разных видов ФС на микотический рост. Полученные результаты исследования подтвердили прямое воздействие на снижение грибкового роста, а также определили действие разных групп фотосенсибилизаторов на свой конкретный штамм [79, 91, 101, 109, 110, 154, 192].

Ю. П. Истомин с соавт. (2016) показали, что применение ФДТ в сочетании с ФС «Фотолон» ведет к полной регрессии патологических изменений в 94% случаев и в 6% частичной, которая достигается в срок 3-7 недель [28].

Хотя, фармакологическая деятельность неуклонно развивается, появляется огромное количество новых препаратов для лечения стоматологической патологии, но, до сих пор нет «идеального лекарства», которое бы включало в себя все положительные свойства и ни одного отрицательного [43, 46, 68, 125].

Так же, ряд авторов сообщает не только о важности выбора ФС, но и о значимости подбора самого источника излучения, ведь развитие и модернизация их так же неуклонно растет, что увеличивает ассортимент выбора на рынке [28, 112].

Необходимо обратить внимание, что кроме стандартных, привычных для всех лазеров, сейчас существует огромный ассортимент светодиодных аппаратов с разной длиной волны, выбор которого зависит от пика поглощения ФС, используемого для лечения конкретного заболевания [28, 83, 112, 128]. Преимуществом светодиодных аппаратов является более низкая цена при характеристиках излучения, соответствующих лазерному [112, 178]. Но и важно обратить внимание на минусы, которые заключаются в невозможности регулировки мощности и длины волны, тем самым светодиодные аппараты выпускаются уже с определёнными показателями воздействия, следовательно, ФС необходимо подбирать уже под стандартные характеристики [47, 132].

Таким образом, применяемая фотодинамическая терапия представляет собой перспективный метод лечения заболеваний СОР разной локализации, распространенности и степени тяжести. Кроме того, исключено действие на общесоматический статус пациента при использовании данной схемы лечения, при ускорении процессов заживления и удлинении времени ремиссии. Но, до

настоящего времени, не существует определенных границ использования данного метода, не даны определенные схемы лечения при разных нозологических формах заболеваний СОР, что ведет к дискредитации данного метода.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было проведено сравнительное, рандомизированное, контролируемое, клинико-лабораторное исследование с элементами ретроспективного анализа, направленное на повышение эффективности ранней диагностики и совершенствование методов консервативного лечения поражений СОР.

Данное исследование проводилось на базе кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска», на протяжении 3 лет, с 2017 года по 2019 год.

Проект одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (выписка из протокола №15 от 21.11.2016 г.).

2.1. Этапы исследования

Исследование включало в себя ряд последовательных этапов:

Первый – провести социологическое исследование для объективизации уровня знаний в области онконастороженности среди пациентов и владения технологиями онкоскрининга врачами.

Второй – изучить распространенность, структуру заболеваний СОР на основании ретроспективного анализа медицинской документации.

Третий – провести комплексное стоматологическое обследование пациентов с заболеваниями СОР, выявить зоны повышенного риска их локализации и оценить диагностические возможности аутофлуоресцентной стоматоскопии.

Четвертый – разработать алгоритм применения фотодинамической терапии в схеме консервативного лечения эрозивно-язвенных поражений СОР.

Пятый – проанализировать динамику изменений клинических и лабораторных показателей на фоне различных схем лечения эрозивно-язвенных поражений СОР и оценить их эффективность.

Шестой – фотодокументирование и статистическая обработка полученных данных.

2.2 Материалы и объекты клинической части исследования

2.2.1 Социологическое исследование специалистов стоматологического профиля и пациентов

Для проведения социологического исследования было обследовано 500 пациентов обоего пола в возрасте от 22 до 80 лет, обратившихся в ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и на кафедру стоматологии ФДПО за консультативной помощью в период с сентября 2016 года по май 2017 года (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастному и гендерному признаку

Возраст	Мужчины	Женщины
20-30 лет	33	85
31-40 лет	37	95
41-50 лет	24	49
51-60 лет	10	59
61-70 лет	24	34
71-80 лет	17	33
Всего	145	355

Для анкетирования пациентов с целью выявления степени онконастороженности была использована специально разработанная на кафедре

стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России анкета, включающая в себя 18 вопросов (Рисунок 1):

I. Оценка общесоматической и наследственной патологии, которая может влиять на степень тяжести процесса и играть важную роль при назначении патогенетической терапии;

II. Определение стоматологического статуса пациента, в зависимости от места рождения, региона проживания и наличия вредных производственных факторов;

III. Выявление вредных привычек у пациентов, обратившихся за стоматологической помощью;

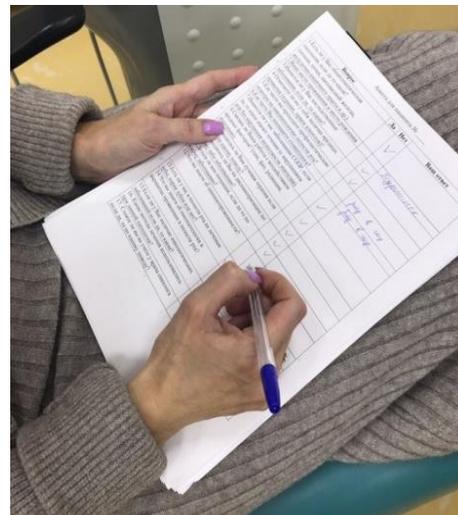
IV. Специальные вопросы, направленные на выявление в настоящем или прошлом онкопатологии.

В связи с тем, что социологическое исследование пациентов проводилось анонимно, вопросы паспортной части не входили в вышеперечисленный список (Приложение А).

Анкета для пациента № _____

Вопрос	Да	Нет	Ваш ответ
1. Есть ли у Вас общесоматическая патология, если да то какая? (гепатит, почка, гипертонической болезни, желудочно-кишечного тракта и др.)		<input checked="" type="checkbox"/>	
2. Ваше место проживания и место рождения			Н.Н. Ш. Зубарева 10
3. Были ли у Вас наследственные заболевания, если да, то какие?	<input checked="" type="checkbox"/>		
4. Отмечаете ли вы у себя наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя)?	<input checked="" type="checkbox"/>		
5. Как часто вы проходите профилактические осмотры на онкологическую патологию рта?			1-2 раза
6. Как часто Вы посещаете стоматолога?			Часто
7. Были ли у вас заболевания СВИР, если да, то какое самое тяжелое (с нарушением или без нарушения целостности эпителия)?	<input checked="" type="checkbox"/>		
8. Связана ли Ваша работа с воздействием вредных факторов? (газы, пыль, радиация, излучение)	<input checked="" type="checkbox"/>		
9. Проводилась ли Вам лучевая терапия если да, то по какому поводу?	<input checked="" type="checkbox"/>		
10. Находитесь ли Вы на диспансеризации по какому либо заболеванию?	<input checked="" type="checkbox"/>		
11. Делали ли вам операции, если да то по какому заболеванию?	<input checked="" type="checkbox"/>		
12. Что вы знаете об онкогенности?			
13. Есть ли у вас в полости рта не леченные зубы, кариес зубов или нет?	<input checked="" type="checkbox"/>		
14. Что вы знаете об онкопатологии в вариантах проявления в полости рта?			
15. Если ли у Вас наличие онкологических заболеваний если да, то какие?	<input checked="" type="checkbox"/>		
16. Какие методы лечения использовались при данной патологии?			
17. Стоите ли вы на учете у врача онколога если да, то по какому поводу?	<input checked="" type="checkbox"/>		

а



б

Рисунок 1 – Анкетирование пациентов, обратившихся за стоматологической помощью: а) анкета пациента; б) процедура ответов на вопросы

Кроме того, проводилось интервьюирование 200 врачей стоматологов обоего пола, работающих в стоматологических клиниках разной формы собственности в возрасте от 25 до 70 лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение врачей по возрастному и гендерному признаку

Возраст	Мужчины	Женщины
20-30 лет	18	32
31-40 лет	24	49
41-50 лет	11	34
51-60 лет	4	13
61-70 лет	6	9
Всего	63	137

Для определения онконастороженности врачей разных направлений стоматологического профиля использовалась специально созданная на кафедре стоматологии ФДПО «ПИМУ» Минздрава России анкета, содержащая 18 вопросов, охватывающих полный спектр объёма компетенций в вопросах онконастороженности и ведению данных пациентов, и их оценка в зависимости от стажа и места работы (Приложение Б).

Опрашиваемым нужно было ответить на вопросы, связанные с использованием систем онкоскрининга, ведением и реабилитацией больных с заболеваниями СОР с указанием видов заполняемой документации, а также анализ проводимых санитарно-эпидемиологических мероприятий.

2.2.2. Ретроспективный анализ медицинской документации

Для изучения структуры стоматологической заболеваемости населения были изучены отчетные формы (№039-2/у-88) работы врачей стоматологов ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, за 2015 - 2017 года (Рисунок 2).

Аналізу подвергались следующие показатели:

1. Общее количество принятых больных;
2. Количество первичных больных;

3. Количество зубов, леченых по поводу кариеса;
4. Количество зубов, леченых по поводу осложненных форм кариеса;
5. Количество принятых пациентов с заболеваниями пародонта;
6. Количество принятых пациентов с заболеваниями СОР;
7. Количество пациентов, которым проведено удаление зубов;
8. Количество пациентов, которым были проведены оперативные хирургические вмешательства;
9. Общее количество санированных пациентов в порядке плановой санации и по обращению.

Так же была определена структура стоматологической заболеваемости среди пациентов с заболеваниями СОР с занесением полученных данных в таблицу.

а

б

Рисунок 2 – Отчетно-учетная документация: а) медицинская карта стоматологического больного форма №043/у; б) форма №039-2/у-88

2.2.3 Комплексное обследование пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, оценка диагностических возможностей аутофлуоресцентной стоматоскопии

Клиническое обследование пациентов, обратившихся в лечебное учреждение, проводилось по следующей схеме:

1. Опрос пациента, на котором выявляли: жалобы, временной промежуток их возникновения, ранее проведенные лечебные мероприятия и их результат,

наличие вредных привычек, общесоматический статус, регион проживания и условия работы (уточнение наличия вредных производственных факторов).

2. Визуальный осмотр проводился при естественном и искусственном освещении, во время которого определяли конфигурацию лица, наличие или отсутствие патологически измененных областей кожных покровов.

3. Мануальное исследование включало пальпацию лимфатических узлов, слюнных желез, очагов поражения СОР с целью определения их плотности, наличия инфильтрата, степени болезненности и границ.

4. Инструментальное исследование проводилось с использованием стоматологического зонда и зеркала. Целью перкуссии и зондирования зубов было определение степени подвижности, наличия пародонтальных карманов и их глубина, а также индексная оценка уровня гигиены каждого пациента (Приложение В):

4.1. Гигиенический индекс ИГР-У (Greene J. C., Vermillion J. R., 1964);

4.2. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА);

4.3. Оценка кровоточивости зубодесневой борозды по методу Н. Р. Miihlemann, S. Son (1971);

4.4. Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта СРІТN;

4.5. Индекс К. Кojіма с соавт. (1985) для определения степени покрытия языка налетом;

4.6. Индекс интенсивности кариеса постоянных зубов КПУ.

5. Исследование СОР и ККГ осуществлялось с применением метода аутофлуоресцентной стоматоскопии, используя отечественный аппарат АФС с дальнейшим заполнением специально созданной на кафедре стоматологии ФДПО карты стоматологического больного (Приложение В).

Для проведения топографирования и кодирования элементов поражения СОР использовалась модифицированная схема–топограмма Roed-Petersen and Renstrup в модификации О. С.Гилевой с соавт., 2008 (Рисунок 3).

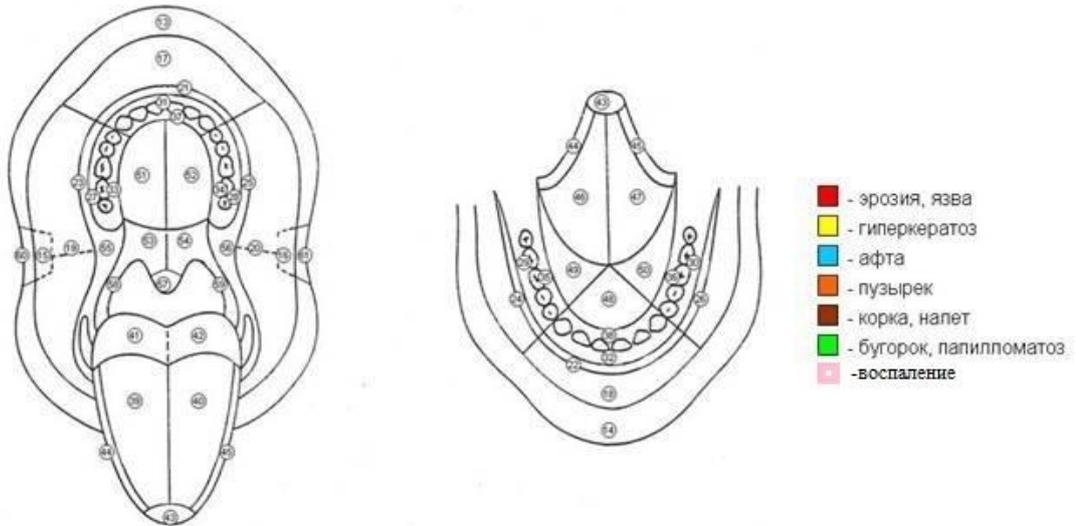


Рисунок 3 – Модифицированная схема – топограмма О. С. Гилевой (Roed-Petersen and Renstrup в модификации О. С. Гилевой с соавт., Москва, 2008)

Распределение кодов осуществлялось по основным сегментам (Рисунок 4):

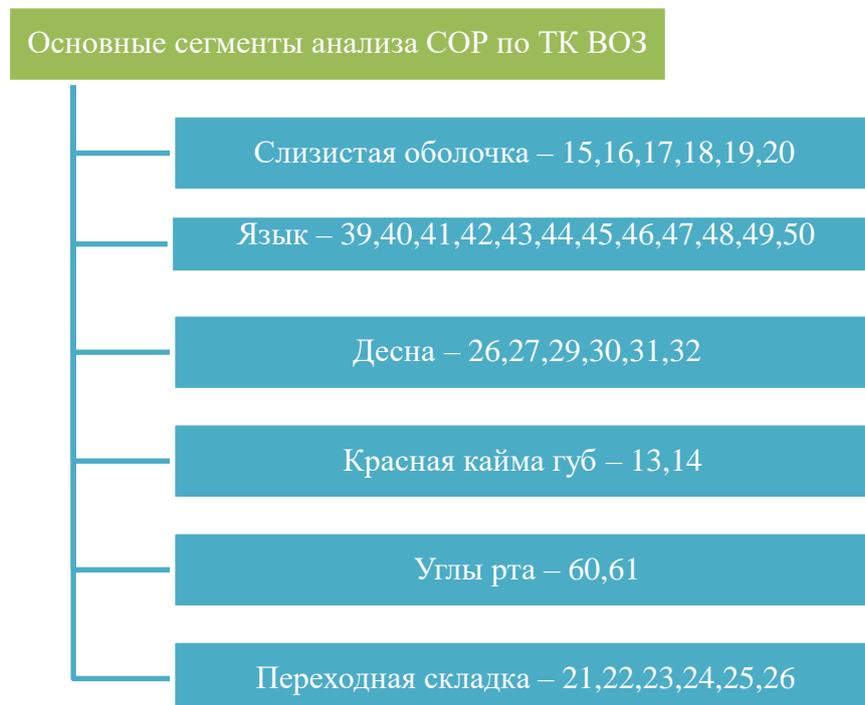


Рисунок 4 – Основные сегменты по ТК ВОЗ

При наличии элементов поражения в области ККГ, проводилась их оценка и регистрация с использованием схемы - топограммы по авторской методике (Гажва С. И., Дятел А. В., 2015) по 8 основным сегментам (Таблица 3) (Приложение Г).

Таблица 3 – Основные сегменты схемы - топограммы ККГ

	Обозначение сегмента	Схема-топограмма
I	боковая часть верхней губы справа	
II	центральная часть верхней губы	
III	боковая часть верхней губы слева	
IV	боковая часть нижней губы слева	
V	центральная часть нижней губы	
VI	боковая часть нижней губы справа	
VII	область угла рта справа	
VIII	область угла рта слева	

6. Анализ полученных оптических образов осуществлялся с применением программы «Color Spatioplotter ver 2.46» для получения и анализа цветового кода выбранного сегмента СОР, используя формат LAB, с дальнейшим занесением результатов в банк данных.

7. Анализ информативности диагностической возможности аутофлуоресцентной стоматоскопии.

8. Фотопротоколирование.

Для установления диагностических возможностей флуоресцентной визуализации СОР с использованием аппарата АФС было обследовано 250 пациентов, обратившихся в ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и на кафедру стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, в возрасте от 20 до 50 лет, мужского и женского пола (Рисунок 5).

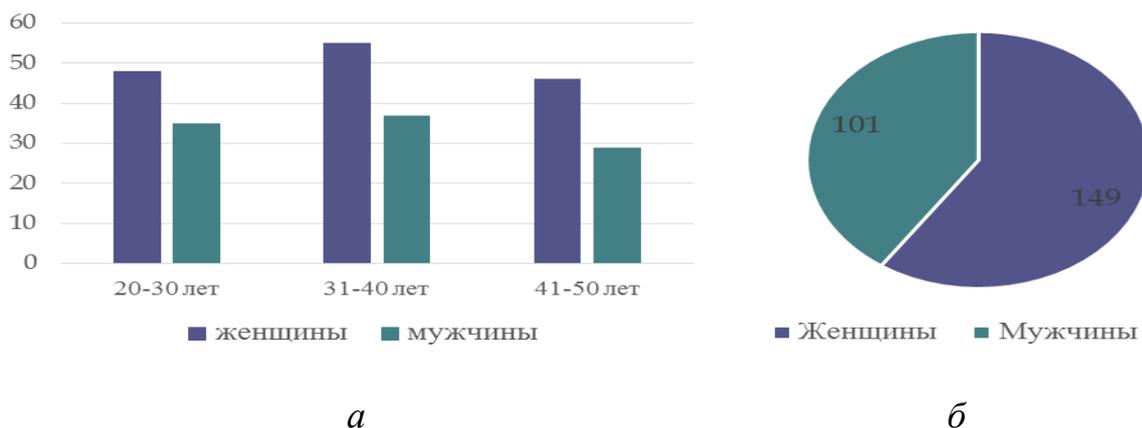


Рисунок 5 – Разделение пациентов: а) по возрастным признаками;
б) по гендерным признакам

Критериями включения в проводимое исследование являлись: возраст обследуемых от 20 до 50 лет; пациенты с патологическими изменениями СОР, сопровождающиеся воспалительной реакцией, гиперкератотическими и эрозивно-язвенными поражениями; пациенты со здоровой СОР; пациенты с подтвержденным врачами-онкологами диагнозом – рак полости рта; пациенты с отсутствием декомпенсированных форм общесоматических заболеваний составляющую угрозу его жизни; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: лица, моложе 20 и старше 50 лет; отказ от участия в исследовании; пациенты с тяжелой общесоматической патологией, несущей угрозу их жизни; пациенты с психическими заболеваниями и нарушением когнитивных функций; гепатит, ВИЧ в анамнезе; беременные и кормящие женщины.

Для установления диагностических возможностей аппарата АФС все пациенты были разделены на группы (Рисунок 6):

- 1 группа: пациенты со здоровой СОР (контрольная группа) – 50 человек.
- 2 группа: пациенты с заболеваниями СОР – 200 человек.

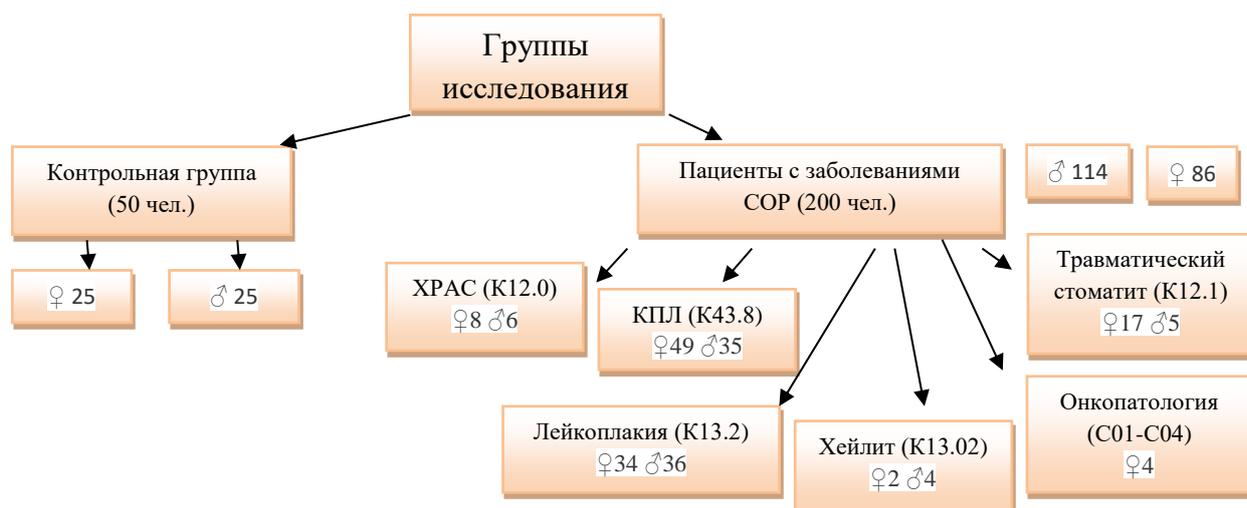


Рисунок 6 – Группы обследуемых пациентов

Для диагностики патологических изменений использовался метод аутофлуоресцентной стоматоскопии, реализованный аппаратом АФС, включающий в себя (Рисунок 7):

1. Аппарат АФС (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10669).

Длина волны диодов используемого аппарата приравнивается к 400 нм, что находится в синем спектре света, задерживающегося в поверхностных слоях СОР на глубине 4-19 мм.

2. Защитные очки для пациента с оранжевым светофильтром.

3. Защитные очки для врача с желтым светофильтром.

Обследование пациента с использованием данного аппарата проводилось в кабинете с выключенным искусственным освещением и приглушенным естественным светом, с защитой глаз врача и пациента, с расположением источника света на расстоянии не больше 10 см от изучаемой области.

Механизм аутофлуоресценции основан на контакте пучка света длиной волны 400 нм с эндогенными флуорофорами СОР, которая запускает процесс перехода молекул с основного электронного состояния (уровень S0) в возбужденное (уровень S1). Дальнейшая релаксация энергии характеризуется переходом в первоначальное состояние (правило Каши). Переход молекул с разных

электронных уровней и вызывает аутофлуоресценцию СОР, которую мы наблюдаем, проводя онкоскрининг (Рисунок 8).



а

б

Рисунок 7 – АФС: а) набор АФС; б) обследование СОР



Рисунок 8 – Механизм аутофлуоресценции

Анализ оптических образов, полученных на всех этапах лечения, был проведен в специальной компьютерной программе Color Spatioplotter ver 2.46, которая позволяет исследовать цветовой код в формате Lab, по трем осям:

L (светлота, от 0 до 100);

a*(декартова координата, определяющая красно-зеленый диапазон);

b*(декартова координата, определяющая сине-зеленый диапазон)

(Рисунок 9).

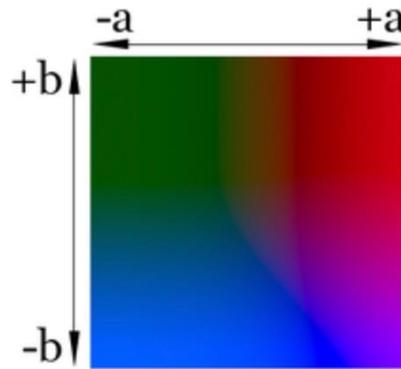


Рисунок 9 – Распределение цветовой гаммы по осям

Преимущество выбранной цветовой системы – цветовой код, полученный с использованием данной программы, не является набором аппаратных данных для восприятия цвета на бумаге, он определяет цвет однозначно.

Метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с использованием аппарата АФС подвергался проверке по следующим показателям:

1) Чувствительность метода определяет возможность давать правильный результат, определяемый в виде доли истинно положительных результатов (Se) по формуле 1:

$$Se = a / (a+c) \times 100\%, \quad (1)$$

где a – пациенты с заболеваниями СОР, подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно положительные);

c – пациенты с заболеваниями СОР, не подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно отрицательные);

2) Специфичность метода при отсутствии заболеваний СОР - не давать ложноположительных результатов (Sp) по формуле 2:

$$Sp = d / (b+d) \times 100\%, \quad (2)$$

где b – здоровые пациенты, подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно положительные);

d - здоровые пациенты, не подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно отрицательные)

3) Прогностичность положительного результата (ППР) – показывает вероятность заболевания при положительном результате диагностического исследования по формуле 3:

$$\text{ППР} = a / (a + b) \times 100\%, \quad (3)$$

где a – пациенты с заболеваниями СОР, подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно положительные);

b – здоровые пациенты, подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно положительные)

Прогностичность отрицательного результата (ПОР) – показывает отсутствие заболевания при отрицательном результате диагностического исследования по формуле 4:

$$\text{ПОР} = d / (c + d) \times 100\%, \quad (4)$$

где d – здоровые пациенты, не подтвержденные с помощью диагностического теста (истинно отрицательные);

c - пациенты с заболеваниями СОР, не подтвержденные с помощью диагностического теста (ложно отрицательные)

2.2.4 Лечение заболеваний слизистой оболочки рта

По причине полиэтиологичности возникновения патологических изменений СОР – лечение вызывает колоссальные трудности и не теряет актуальности поиска новых неинвазивных методов (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Схема ведения пациента, обратившегося в стоматологическую поликлинику

При подозрении на злокачественный процесс, осуществлялась маршрутизация пациента по следующему алгоритму (Приказ №1568 от 14.09.2017 О внесении изменений в приказ министерства здравоохранения в Нижегородской области от 14.03.2017 №431 «Об организации онкологической помощи населению Нижегородской области») (Рисунок 11).

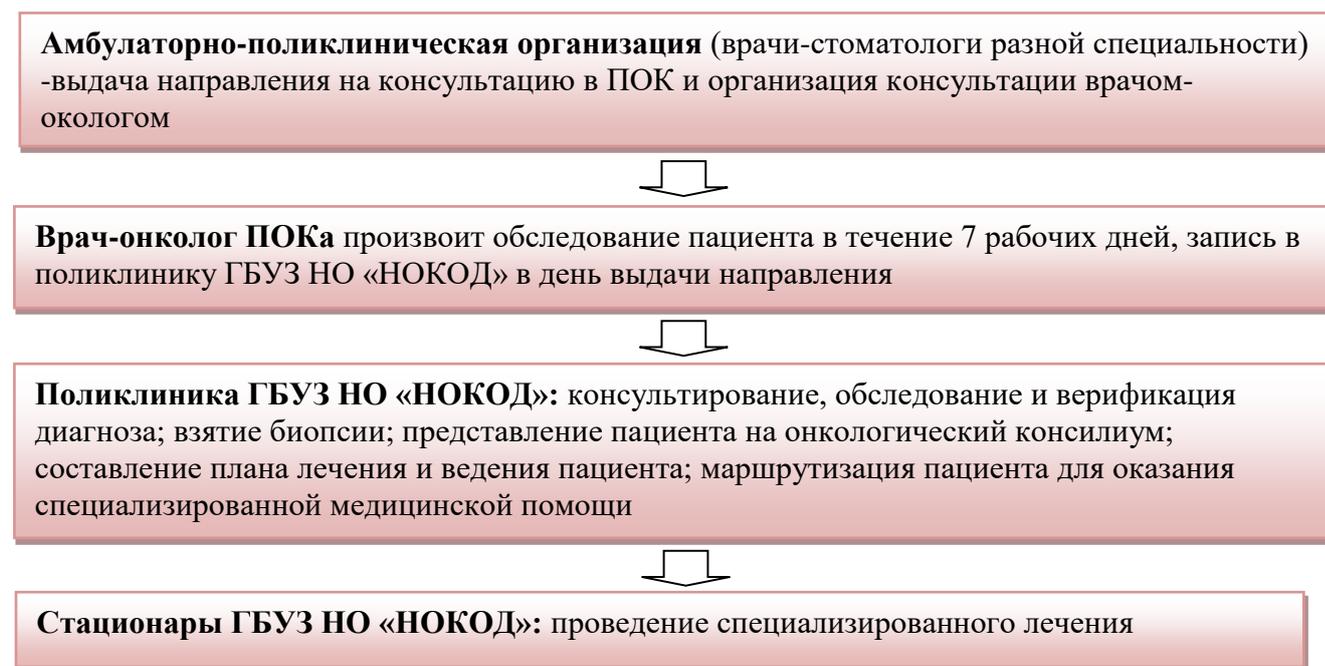


Рисунок 11 – Маршрутизация пациента при подозрении на ЗНО

Пациенты с местными поражениями СОР и проявлением общесоматической патологии в полости рта нуждаются в диспансеризации у врача стоматолога, планирование и проведение лечения которых, требуют не только индивидуального подхода, но и подхода со стороны смежных специалистов. Медикаментозные схемы лечения для местного применения были индивидуально подобраны каждому пациенту на основании Федеральных клинических рекомендаций, общее лечение - назначено врачами смежных специальностей (терапевт, дерматолог).

С целью определения эффективности ФДТ, были сформированы 5 групп наблюдения по 20 человек с эрозивно-язвенными поражениями, аналогичные группы пациентов с кератозами СОР, в возрасте от 20 до 50 лет, мужского и женского пола, которым проводилась монотерапия лекарственными средствами,

ФДТ разной длины волны и фотосенсибилизатором «Фотодитазин», комбинированные схемы лечения (Рисунок 12). Группа контроля включала в себя пациентов мужского и женского пола со здоровой СОР (Рисунок 13).

100 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями: от 20 до 50 лет				
1 группа Лекарственная терапия	2 группа ФДТ 450 нм	3 группа ФДТ 660 нм	4 группа ЛТ на фоне ФДТ 450 нм	5 группа ЛТ на фоне ФДТ 660 нм
20 пациентов	20 пациентов	20 пациентов	20 пациентов	20 пациентов

Рисунок 12 – Распределение пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР

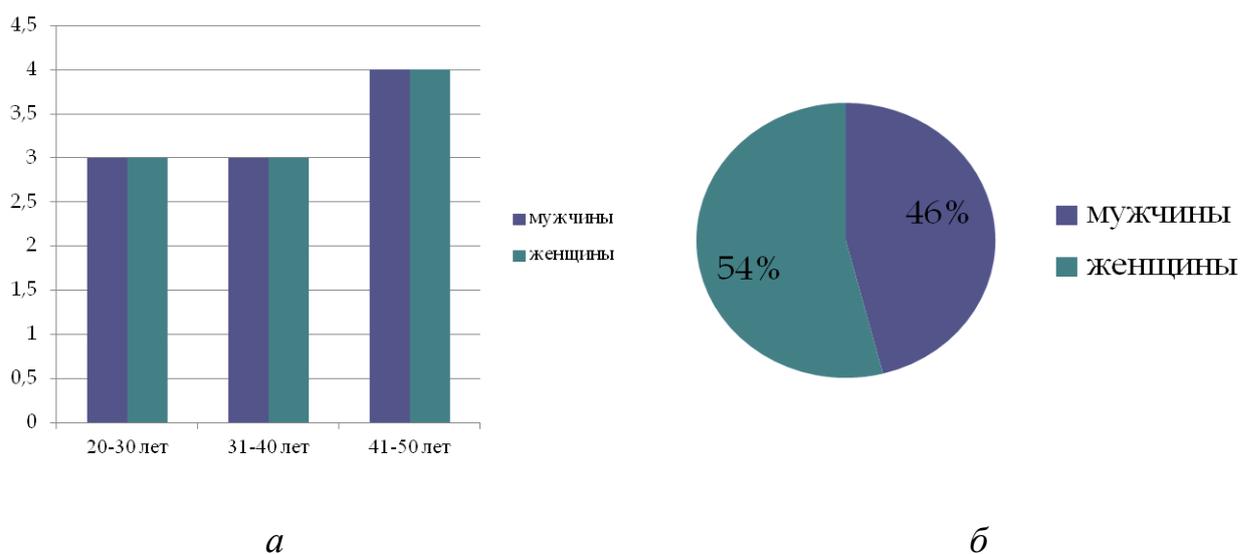


Рисунок 13 – Распределение пациентов со здоровой СОР:

а) по возрасту; б) по половому признаку

Любая схема лечения начиналась проводиться с процедур, направленных на коррекцию гигиенического статуса пациента:

1. Определение уровня гигиены полости рта, обучение пациента рациональной гигиене демонстрационным методом, подбор средств для индивидуальной гигиены.

2. Профессиональная гигиена полости рта включала следующие этапы:

2.1) Определение индексов гигиены с последующей индикацией зубного налета при помощи жидкости Колор-тест № 3 (Владмива), которая позволит наглядно выявить налет на поверхности твердых тканей зубов (Рисунок 14).

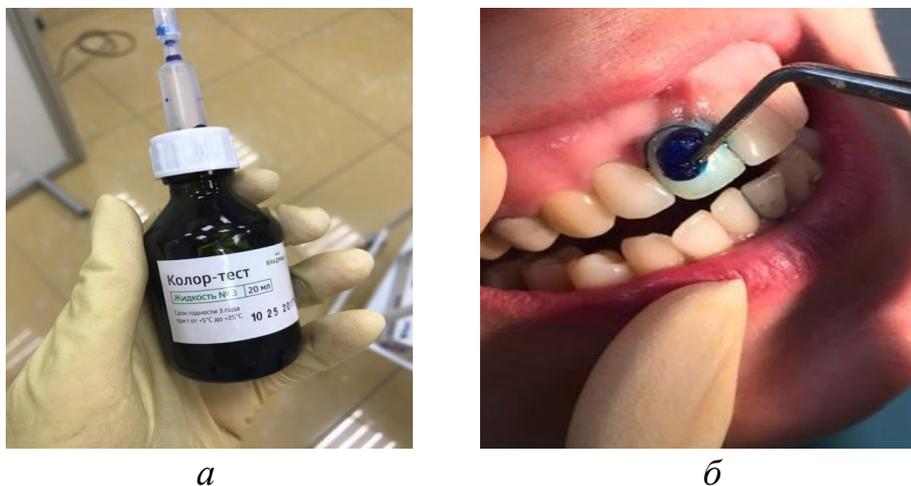


Рисунок 14 – Определение индексов гигиены: а) жидкость колор-тест № 3; б) определение уровня гигиены

2.2) Проведение профессиональной гигиены полости рта с использованием ультразвукового метода аппаратом NSK, полирование поверхности зубов пастами Clean Polish и Super Polish с использованием циркулярной щетки (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Проведение профессиональной гигиены полости рта: а) использование циркулярной щетки с пастами; б) ультразвуковая чистка

2.3) Обучение пациента чистке зубов, ознакомление со средствами и предметами гигиены полости рта и их индивидуальный подбор.

2.4) Проведение контролируемой чистки зубов через 2 недели.

3. Санация полости рта с определением и ликвидацией, при их наличии, травмирующих факторов (острые края зубов, пломб, ортопедических конструкций; корни зубов)

4. Консультация стоматолога-ортопеда с целью оценки имеющихся ортопедических конструкций и рационального протезирования пациентов.

5. Назначение пищевой диеты с исключением раздражающей пищи.

6. Консультация со смежными специалистами по поводу выявления и назначения общего лечения сопутствующей патологии.

Схема лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ (Федеральные клинические рекомендации МЗ по ведению больных с КПЛ. - Москва, 2015). Местное лечение:

1) Топические глюкокортикостероидные препараты – «Бетаметазон» мазь аппликация в области элементов поражения на 20 минут 2 раза в день до 8 недель;

2) При выраженном болевом синдроме – местное обезболивание – раствор ОКИ 10 мл (5 впрысков), разведенный дистиллированной водой в приложенном мерном стаканчике, 2 раза в день;

3) Антисептическая обработка – ополаскиватель Kin-gingival 2 раза в день;

4) Кератопластики (облепиховое масло, витамин А в масле) – аппликация по 20 минут 3 раза в день, до полной эпителизации.

Схема лечения эрозивно-язвенной формы лейкоплакии (Федеральные клинические рекомендации МЗ по ведению больных с лейкоплакией. - Москва, 2013). Местное лечение:

1) При выраженном болевом синдроме – местное обезболивание – раствор ОКИ 10 мл (5 впрысков), разведенный дистиллированной водой в приложенном мерном стаканчике, 2 раза в день;

2) Антисептическая обработка – ополаскиватель Kin-gingival 2 раза в день;

3) Кератопластики (облепиховое масло, витамин А в масле) – аппликация по 20 минут 3 раза в день, до полной эпителизации.

Схема лечения типичной формы лейкоплакии (Федеральные клинические рекомендации МЗ по ведению больных с лейкоплакией. - Москва, 2013). Местное лечение:

- 1) Антисептическая обработка – ополаскиватель Kin-gingival 2 раза в день;
- 2) Кератопластики (облепиховое масло, витамин А в масле) аппликация по 20 минут 3 раза в день, 14 дней.

Схема лечения типичной формы КПЛ (Федеральные клинические рекомендации МЗ по ведению больных с КПЛ. - Москва, 2015). Местное лечение:

- 1) Топические глюкокортикостероидные препараты – «Бетаметазон» мазь аппликация в области элементов поражения на 20 минут 2 раза в день до 8 недель;
- 2) Антисептическая обработка – ополаскиватель Kin-gingival 2 раза в день;
- 3) Кератопластики (облепиховое масло, витамин А в масле) – аппликация по 20 минут 3 раза в день, до полной эпителизации.

Подбор средств и предметов гигиены полости рта осуществлялся по следующему алгоритму:

1. Зубная щетка – рекомендовано использование средней степени жесткости пациентам без заболеваний пародонта и мягкой степени жесткости при КПЛ-ассоциированном пародонтите; рекомендована замена зубной щетки через месяц (рекомендовано так же зубная щетка из линейки Splat).

2. Зубная паста Splat Zero balance.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев, поражения СОР, сопровождающиеся нарушением целостности эпителия или гиперкератотическими изменениями, характеризуются сдвигом микробного ландшафта в сторону увеличения количества грибов рода *Candida*, что осложняет развитие основного заболевания и усугубляет клиническую картину. Для подтверждения диагноза, пациенты направлялись на количественное определение колоний *Candida*, при увеличении количественного состава которых - дополнительно вводилась противогрибковая терапия (Клинические рекомендации МЗ, Москва-Санкт-Петербург, 2014). Местное лечение:

1. Противогрибковый препарат – 1% раствор «Клотримазол» обрабатывать пораженные участки 4 раза в день.

После проведенного курса лечения, пациент проходил лабораторное исследование повторно.

Отсутствие единого представления о пусковых механизмах развития патологических изменений СОР обуславливает применение разных медикаментозных схем, но по причине возрастания аллергических реакций у пациентов, актуальным остается поиск и усовершенствование немедикаментозных методов лечения, наиболее популярным из которых явилась фотодинамическая терапия, с использованием отечественного светодиодного фототерапевтического аппарата АФС и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» комбинированно с лекарственной терапией или обособленно:

1) АФС–К 450 нм, средняя мощность 400 мВт;

2) АФС-К 660 нм, средняя мощность 400 мВт.

Фотодинамическая терапия включает в себя 2 основных компонента:

1) Фотосенсибилизатор – основная задача которого накапливаться в патологически измененных клетках («Фотодитазин»).

Возможные пути введения сенсibilизатора – внутривенно, перорально или аппликационно. В нашей работе методом выбора стал аппликационный метод введения, с целью исключения общего воздействия на организм.

2) Свет (аппараты АФС 450 нм – синий спектр света, аппарат АФС 660 нм – красный спектр света; длина волны соответствует пику поглощения используемого фотосенсибилизатора)

Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» гель (VETA-GRAND Co., Москва, Россия), ряд производных хлорина еб. Гель наносится на подсушенные очаги поражения в виде аппликации с использованием ватной палочки, длительностью 20 минут, с предварительно выключенными искусственными источниками света, чтобы заранее не стимулировать действие фотосенсибилизатора, а затем, не снимая гель проводим сеанс ФДТ длительностью 10 минут (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Аппликация фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

Световое действие выбранного источника, активирует фотодинамическую реакцию, цель которой – разрушение и повреждение патологически измененных структур. ФС, при поглощении света, переходит в возбуждённое состояние и несет повреждающее действие по 2 типам: при первом варианте происходит взаимодействие с химическими веществами, что ведет к образованию свободных радикалов (реакция Фентона 1), во втором - взаимодействие с кислородом, превращая его в активную форму - синглетный кислород, играющий роль окислителя биомолекул (реакция Фентона 2). Продолжительность жизни активной формы кислорода составляет около 0,04 мс, а радиус действия не превышает 20 нм, что вызывает селективное повреждение патологически измененных клеток, без затрагивания здоровых тканей, граничащих с очагом поражения. Преимуществом данного метода является запускание апоптоза, при котором клетка перестает функционировать и включается защитный механизм самоликвидирования.

Курс лечения зависит от скорости эпителизации очагов поражения (от 3 до 10 процедур) с использованием насадок - С2 и С4 (Рисунок 17).

Выбор оптимального вида насадки зависит от площади и локализации очага поражения. Так, при использовании С2 насадки мы получаем направленный пучок излучения (хорошо применять при небольших дефектах или в плохо доступных областях, таких как ретромолярной области). Но, необходимо помнить, что световой поток нельзя подводить в плотную к очагу поражения, а необходимо отступить около 0,5 см, с целью предупреждения перегревания данного участка.

Использование насадки С4 исключает перегревание тканей, по причине рассеивания света, тем самым, проводя процедуру с ее помощью, можно напрямую контактировать с пораженной областью (Рисунок 18).



а

б

Рисунок 17 – ФДТ: а) аппараты АФС 660 нм и 450 нм; б) типы насадок С2 и С4



а

б

Рисунок 18 – Проведение ФДТ: а) насадка С2; б) насадка С4

Проводить фотодинамическую терапию необходимо с интервалом 1 день, для того, чтобы не ограничивать и не изменять возможность физиологического слущивания эпителия.

При ведении групп пациентов, схема лечения которых включала комбинированный метод использования медикаментозной терапии и фотодинамический метод с разной длиной волны проводился по вышеописанным технологиям.

2.2.5 Антиоксидантная активность ротовой жидкости и микробиологический ландшафт очагов патологических изменений

Для оценки антиоксидантной активности ротовой жидкости и микробной контаминации патологических элементов СОР, было обследовано 220 пациентов (100 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР, 100 – с кератозами и 20 человек со здоровой СОР – группа контроля), обратившихся в ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и на кафедру стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, с 2016 года по 2017 год, которые, в свою очередь, были разделены на 5 групп, в зависимости от курса лечения.

Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим и лабораторным параметрам (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинические и лабораторные показатели оценки эффективности проводимого лечения

	Метод определения	Средства определения
Лабораторные показатели	Определение рН ротовой жидкости	рН - Ионномер И - 160М
	Исследование микробного налета с очагов поражения слизистой оболочки рта с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР исследование)	Аппарат Rotor-gene 6000
	Хемилюминесценция ротовой жидкости	Хемилюминометр БХЛ-07
	Микробиологическое исследование с патологических элементов СОР	-Пробирки для сбора -Питательные среды

Продолжение таблицы 4

	Метод определения	Средства определения
Клинические показатели	Сроки исчезновения болевых симптомов, при их наличии, оценивающиеся на всех этапах лечения	Цвето - цифровая шкала боли
	Сроки эпителизации и восстановления нормальной структуры СОР	Расчет индекса регенерации СОР
	Сроки восстановления нормальной чувствительности СОР	Использование пробирок, стоматологической иглы, кусочка ваты
	Оценка психоэмоционального состояния пациента и качества его жизни при проводимых схемах лечения	-Специализированный опросник «Профиль стоматологического здоровья ОНП-14-RU» (Приложение Д); -Оценка психоэмоциональной нагрузки пациента с использованием специальной анкеты, результаты интерпретировались с использованием теста Люшера (Приложение Е).

Определение рН ротовой жидкости. рН исследование проводили с использованием иономера И-160М (Рисунок 19). Для определения уровня рН необходимо поместить оба электрода в исследуемую жидкость и зафиксировать установленное цифровое значение.



Рисунок 19 – рН исследование: а) сбор ротовой жидкости; б) иономер И-160М

Сбор ротовой жидкости осуществлялся в утреннее время, натощак.

Изучение данных показателей позволит определить наличие сдвига рН при разных нозологических формах заболеваний СОР, сравнить полученные показатели у разных групп исследования и определить возможность восстановления нормальных показателей слюны ($\text{pH}=7,0-7,2$) при разных вариантах проводимого лечения.

ПЦР-диагностика в области очагов поражения СОР. Биоматериал для ПЦР исследования собирался стерильным тампоном с элементов поражения СОР натощак, двукратно: до и после лечения. Хранение биопроб осуществлялось в пробирках с реагентом «ДНК – ЭКСПРЕСС» при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более 1 дня (Рисунок 20).



Рисунок 20 – ПЦР диагностика: а) сбор биоматериала с патологически измененной поверхности; б) пробирка с реагентом «ДНК – ЭКСПРЕСС»

Проводилось определение возбудителей: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, по причине их высокой скорости выработки метаболитов, обладающих высоким патогенным действием на целостность СОР (Рисунок 21).

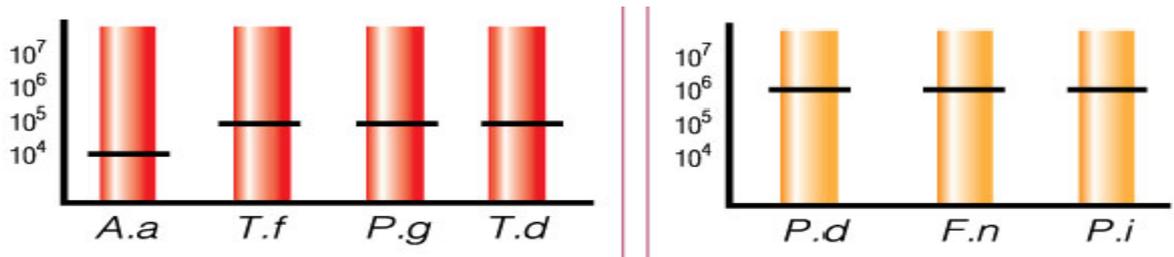


Рисунок 21 – Пороговые линии «патогенности» микроорганизмов

Данное исследование было проведено с использованием аппарата Rotor-gene 6000 (Рисунок 22).



Рисунок 22 - Аппарат Rotor-gene 6000

Выделение ДНК возбудителя проводилось в лабораторных условиях в 3 этапа:

1. Тщательное перемешивание содержимого пробирки «ДНК-ЭКСПРЕСС»;
2. Прогревание в твердотельном термостате при температуре 98°C , 20 минут;
3. Отделение супернатанта, содержащего ДНК методом центрифугирования (8000-14000 об/мин в течение 20-30 секунд).

Выделенное ДНК помещалось на рабочую смесь, где и начинался процесс увеличения числа копий нуклеиновых кислот (ДНК/РНК), что позволяло обнаружить специфический участок генома возбудителя. Данный процесс регистрируется на мониторе компьютера в виде кривых (Рисунок 23).

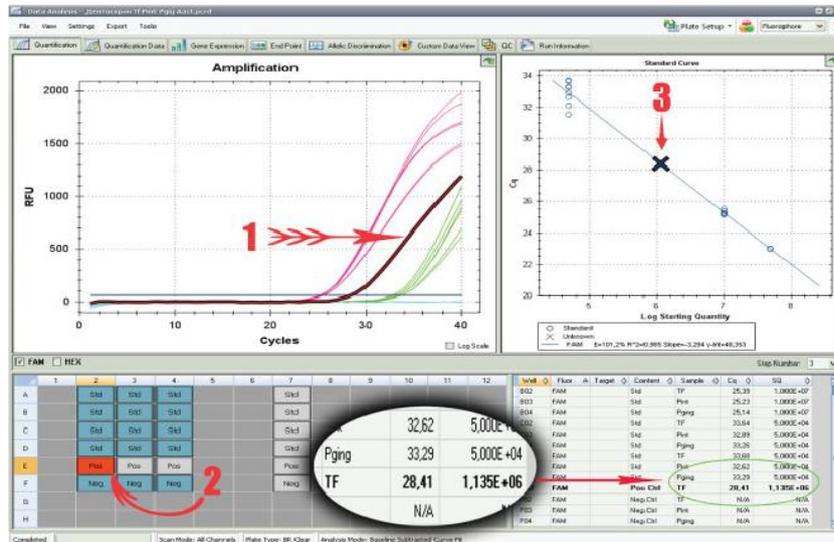


Рисунок 23 – Регистрация пороговых значений показателей ПЦР реакции

Хемилюминесцентный метод. Данный метод используется для определения нарушения липидного обмена в ротовой жидкости пациента до, во время и после проведенных схем лечения, с целью оценки их эффективности. Приготовление реактивов:

1. Раствор сульфата железа (0,05 мМ) (непосредственно готовится перед работой) - 0,14 г Fe₂SO₄ растворить в 50 мл дистиллированной воды (0,4 мл);
2. 2% раствор перекиси водорода - растворение 2 мл стандартного пергидроля в 28 мл дистиллированной воды, срок хранения 5 дней (0,2 мл вносится непосредственно в самый конце);
3. Фосфатный буфер из КН₂РО₄ - 1,36 г и КСl - 3,9 г на 0,5 литра дистиллированной воды. До необходимого рН=7,5 доводят с помощью добавления концентрированного раствора КОН (0,4 мл);
4. Биологическая жидкость – ротовая жидкость (0,1 мл).

После приготовления реagens, они вносятся в измерительную кювету для непосредственного проведения измерения в хемилюминометре БХЛ-07, которое проводят 3 раза с вычислением среднестатистического значения (Рисунок 24). Данный прибор позволяет определять и регистрировать даже сверхслабое свечение (0,3-0,7 мкМ) пробы, воспринимающееся фотоэлектронным умножителем, импульсы с которого уже проходят на усилитель-формирователь и на вход процессора, который проводит непосредственно обработку данных с использованием специальной компьютерной программы.



Рисунок 24 – Хемилюминометр БХЛ-07

Механизм действия основан на каталитическом разложении перекиси двухвалентным железом (реакция Фентона) после смешивания всех компонентов системы, что сопровождается образованием свободных радикалов, вступающих в процесс инициирования свободно-радикального окисления в исследуемой биологической жидкости. В конце реакция сопровождается образованием неустойчивой формы тетроксидов, распад которого и ведет к выделению света, регистрирующегося в виде кривой в течение 30 секунд (Рисунок 25).

Свободные радикалы – кислородосодержащие молекулы с недостающим электроном на внешнем уровне, что обуславливает их активное взаимодействие со здоровыми клетками организма человека для восстановления своей электронной структуры. После забора у здоровой клетки электрона, ее структура становится неполноценной, и она превращается в свободный радикал.

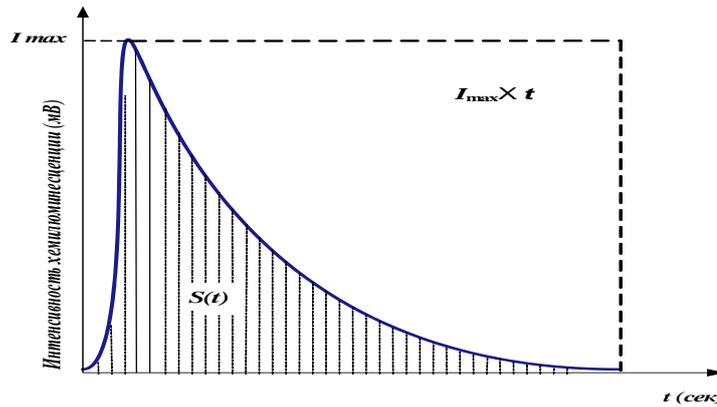


Рисунок 25 - Кинетическая кривая развития сигнала индуцированной хемилюминесценции

I_{max} – максимальная интенсивность (способность биологической жидкости к свободно-радикальному окислению);

S – светосумма (данный показатель дает возможность оценить систему про- и антиоксидантного действия в организме);

Антиоксидантное действие напрямую зависит от значений $tg2$ (чем выше данное значение, тем выше антиоксидантная активность); a и Z (чем выше данные параметры, тем ниже антиоксидантная активность).

Антиоксиданты – вещества, способные подавлять активность свободных радикалов.

Прооксиданты – вещества, активирующие и поддерживающие образование свободных радикалов.

Микробиологическое исследование материала с патологически измененной поверхности СОР. У пациентов биологический материал собирался натоцак с патологически измененной поверхности СОР двоекратно, до и после проводимого лечения. Сбор проводился с использованием стерильной палочки - тампона и закрывался в вакуумной пробирке (Рисунок 26). Срок хранения 24 часа при комнатной температуре.



а



б

Рисунок 26 – Микробиологическое исследование: а) стерильная палочка-тампон; б) взятие биоматериала в области элементов поражения

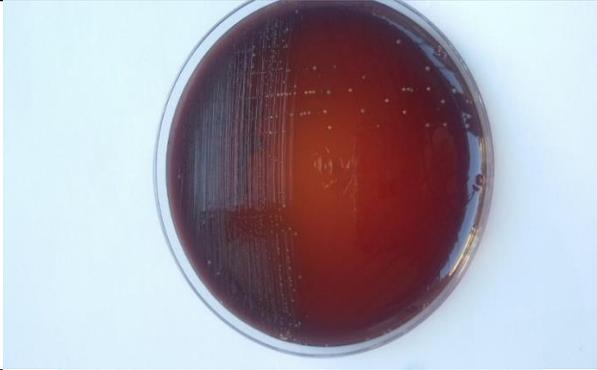
Далее проводился посев на питательные среды с выделением определенных штаммов микроорганизмов (Таблица 5).

Данный перечень сред для посева регламентирован приказом Министерства Здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 года, № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Таблица 5 – Питательные среды для высевания микроорганизмов

Микроорганизмы	Питательная среда
Агар Эндо с определением роста колоний <i>Enterococcus</i> и грибов рода <i>Candida</i>	

Продолжение таблицы 5

Микроорганизмы	Питательная среда
Среда Сабуро с определением роста колоний грибов рода <i>Candida</i>	
Candida хром агар с определением роста колоний грибов рода <i>Candida</i> различных по цвету	
Кровяной агар с определением роста колоний <i>Enterococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus</i>	
MRS среда для определения <i>Lactobacillaceae</i>	

Определение чувствительности СОР. У каждого пациента была определена тактильная, болевая и температурная чувствительность, результаты которых фиксировались до, во время и после всего курса проведенного лечения. Нами были исследованы следующие области: слизистая оболочка верхней и нижней губы,

переходные складки, слизистая дна полости рта, область твердого и мягкого неба и боковых поверхностей языка. Следует отметить, что определение всех показателей было проведено при закрытых глазах пациента.

Тактильную чувствительность определяли путем прикосновения к СОР кусочка ваты, болевую – при помощи иглы, температурную – с использованием стеклянной пробирки с температурой воды $+38^{\circ}\text{C}$ (чувствительность на тепло) и с температурой воды $+18^{\circ}\text{C}$ (чувствительность на холод) (Рисунок 27).

Измерение и дальнейшая оценка проводилась по шкале, рекомендованной Е. З. Неймарком: «-» чувствительность не нарушена; «±» сомнительное нарушение чувствительности; «+» слабое нарушение чувствительности; «++» умеренное нарушение чувствительности; «+++» полное отсутствие чувствительности.

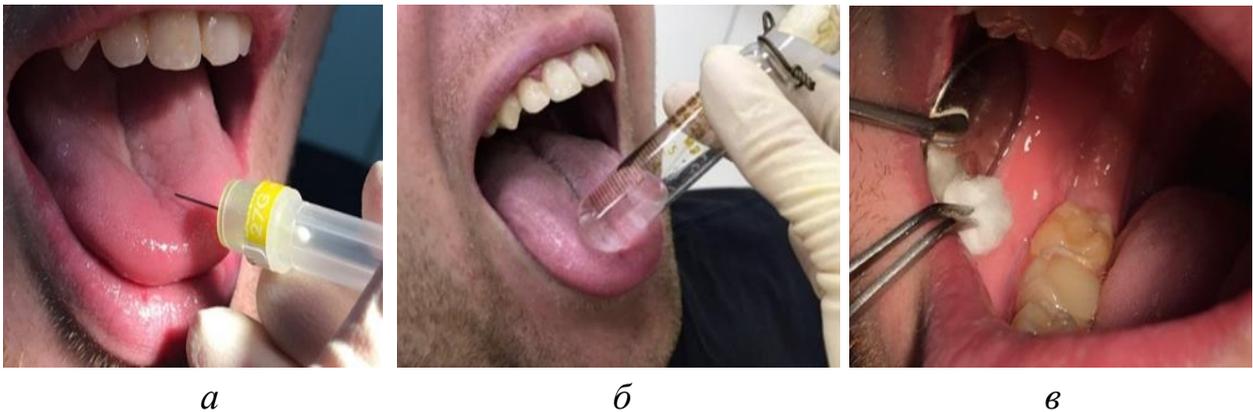


Рисунок 27 – Определение чувствительности СОР: а) болевая чувствительность; б) температурная чувствительность; в) тактильная чувствительность

Определение площади поражения. Одним из наиболее объективных планиметрических способов определения площади поражения и скорости эпителизации является тест Л. Н. Поповой. Обработанную антисептическим раствором полиэтиленовую пленку накладывают на измеряемый элемент с дальнейшим очерчиванием контуров как самого дефекта (эрозии, язвы, гиперкератоза), так и очага перифокального воспаления, при его наличии. Затем, полученные изображения переносят на миллиметровую бумагу, где и осуществляют непосредственно подсчет площади поражений в квадратных миллиметрах, внутри очерченных границ (Рисунок 28).

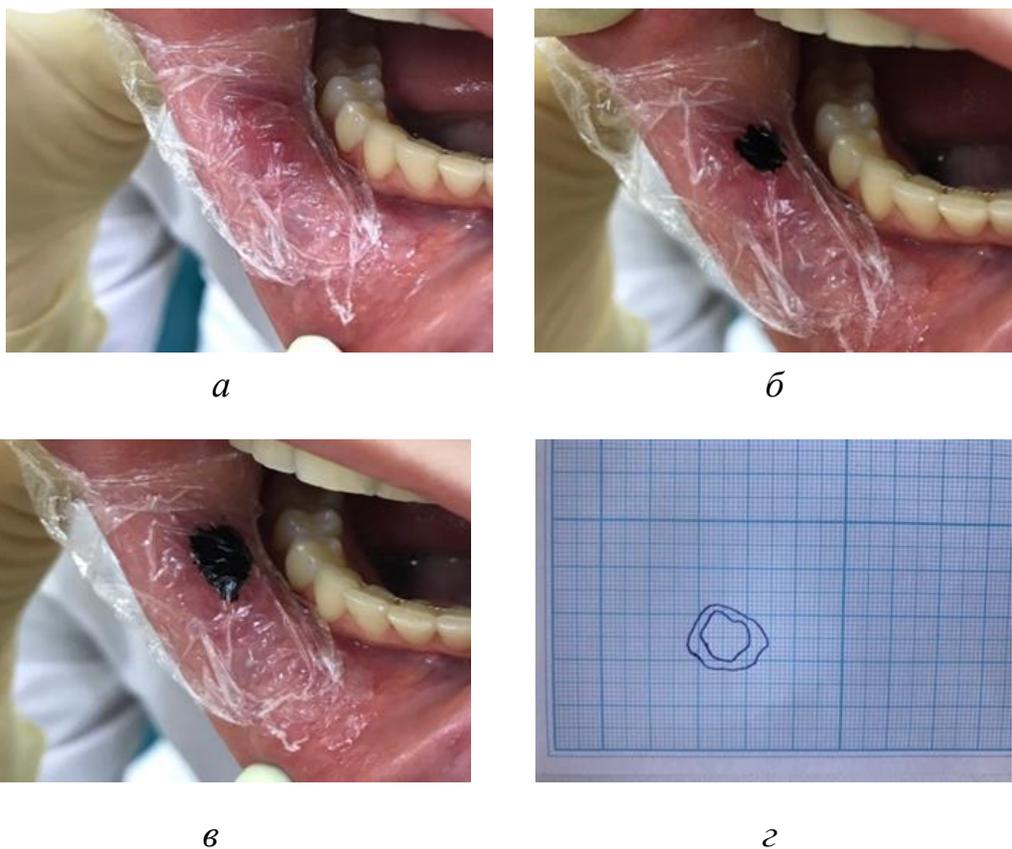


Рисунок 28 – Определение площади поражения по методу Л. Н. Поповой:
 а) наложение пленки на очаг поражения; б) очерчивание очага поражения;
 в) очерчивание границ перифокального воспаления; г) перенос данных на
 миллиметровую бумагу

Скорость эпителизации рассчитывали по формуле 5, предложенной так же Л. Н. Поповой:

$$S = (S - S_n) \times 100 \setminus S \times t, \quad (5)$$

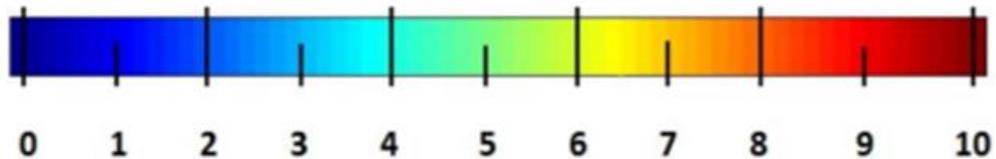
где S – площадь поражения (очага перифокального воспаления) в день первичного измерения;

S_n - площадь поражения (очага перифокального воспаления) в день повторного измерения;

t – число дней между измерениями.

2.2.6 Оценка болевого синдрома, качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов

Оценка болевого синдрома на всех этапах лечения проводилась с использованием модифицированной цвето-цифровой шкалы боли (рационализаторское предложение № 2706 от 06.10.2016 г.) (Рисунок 29).



0 (темно-фиолетовый) – отсутствие боли (0)

0-3 (фиолетово-синий) – легкая боль (1)

3-7 (зелено-желтый) – умеренная боль (2)

7-10 (оранжево-красный) – сильная боль (3)

10 (красно-бордовый) – нестерпимая боль (4)

Рисунок 29 - Цвето-цифровая шкала определения степени болевого синдрома

Психоэмоциональный статус пациентов, а также уровень его влияния на состояние жизни при заболеваниях СОР, был продиагностирован и оценен по 2 основным опросникам:

1) Специализированный опросник «Профиль стоматологического здоровья ОНП-14-RU» (Приложение Д), включающий в себя вопросы по 3 основным параграфам: существуют ли изменения образа повседневной жизни (6 вопросов); выявляются ли трудности при приеме пищи (4 вопроса); определяется ли дискомфорт во время общения (4 вопроса).

Пациентам были предоставлены следующие варианты ответов: «никогда», «почти никогда», «редко», «обычно, да», «очень часто» с оценкой результатов по 5-бальной шкале. Данная анкета была рекомендована пациентам до, во время и после проводимого лечения, для полноты исследования и сравнения применяемых схем.

2) Оценка психоэмоциональной нагрузки пациента проводилась с использованием специальной анкеты. Для определения уровня мотивации пациента к проводимому лечению, налаживанию контакта между пациентом и врачом. Результаты интерпретировались при помощи теста Люшера (Приложение Е).

2.2.7 Фотопротоколирование и архивирование полученных изображений

Клиническое обследование любого пациента обязательно должно сопровождаться фотопротоколированием, с занесением полученных фотографий в базу данных пациента. Метод цифрового фотодокументирования позволяет сопоставить полученные данные в разные временные промежутки, при разных схемах лечения (мониторинг).

Для ведения фотопротокола, использовался фотоаппарат Nikon D3100, объектив Nikon AF-S Micro Nikkor 105 mm f/ 2.8 G IFED VR. При проведении фотосъемки очагов поражения в свете флуоресценции, использовался дополнительный желтый светофильтр для фиксации изменений спектра свечения СОР, на расстоянии не ближе 10 сантиметров, для избежания искажений (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Желтый светофильтр для регистрации свечения при аутофлуоресцентной стоматоскопии

2.2.8 Статистическая обработка полученных данных

Полученные результаты проведенных клинических и лабораторных исследований подвергались статистической обработке с помощью статистического пакета программ Microsoft Office® 365 (Microsoft Corporation, Seattle, USA), Microsoft Excel и статистического пакета STADIA V8.

Анализировались распределения исследуемых признаков на близость к нормальному распределению (распределению Гаусса).

Анализ показал, что распределения большинства выборок отличны от нормального, поэтому сравнение выполнялось с помощью непараметрических методов статистики (сравнивались медианы): для непарных выборок – критерий Вилкоксона и Ван дер Вардена, для парных – парный критерий Вилкоксона и критерий знаков. Когда распределения выборок были практически нормальными, сравнение выполнялось с помощью критерия Стьюдента (сравнивались средние значения).

В графе «Различие» указывается результат сравнения: есть различие или нет, а также уровень значимости, при котором проверялась Но-гипотеза (нет различия в сравниваемых выборках). В случаях, когда обнаружено статистически значимое различие, оно характеризуется уровнем значимости $p < 0,05$.

Частотные таблицы сопряженности признаков, обрабатываемые с помощью критерия Пирсона (критерия χ^2). Числовые значения в клетках таблицы означают частоты, с которыми наблюдается определенный эффект (есть или нет превышение показателя). Метод Пирсона вычисляет статистику критерия χ^2 и ее вероятность p , которая говорит о том, насколько справедливо предположение, что Но-гипотеза имеет место.

Если расчетная вероятность статистики критерия χ^2 $p < 0,05$ (или 0,01 или 0,001), Но-гипотеза отвергается и принимается гипотеза альтернативная H_1 : есть различие между значениями показателя до и после лечения.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ результатов социологического исследования

Для реализации поставленной задачи, всего было опрошено 200 врачей и 500 пациентов, обратившихся в ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и на кафедру стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с использованием специально созданных, для этих целей, анкет (Приложение А, Б).

Социологическое исследование 500 пациентов, проживающих в 19 регионах Нижегородской области, позволяет судить об уровне стоматологической помощи в разных регионах проживания, что повышает объективность анализа полученных данных (Рисунок 31).

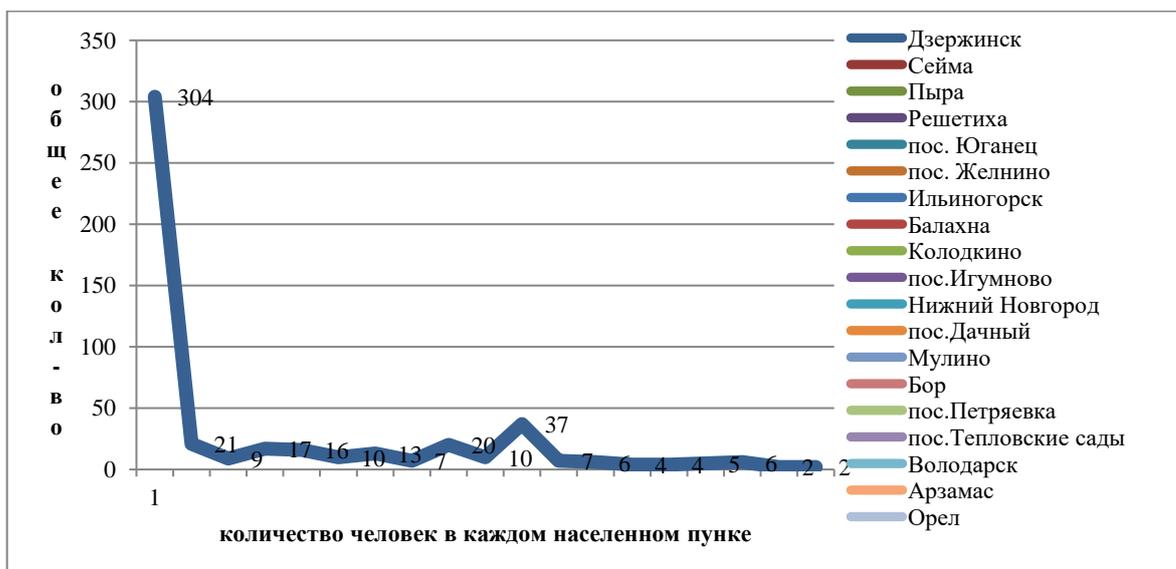


Рисунок 31 – Распределение пациентов по месту жительства

При анализе ответов на вопрос о санации полости рта 72,8% (364 пациента) указали на наличие нелеченых зубов, корней в полости рта.

Всего 95 человек (1%) указали на прохождение профилактических осмотров у врача-стоматолога 1 раз в год, 39 пациентов (7,8%) 1 раз в 6 месяцев и 366 (73,2%) обращаются к врачу по необходимости (при появлении болевого синдрома), в 100% случаях наблюдались отрицательные ответы на вопрос о прохождении профилактических осмотров на онкопатологию.

При статистической обработке ответов, касающихся наличия общесоматической патологии в анамнезе, напрямую влияющую на появление патологических процессов СОР, а также на процесс их развития и инволюции, были получены следующие результаты (Рисунок 32).

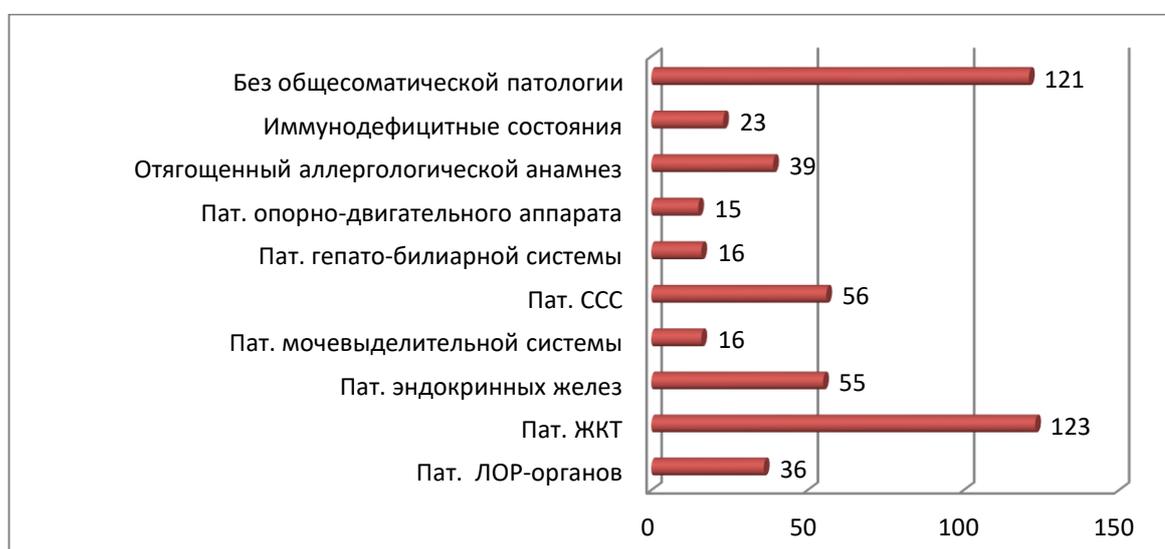


Рисунок 32 – Распространенность общесоматической патологии среди пациентов

Из полученных данных видно, что лидирующие позиции по распространенности занимает патология ЖКТ и ССС (123 пациента – 24,6% и 56 человек – 11,2%) (Рисунок 33).

Вопросы онконастороженности для 432 человек (86,4%) являются малоизвестными. Большинство пациентов указали на отсутствие злокачественных новообразований как у него самого, так и у ближайших родственников, хотя у 11 человек (2,2%) в анамнезе наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников (родители, бабушки и дедушки, сестры и братья).

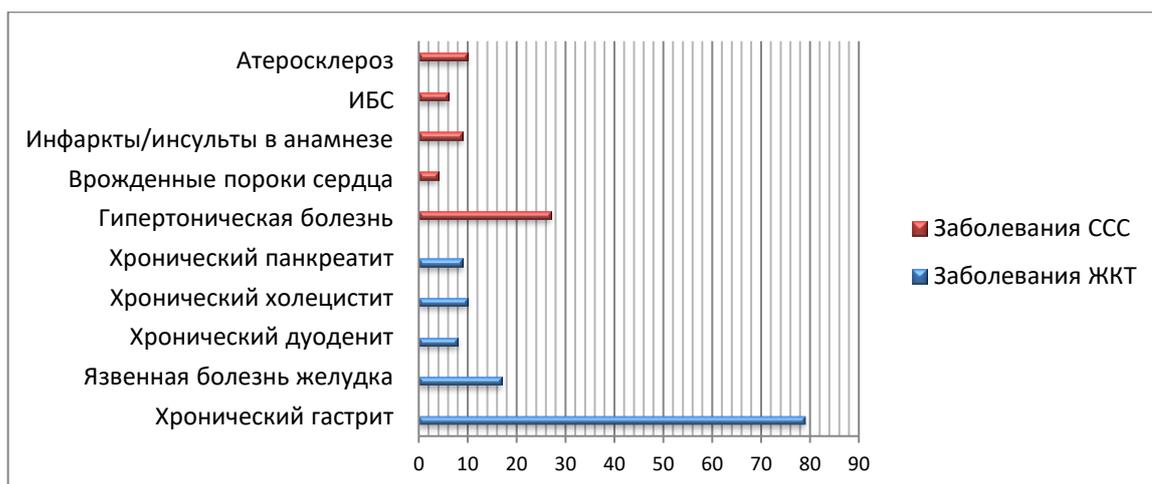


Рисунок 33 – Градация патологических изменений ЖКТ и ССС

При анализе ответов на вопросы, касающиеся наличия заболеваний СОР, положительные ответы были выявлены у 89 пациентов (17,8%), проявляющиеся с наличием характерных жалоб (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Основные жалобы пациентов при обращении

Следует отметить, что трудовой анамнез пациента является важной составляющей при опросе, в связи с тем, что позволяет выявить факторы риска изучаемой патологии (когда начал работать, условия труда, наличие профессиональных вредностей: физические факторы, химические, биологические, оценка тяжести и напряженности трудового процесса) – 76 пациентов (15,2%) указали на их наличие, в связи с работой на заводах: у 23 человек (30,3%) работа,

связанная с вредной промышленностью, 53 человека (69,7%) регистрируют высокую напряженность и тяжесть труда (Рисунок 35). У 85,2% (426 человек) регистрировались наличие вредных привычек (курение).



Рисунок 35 – Классификация вредных производственных факторов

В интервьюировании принимали участие не только врачи 4 стоматологических специальностей, но и со средним специальным медицинским образованием (зубные врачи), работающие в поликлиниках разной формы собственности, со стажем работы, от 7 месяцев до 29 лет (Рисунок 36).

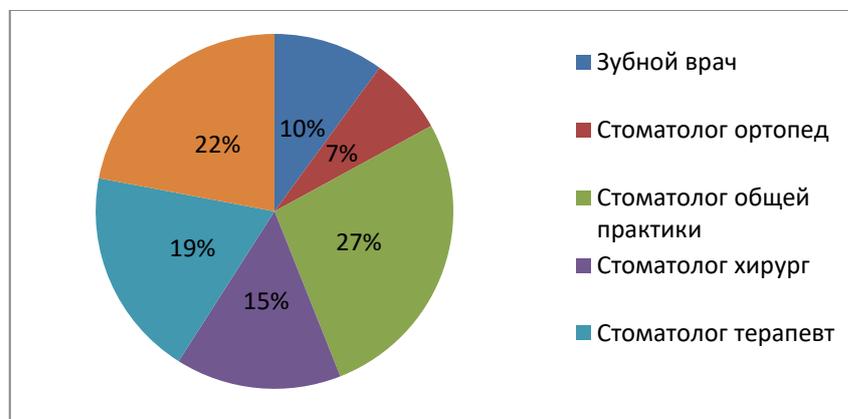


Рисунок 36 – Распределение специалистов стоматологического профиля в зависимости от специальности

Среди всех опрошиваемых, 107 человек (53,5%) работают в поликлиниках как государственной, так и хозрасчетной формы собственности, 43 человека (21,5%) в частных стоматологических клиниках и 50 специалистов (25%) только в государственных структурах (Рисунок 37).

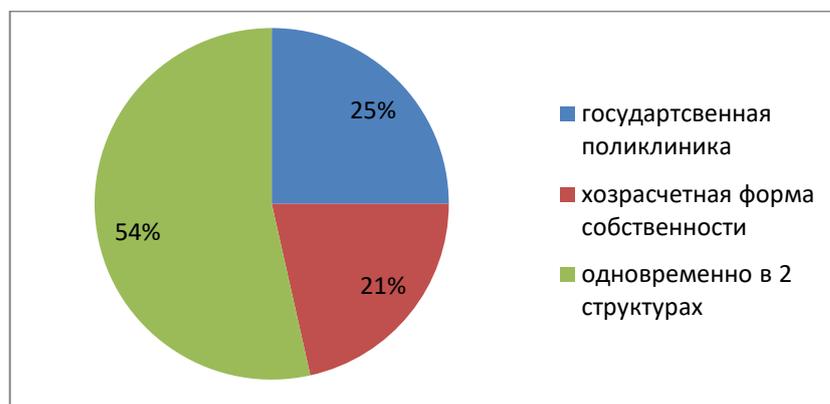


Рисунок 37 – Разделение специалистов в зависимости от формы собственности поликлиники

Уровень компетенции в вопросах онконастороженности они объективизируют во время проведения визуального осмотра полости рта при первичном обращении пациента, за консультативной помощью, с последующей регистрацией патологических изменений СОР в амбулаторной карте стоматологического больного форма 043-у.

Среди всех опрошиваемых, всего лишь 37 человек (18,5%) занимаются лечением и диспансеризацией пациентов с заболеваниями СОР самостоятельно, среди которых, предраковые заболевания занимают лидирующие позиции (59%), из которых всего 12 стоматологов (6%) владеют технологиями онкоскрининга СОР: 7 врачей применяют метод флуоресцентной стоматоскопии с использованием аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва), 5 врачей - аппарат VELscope («LED Dental, Inc.», Уайт-Рок, Канада), которые позволяют обнаружить патологический процесс еще на доклиническом этапе развития в режиме реального времени.

163 стоматолога (81,5%) не осуществляют прием данной категории пациентов, а направляют их на консультацию к сотрудникам Высшей школы –

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, уровень компетенции которых в данной проблеме значительно выше.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что онконастороженность, методы и способы ее реализации не являются основополагающими принципами в работе большинства врачей стоматологов.

Из всех врачей, в 97% случаях, никто не занимается активной санитарно-просветительской работой в плане онконастороженности и только 3% проводят ее, в виде личных бесед с пациентом на стоматологические темы: гигиена полости рта, методы и способы ее достижения.

В 100% случаях, при подозрении на онкопатологию, врачи-стоматологи направляют пациента к терапевту, заполняя специальное консультативное направление ф.028/у для сдачи анализов и последующее наблюдение у врача-онколога с целью проведения биопсии для постановки точного диагноза.

Таким образом, в результате социологического исследования, установлен низкий уровень онконастороженности пациентов. Стоит отметить тот факт, что очень низкий процент врачей стоматологов мотивированно занимаются выявлением предраковых заболеваний ротовой полости с использованием специально предназначенных для этих целей приборов, позволяющих обнаружить изменения на доклиническом уровне.

Следовательно, важную роль в решении данных вопросов отводится не только санитарно-просветительской работе среди пациентов и врачей, но и обучению врачей диагностическим мероприятиям по раннему выявлению патологических изменений СОР и их своевременному лечению.

3.2 Ретроспективный анализ медицинской документации

На основании данных сводных ведомостей ф. 039-2/у-88 «Учета работы врача-стоматолога стоматологической поликлиники, отделения, кабинета» кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ГАУЗ НО «Стоматологической поликлиники г. Дзержинска» в рамках ретроспективного

анализа за 2015-2017 года, были получены следующие результаты (Таблица 6, 7) (Рисунок 38, 39).

Таблица 6 - Учет работы врачей стоматологов ГАУЗ НО
«Стоматологической поликлиники г. Дзержинска»

	Всего принято больных	Принято первичных	Лечение кариеса зубов	Лечение ослож. кариеса	Лечение заб. пародонта	Лечение заболеваний СОР	Удаление зубов	Произведено операций	Кол-во санитарованных
2015	61715	26557	30918	10824	718	494	21788	968	6382
2016	59522	27339	22530	11958	914	711	23901	1008	6022
2017	67134	29614	25784	14646	885	943	27841	2861	4928

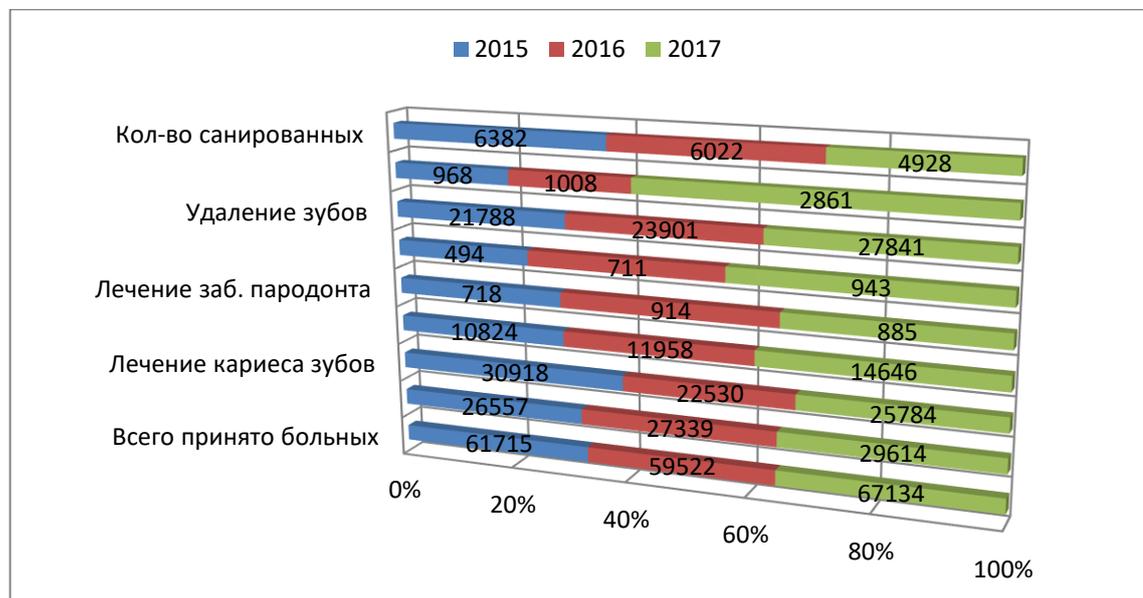


Рисунок 38 - Учет работы врачей стоматологов ГАУЗ НО «Стоматологической
поликлиники г. Дзержинска»

Таблица 7 - Учет работы врачей стоматологов кафедры стоматологии ФДПО

	Всего принято больных	Принято первичных больных	Лечение кариеса зубов	Лечение ослож. кариеса	Лечение заб. пародонта	Лечение заболеваний СОР	Удаление зубов	Произведено операций	Кол-во санированных
2015	3294	511	2012	419	101	465	109	19	341
2016	2983	495	1881	396	96	593	98	21	211
2017	3669	542	1995	403	102	611	117	29	398

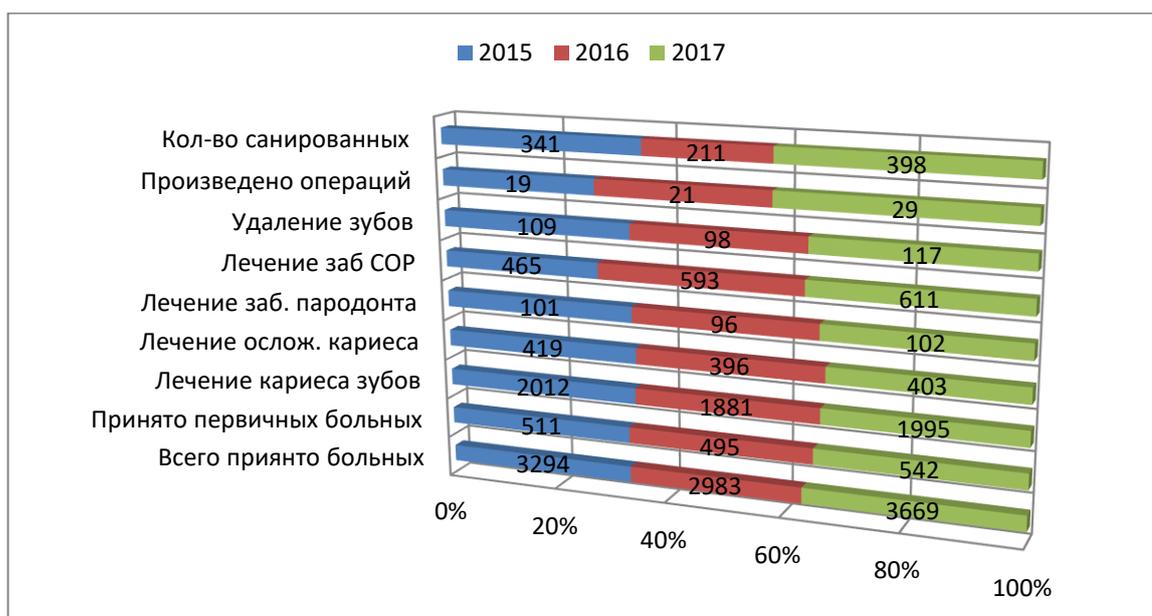


Рисунок 39 - Учет работы врачей-стоматологов кафедры стоматологии ФДПО

Приведенные данные свидетельствуют о наличии неуклонного роста обращений пациентов с заболеваниями СОР. Структура заболеваний определяется следующая (Таблица 8, 9) (Рисунок 40, 41).

Таблица 8 – Структура заболеваний СОР пациентов, обратившихся в ГАУЗ НО
«Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска»

	Всего принято больных	ХРАС	КПЛ (без поврежд. СОР)	КПЛ (эрозивно-язв)	Кандидоз	Герпес	Лейкоплакия	Травма СОР	Хейлит	Глоссит	Рак
2015	494	32	87	113	2	16	110	64	45	22	3
2016	711	31	131	178	23	32	144	86	38	41	7
2017	943	48	169	236	30	47	211	121	36	40	5

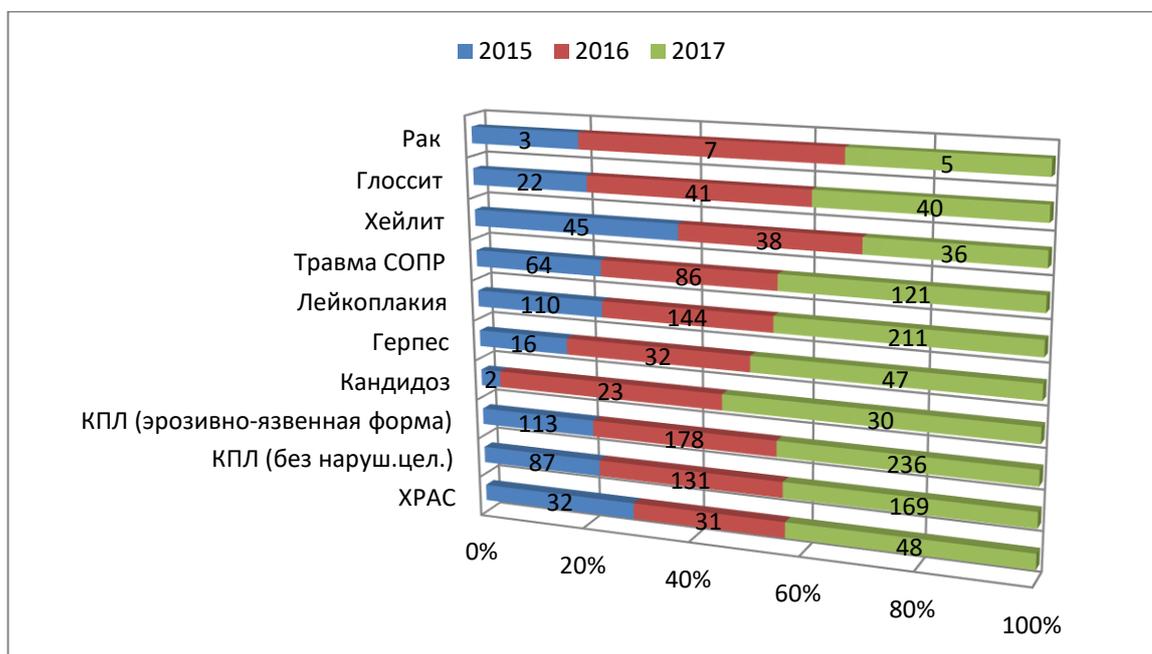


Рисунок 40 - Структура заболеваний СОР пациентов, обратившихся в ГАУЗ НО
«Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска»

Таблица 9 – Структура заболеваний СОР пациентов, обратившихся на кафедру стоматологии ФДПО

	Всего принято больных	ХРАС	КПЛ (без поврежд. СОР)	КПЛ (эрозив-язв)	Кандидоз	Герпес	Лейкоплакия	Травма СОР	Хейлит	Глоссит	Рак
2015	465	31	88	122	24	19	101	32	22	23	3
2016	593	29	121	164	22	17	143	51	23	19	4
2017	611	27	136	183	17	13	169	33	19	11	3

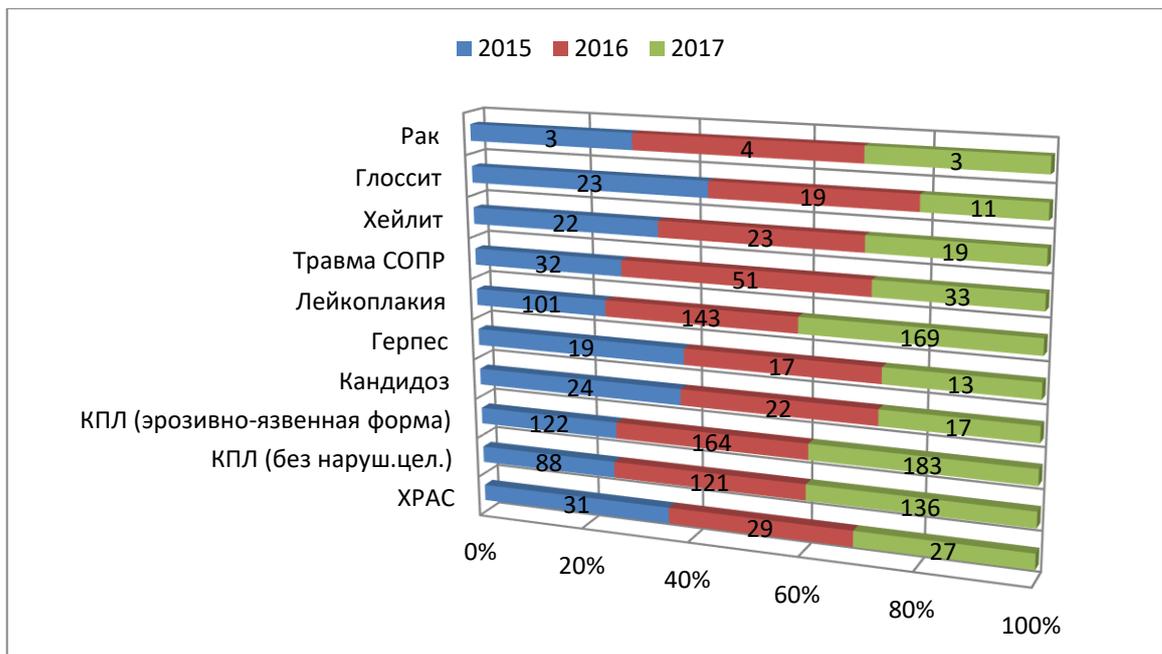


Рисунок 41 – Структура заболеваний СОР пациентов, обратившихся на кафедру стоматологии ФДПО

Максимальная частота встречаемости приходится на пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ – 527 и 469 пациента (24,15% и 28,1%), затем формы КПЛ без нарушения целостности СОР – 398 и 345 человека (18,5% и 20,67%) и

лейкоплакия у 465 и 413 человек (21,6% и 24,74%). Все группы заболеваний, занимающие лидирующие позиции, относятся к группе предраковых, имеющих высокий процент малигнизации.

Изменения травматического характера наблюдались у 271 и 116 пациентов (12,6% и 6,95%) и в основном локализовались в области дистопированных и полуретинированных зубов мудрости. Данная группа пациентов была направлена на консультацию к стоматологу-хирургу для ликвидации травмирующего фактора, перед проведением медикаментозных и комбинированных схем лечения.

Заболевания губ определялись у 119 и 64 пациентов (5,5% и 3,83%), что имело проявление в виде сухой формы хейлита - 96 человек (52,5%) и экссудативной – 87 человек (47,5%). Десквамативный глоссит регистрировался у 156 пациентов (4,08%).

Наименьшее количество пациентов было определено с герпетической инфекцией - 144 пациента (3,77%) и кандидозом полости рта, который устанавливали после проведенного количественного и качественного определения грибов рода *Candida* в лабораторных условиях - 118 пациентов (3,1%).

Пациентов с наличием ХРАС, в общей сложности, было выявлено 198 случаев, что составляло 5,18%.

Анализ полученных данных по структуре заболеваемости СОР указывает на преобладание у пациентов нозологических форм, относящихся к группе предраковых. Так же, исходя из годовой отчетности, видно, что идет увеличение обращений пациентов с патологией СОР среди других форм заболеваний ротовой полости, что можно связать с несколькими факторами: повышение уровня знаний врачей стоматологического профиля, позволяют более тщательно определять и дифференцировать патологические изменения; увеличение уровня настороженности пациентов, что увеличивает их процент обращений в стоматологическую поликлинику с целью профилактического осмотра.

3.3. Обследование пациентов с проведением кодирования и топографирования элементов поражения слизистой оболочки рта

Дизайн диссертационного исследования включал этапы визуального осмотра пациентов, обратившихся в стоматологическую поликлинику, а также, дополнительное обследование клиничко-аппаратурными методами.

При опросе первым делом проводилось уточнение жалоб пациента, которые послужили поводом для посещения медицинского учреждения, наиболее частыми из них явились: боль в области СОР (67,3%), чувство дискомфорта и шероховатости СОР (14,8%), жжение в области СОР и языка (7,4%), а 10,5% пациентов регистрируют сразу несколько состояний одновременно (Рисунок 42).



Рисунок 42 – Распределение жалоб пациентов при обращении

Уточнение анамнеза жизни является немаловажным этапом по причине того, что стоматологические заболевания являются болезнями целостного организма. В процессе проведения опроса, уточняли динамику развития самого заболевания (время возникновения первых симптомов, куда пациент обращался за помощью, какое лечение ему проводилось и какой достигнут результат).

Из всех обследованных пациентов, только 7% обращались за помощью к врачу-стоматологу, 93% - отмечают появление жалоб более 6 месяцев назад, но ни к какому специалисту данные пациенты не обращались. Делали акцент на наличие вредных привычек и их стаж (85,2% указали на курение в анамнезе, более 5 лет).

Так же регистрировались пациенты с отягощенным трудовым анамнезом с преобладанием профессиональных вредностей - 76 пациентов (15,2%) указали на их наличие в связи с работой на заводах: у 23 человек (30,3%) работа, связанная с вредной промышленностью, 53 человека (69,7%) регистрируют высокую напряженность и тяжесть труда (Рисунок 35).

У пациентов, с наличием заболеваний СОР, проведена временная оценка их возникновения с давностью, в среднем, $1,6 \pm 1,1$ месяца. В 100% случаях конфигурация лица была без изменений.

Пальпация лимфатических узлов выявила увеличение поднижнечелюстной и подбородочной группы у 13% пациентов (Рисунок 43).

Из 100 пациентов, всего 29% обращались за специализированной стоматологической помощью: из которых, в 20% случаев результат терапевтического лечения был не эффективным, а 71% занимался самолечением.

У групп пациентов с заболеваниями СОР регистрировалось в полости рта наличие съемных и несъемных ортопедических конструкций (59%), у пациентов со здоровой СОР (контрольная группа) – 26%, притом, что в 85% из всех, протезирование было проведено более 5 лет назад и конструкции были функционально неполноценными.

После внешнего осмотра осуществляется осмотр собственно полости рта (Рисунок 44), данные которого были зафиксированы в карте стоматологического больного форма 043/у и в специально созданной карте стоматологического больного на кафедре стоматологии ФДПО (Приложение В).

Оценка гигиенического состояния полости рта была определена как у пациентов со здоровой СОР (1 группа), так и при заболеваниях СОР (2 группа) (Таблица 10). Среди обследуемых, распространенность кариозного процесса приравнивается к 100%, что означает наличие у каждого пациента двух групп хотя бы одного признака проявления кариеса (кариозные зубы, удаленные или с наличием пломб). У 7% обследуемых регистрировалась полная вторичная адентия.

Общее состояние	<ul style="list-style-type: none"> • удовлетворительное \ средней тяжести \ тяжелое \ крайне тяжелое
Конфигурация лица и ЧЛЮ	<ul style="list-style-type: none"> • симметричность (отек, инфильтрат или новообразование) • пальпация тканей (мягкие\болезненность\цвет\способность собираться в складку)
Кожные покровы и видимые слизистые оболочки	<ul style="list-style-type: none"> • цвет (бледно-розовый, бледные, красные, желтушные, цианотичные, землистый) • наличие патологических изменений • отек (консистенция, плотность, распределение, выраженность) • тургор кожи (нормальный, пониженный) • влажность (нормальная, повышенная, сухость)
Лимфатические узлы	<ul style="list-style-type: none"> • локализация и количество (затылочные, околоушные, подчелюстные, подбородочные, шейные, щечные) • болезненность • форма • поверхность (гладкая, бугристая) • консистенция (твердая, мягкая, эластичная, однородная, неоднородная) • спаянность с кожей • состояние кожи над ними
Состояние ВНЧС	<ul style="list-style-type: none"> • цвет кожные покровов в области сустава • наличие щелчков • плавность и симметричность движения головок сустава
Состояние ККГ и углов рта	<ul style="list-style-type: none"> • цвет (бледно-розовый, красный, бледный, цианотичный, землистый) • степень влажности (нормальная, повышенная, сухость) • наличие патологических элементов (количество, локализация)

Рисунок 43 – Алгоритм проведения внешнего осмотра пациента



Рисунок 44 – Алгоритм проведения осмотра собственно полости рта

При анализе полученных результатов видно, что в 1 группе обследуемых регистрируется низкая интенсивность кариозного процесса ($KPY = 10,5 \pm 1,5$), с преимущественным преобладанием компонента «П» ($7,3 \pm 1$) ($p < 0,05$), во 2 группе – высокая интенсивность кариозного процесса ($14,5 \pm 2,3$), с преобладанием компонентов «К» и «У» ($4,3 \pm 0,55$ и $3,9 \pm 1,55$) ($p < 0,01$), различия статистически достоверны $p < 0,05$.

Оценка уровня гигиены полости рта с использованием индекса ИГР-У позволил определить у пациентов 1 группы (со здоровой СОР) хороший уровень

гигиены ($0,9\pm 0,3$), а у пациентов с заболеваниями СОР – плохое гигиеническое состояние ($3,6\pm 0,55$), по причине преобладания болевого синдрома.

Таблица 10 – Индексная оценка уровня гигиены полости рта

Индексы	1 группа	2 группа
ИГР-У ($p=0,0212$)	$0,9\pm 0,3$	$3,6\pm 0,55$
РМА ($p=0,0392$)	$11\pm 0,55$	$28\pm 0,5$
Индекс кровоточивости ($p=0,0412$)	$0,2\pm 0,15$	$1,3\pm 0,65$
СРITN ($p=0,0421$)	$1,3\pm 0,09$	$2,9\pm 0,12$
КПУ	$10,5\pm 1,5$	$14,5\pm 2,3$
- компонент «К» ($p=0,0021$)	$1,9\pm 0,2$	$4,3\pm 0,55$
- компонент «П» ($p=0,0354$)	$7,3\pm 1$	$6,3\pm 0,2$
- компонент «У» ($p=0,0034$)	$1,3\pm 0,3$	$3,9\pm 1,55$
Индекс К.Кojima	Распределение индекса 0 и 1 (34 и 16 пациентов)	Распределение индекса 1-4 (41,48,52,59 пациентов)

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p<0,05$

При анализе полученных результатов индексной оценки уровня воспалительной реакции по РМА, легкая и средняя степень воспаления была выявлена у 1 группы пациентов ($6,3\pm 0,2$ и $4,7\pm 0,35$), во 2 группе так же регистрировались случаи тяжелой степени тяжести ($8,3\pm 0,2$, $10,9\pm 0,1$ и $8,8\pm 0,2$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели воспалительной реакции пародонта (РМА)

Индексы	1 группа	2 группа
РМА (p=0,0392)	11±0,55	28±0,5
-легкая степень	6,3±0,2	8,3±0,2
-средняя степень	4,7±0,35	10,9±0,1
-тяжелая степень	0	8,8±0,2

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

В контрольной группе пациентов, в 22% регистрировалось наличие кровоточивости при зондировании в виде точечного кровоизлияния, у 78% кровоточивость отсутствовала. Во 2 группе наблюдалось воспаление среднего уровня тяжести: 22% - 3 степень кровоточивости, 72% - 2 степень, 6% - 1 степень.

Интерпретация результатов пародонтологического индекса СРITN показала, что пациентам контрольной группы в лечении пародонта не было необходимости (1,3±0,09), пациентам 2 группы (2,9±0,12) было необходимо проведение комплекса пародонтологического лечения (профессиональная гигиена полости рта, закрытый кюретаж, так как у 12% было выявлено наличие пародонтального кармана до 3 мм).

Кроме определения комплекса индексов, определяющих уровень индивидуальной гигиены, определяли степень покрытия языка налетом - Индекс К. Кojima (1985) (Таблица 12). Наличие толстого слоя налета на языке свидетельствует не столько о плохой гигиене, сколько о наличии общесоматической патологии со стороны ЖКТ, для верификации и лечения которой пациенты были направлены к гастроэнтерологу.

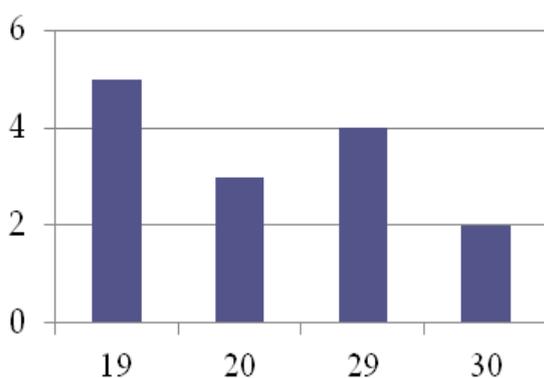
Таблица 12 – Степень покрытия языка налетом (Индекс К. Којима)

Индексная оценка	Рисунок	Кол-во пациентов
0-налета нет		34 пациентов
1-тонкий слой, покрывающий менее 1/3 языка		57 пациентов
2-тонкий слой, покрывающий менее 2/3 языка или толстый слой покрывает менее 1/3 языка		48 пациентов
3-более чем 2/3 языка тонкий слой или толстый слой покрывает менее 2/3 языка		52 пациентов
4-более чем 2/3 языка покрыто толстым слоем налета		59 пациентов

Каждому пациенту, который обратился с профилактической целью или для лечения, был проведен полный визуальный осмотр с заполнением карты стоматологического больного ф. 043/у и специально созданной для этих целей карты (Приложение В), включающей в себя преобразованную на кафедре стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России модифицированную схему – топограмму О. С. Гилевой (Roed-Petersen and Renstrup в модификации О. С. Гилевой с соавт., 2008) и схему-топограмму ККГ (Гажва С. И., Дятел А. В., 2015). Так как при проведении флуоресцентной стоматоскопии, часто выявлялась воспалительная реакция, в схему-топограмму О.С.Гилевой была добавлена графа «воспаление».

При детализации полученных данных, можно выявить наиболее частые места локализации различных нозологических форм заболеваний СОР, оценка показателей которых осуществлялась по основным сегментам топографического кода (ТК ВОЗ).

Наиболее частые места локализации патологических элементов при ХРАС наблюдались в области слизистой оболочки щек – 8 человек (57,14%), слизистой оболочке десны – 6 пациентов (42,86%) (Рисунок 45).



а



б

Рисунок 45 – Локализация ХРАС: а) ТК ВОЗ; б) СОР

Лейкоплакия наиболее часто выявлялась в области СО щек – 29 пациентов (41,43%), в области боковой поверхности языка – 17 пациентов (24,29%), СО в

области переходной складки верхней и нижней челюсти у 15 пациентов (21,43%) и в области СО альвеолярного отростка нижней челюсти – 9 пациентов (12,85%) (Рисунок 46).

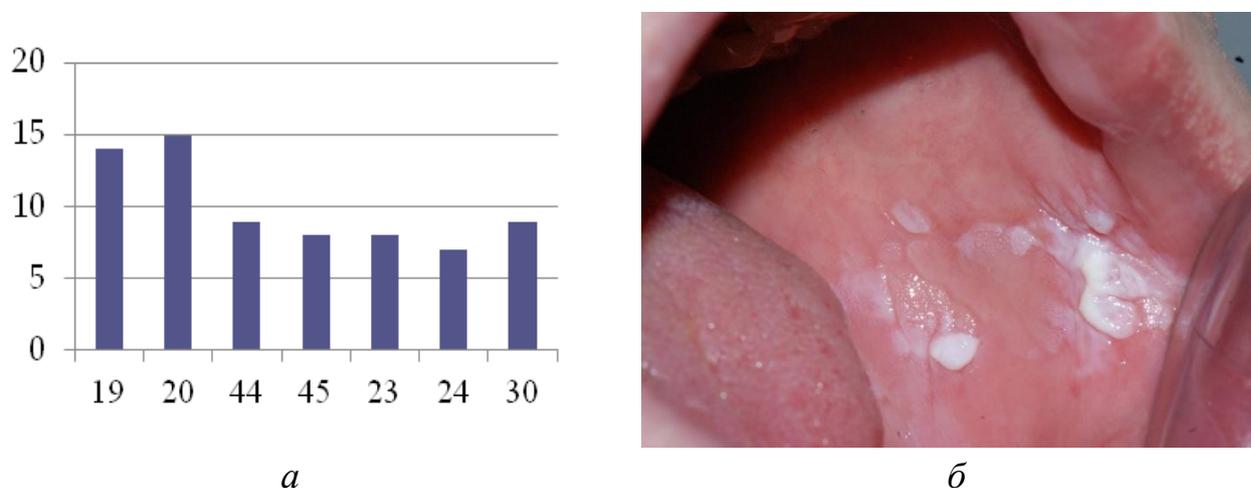


Рисунок 46 – Локализация лейкоплакии: а) ТК ВОЗ; б) СОР

Травматические повреждения чаще наблюдались на СО щек – 16 пациентов (72,7%) и языка – 6 пациентов (27,3%), что определяется наиболее частым травмированием данных областей острыми краями зубов, несостоятельными ортопедическими конструкциями (Рисунок 47).

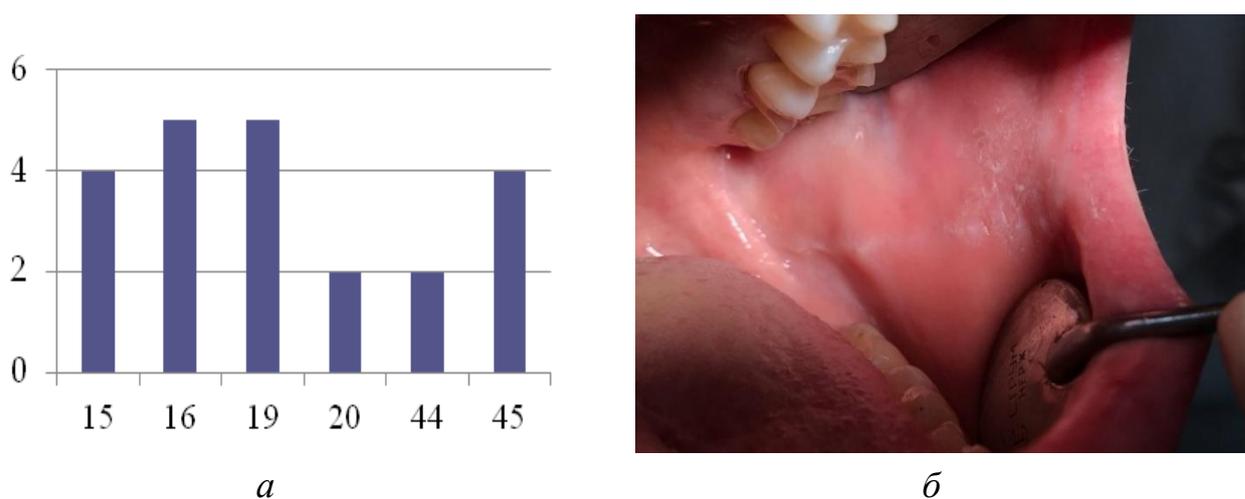
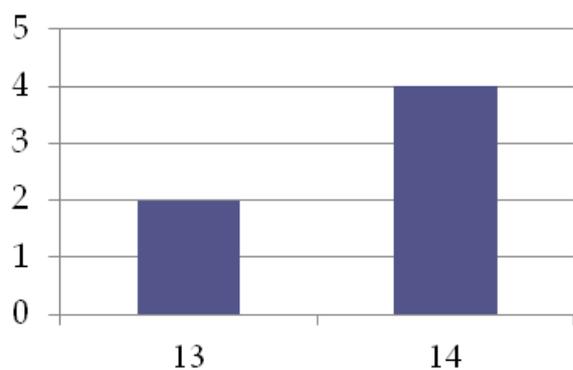


Рисунок 47 – Локализация травматических повреждений: а) ТК ВОЗ; б) СОР

При хейлите у 2 пациентов поражалась область верхней губы (33,3%) и у 4 - зона нижней губы (66,7%) (Рисунок 48). При регистрации поражений ККГ данные так же заносились в специальную схему-топограмму под авторством С. И. Гажвы, А. В. Дятел (2015). При этом была выявлено, что наиболее частым вторичным элементом поражения была – эрозия (37,5%), чешуйки (62,5%).

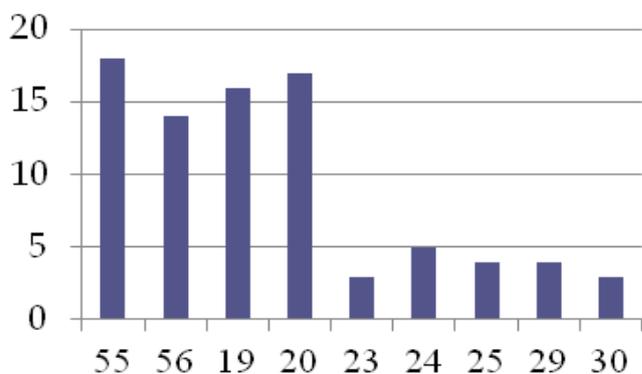


а

б

Рисунок 48 – Локализация хейлита: а) ТК ВОЗ; б) СОР

КПЛ СОР был определен у 83 пациентов, из которых у 31 человека элементы поражения локализовались в ретромолярной области (37,39%), у 33 пациентов патологические изменения визуализировались на СО щек (39,76%), у 12 (14,45%) в области переходной складки, СО альвеолярного отростка нижней челюсти у 7 пациентов (8,4%) (Рисунок 49).



а

б

Рисунок 49 – Локализация эрозивно-язвенной формы КПЛ: а) ТК ВОЗ; б) СОР

Так же за период 2017 года было выявлено 4 случая со злокачественными новообразованиями СОР (Рисунок 50). Данные пациенты были направлены на консультацию к онкологу для проведения биопсии, которая подтвердила предполагаемый диагноз.

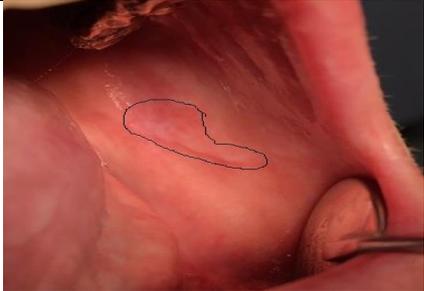


Рисунок 50 – Рак боковой поверхности языка справа

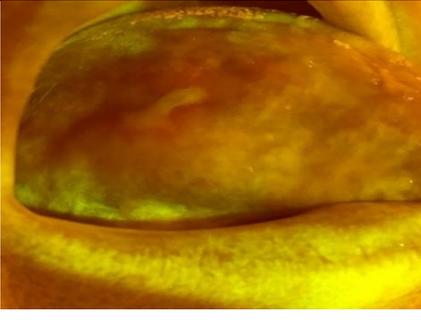
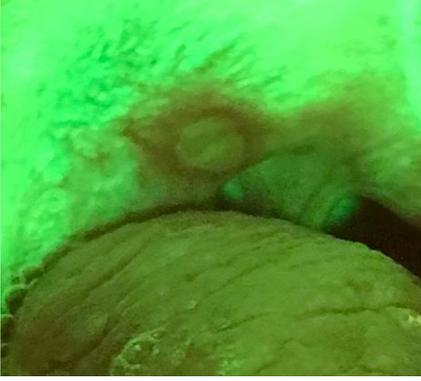
Обследование СОР и ККГ, кроме визуального осмотра, проводили с использованием дополнительного метода диагностики – аутофлуоресцентная стоматоскопия, реализованная в отечественном аппарате АФС.

Патологические процессы разной природы происхождения имеют различные оптические образы, так участки воспалительного характера представляются зонами приглушения свечения по причине повышенного кровоснабжения, что характеризуется положительным флуоресцентным эффектом. Наличие фибринозного налета, очагов пара- и гиперкератоза выступают в качестве осветляющего агента, с четкими границами. Эрозивно-язвенные поражения имеют нерезкую извилистую границу с неизменными тканями и проявляются в виде гашения очага флуоресценции. ЗНО имеют явное гашение флуоресценции (вид черно-бордового пятна) с неровными, размытыми границами (Таблица 13).

Таблица 13 - Определение диагностических возможностей АФС

Свечение	Искусственное освещение	Атофлуоресценция
Свечение здоровой СОР регистрируется в виде разных оттенков зеленого света		
Свечение видимо здоровой СОР с выявлением скрытых очагов воспаления, регистрирующихся в виде гашения флуоресценции		
Определение истинных границ поражения, не видимых при визуальном осмотре		
Красное свечение СОР языка указывает на сильную обсеменённость микроорганизмами		

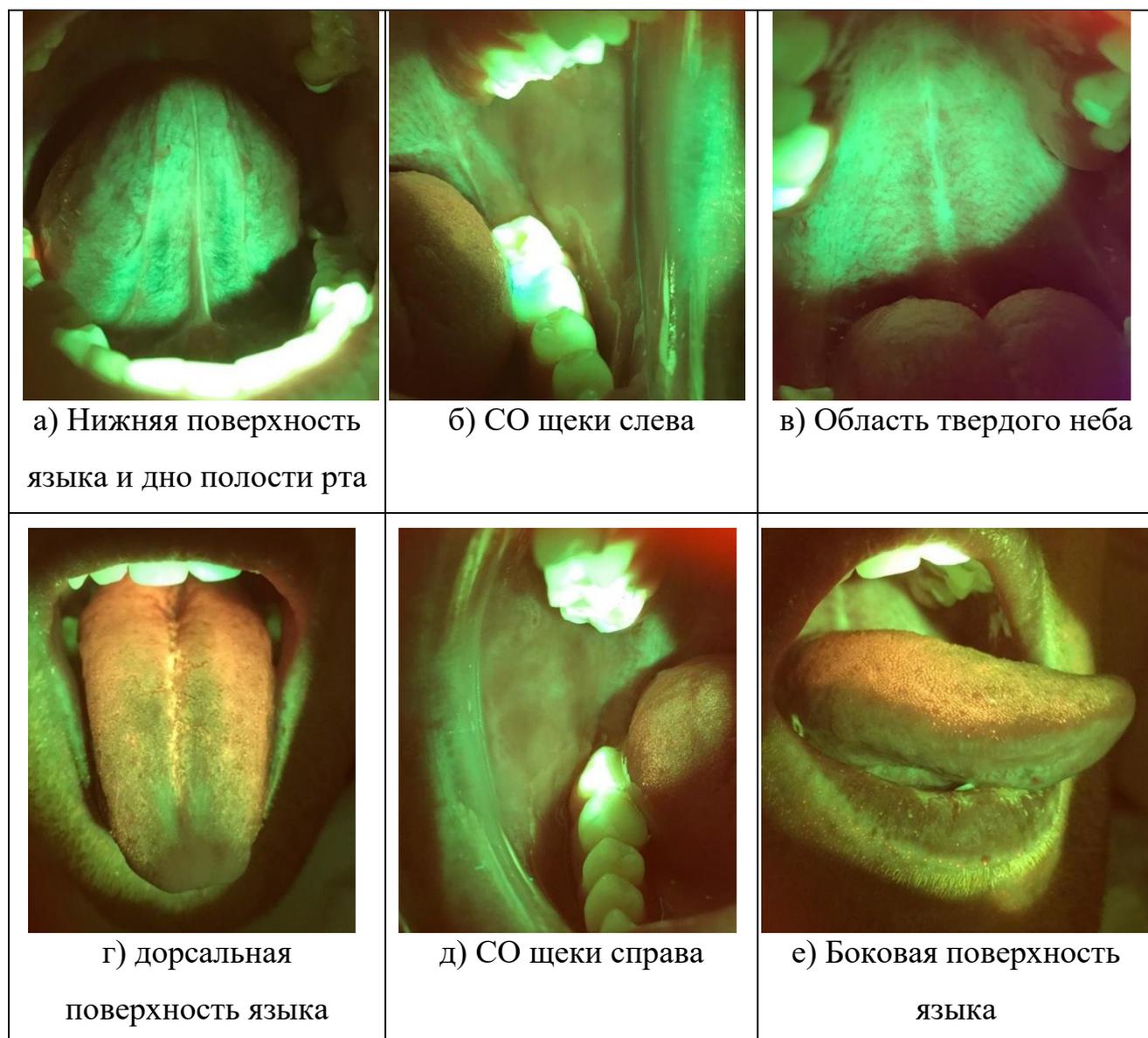
Продолжение таблицы 13

Свечение	Искусственное освещение	Атофлуоресценция
Рак СО дна полости рта регистрируется в виде очага гашения флуоресценции с черно-бордовым оттенком		
Очаги гиперкератоза определяются при свечении в виде белых очагов		
Эрозивно-язвенные поражения регистрируются в виде очага гашения флуоресценции		
Афтозные поражения регистрируется в виде очага гашения флуоресценции с очагом гиперкератоза в центре		

В связи с чем мы видим, что данный аппарат повышает диагностические возможности врача-стоматолога и позволяет выявить изменения на клеточном уровне, верифицировать истинные очаги поражения.

Свечение здоровой СОР, регистрируется в виде разных оттенков зеленого света (Таблица 14). При этом, стоит отметить, что красное свечение в области сосочков языка не говорит о наличии в данной области воспалительного процесса, а зачастую свидетельствует о высокой обсеменённости микроорганизмами.

Таблица 14 - Свечение здоровой СОР в разных отделах



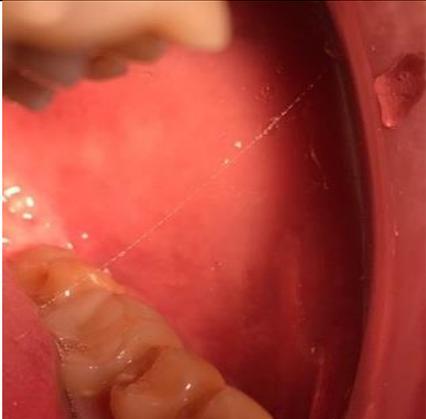
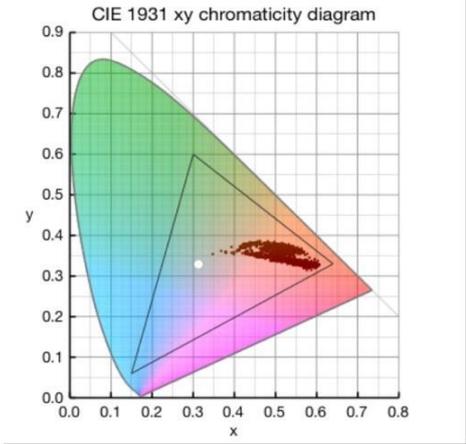
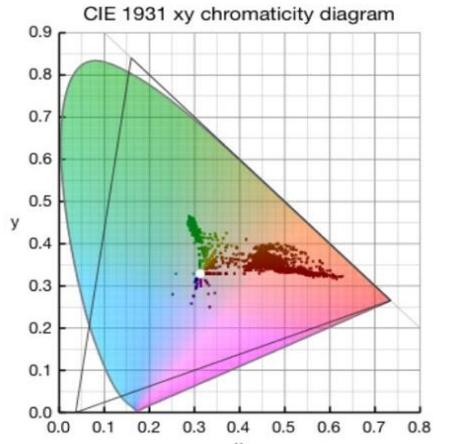
При анализе оптических образов видно, что разная топографо-анатомическая область СОР имеет свой оттенок зеленого свечения. Так, область губ имеет тенденцию к контурированию, что связано присутствием гемоглобина в сосудистом русле – мощного светопоглощающего вещества, пик флуоресценции которого - 420 нм, что совпадает с длиной волны используемого аппарата. Область

твердого неба характеризуется наличием белесоватого тяжа по центру, протоки слизистых желез в задней трети неба визуализируются в виде затемненных точек.

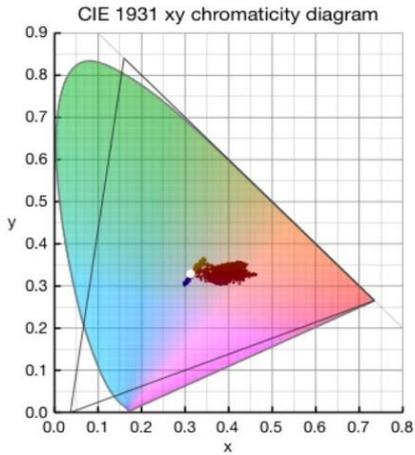
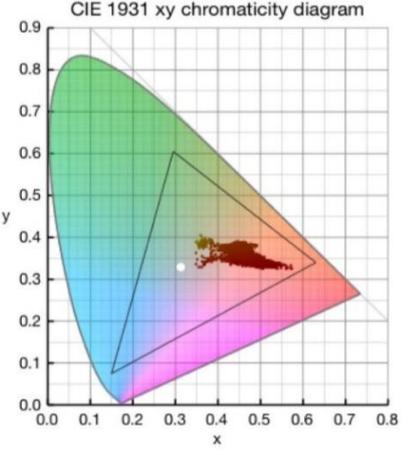
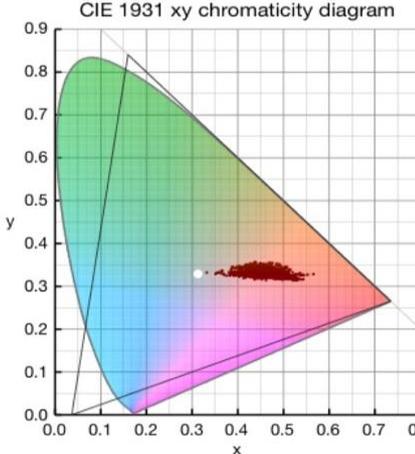
Свечение в области языка имеет так же отличительные особенности и зависит от степени ороговения сосочков. Чем оно выраженнее, тем более светлые оттенки зеленого преобладают. Грибовидные сосочки, не имеющие тенденции к ороговению, имеют вид темных точек.

С целью повышения диагностической возможности данного метода, каждый оптический образ был обработан с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter ver 2.46 с выделением цветового кода очага поражения (среднее значение, определенное в 12 областях измерения, по 5 фотографиям пациента) (Таблица 15).

Таблица 15 - Определение цветового кода в программе Color Spatioplotter 2.46

Искусственное освещение	Фотография в формате LAB	Цветовой код
 <p data-bbox="240 1451 512 1496">а) Здоровая СОР</p>		<p data-bbox="1294 1016 1401 1055">L = 63</p> <p data-bbox="1294 1077 1401 1115">a = 54</p> <p data-bbox="1294 1137 1401 1176">b = 39</p> <p data-bbox="1283 1272 1412 1310">x = 130,</p> <p data-bbox="1283 1332 1412 1370">y = 191</p>
 <p data-bbox="240 1962 608 2007">б) Рак дна полости рта</p>		<p data-bbox="1294 1525 1401 1563">L = 83</p> <p data-bbox="1294 1585 1401 1624">a = 135</p> <p data-bbox="1294 1646 1401 1684">b = 8</p> <p data-bbox="1283 1780 1412 1818">x = 101,</p> <p data-bbox="1283 1841 1412 1879">y = 393</p>

Продолжение таблицы 15

Искусственное освещение	Фотография в формате LAB	Цветовой код
 <p data-bbox="240 770 667 813">в) Участок гиперкератоза</p>		<p data-bbox="1289 322 1401 360">$L = 78$</p> <p data-bbox="1299 387 1391 425">$a = 21$</p> <p data-bbox="1299 450 1391 488">$b = -3$</p> <p data-bbox="1283 577 1407 616">$x = 194,$</p> <p data-bbox="1283 640 1407 678">$y = 268$</p>
 <p data-bbox="240 1285 671 1391">г) Эрозивно-язвенные поражения</p>		<p data-bbox="1289 837 1401 875">$L = 75$</p> <p data-bbox="1289 900 1401 938">$a = 101$</p> <p data-bbox="1299 963 1391 1001">$b = 11$</p> <p data-bbox="1289 1090 1407 1128">$x = 95,$</p> <p data-bbox="1289 1153 1407 1191">$y = 141$</p>
 <p data-bbox="240 1861 671 1899">д) Афтозные поражения</p>		<p data-bbox="1289 1420 1401 1458">$L = 71$</p> <p data-bbox="1299 1482 1391 1520">$a = 98$</p> <p data-bbox="1299 1545 1391 1583">$b = 10$</p> <p data-bbox="1283 1673 1407 1711">$x = 118,$</p> <p data-bbox="1283 1736 1407 1774">$y = 217$</p>

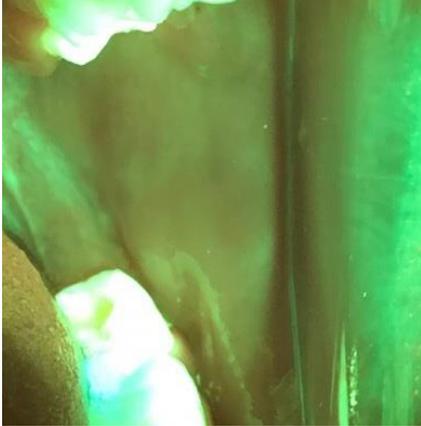
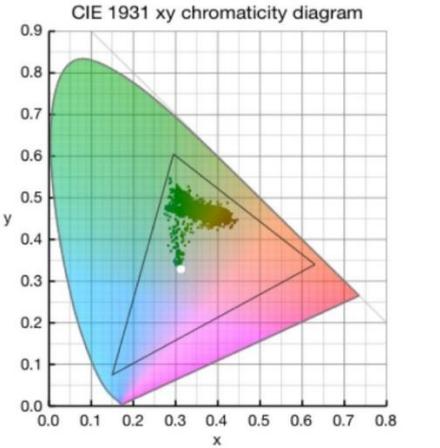
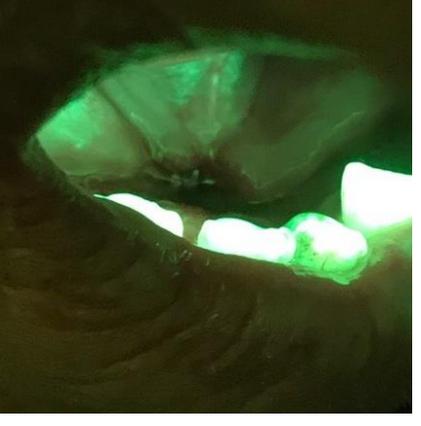
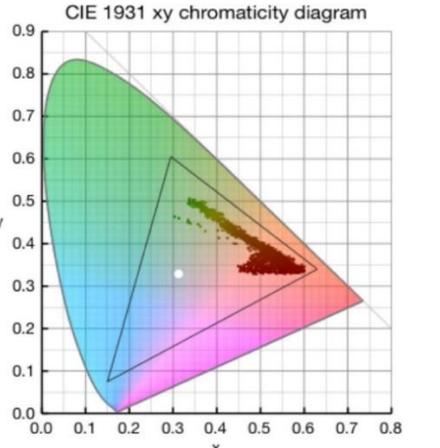
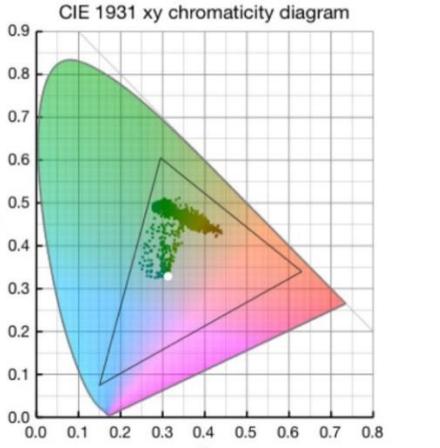
При исследовании всех пациентов были определены границы цветового кода. Таким образом, можно сделать вывод, что здоровая СОР бледно-розового цвета имеет средние значения $L=63$, $a=54$, $b=39$, $x=130$, $y=191$, что соответствует розовым оттенкам в системе координат (Рисунок 9). При наличии эрозивно-язвенных поражений и воспалительных реакций наблюдали смещение показателя «х» в сторону уменьшения, с возрастанием показателя «у» (соответствует красному спектру), при анализе данных полученных у пациентов с кератозами СОР - значения «х» увеличиваются, а «у» уменьшаются (соответствуют светло-розовому спектру), при афтозных поражениях, где наблюдается эрозивно-язвенный процесс с присутствием налета, соответствующего по спектру свечения кератозам – имеют усредненные значения и находятся между розовой и красной зоной (Рисунок 51).



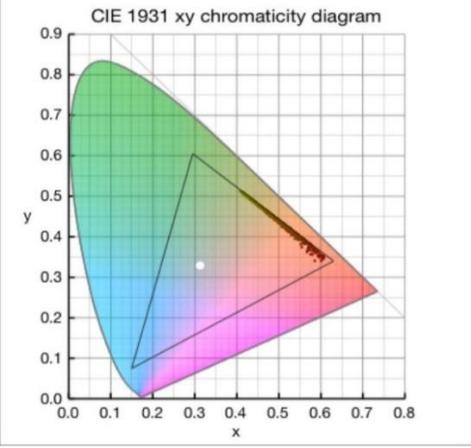
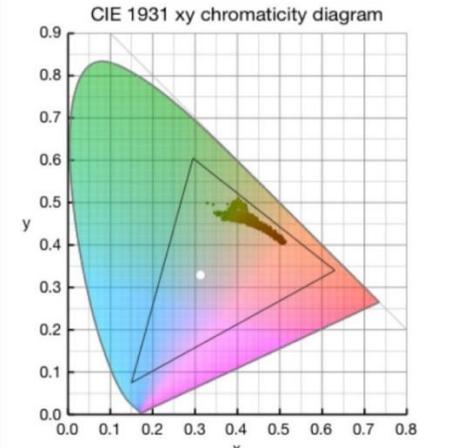
Рисунок 51 – Распределение цветового кода в системе координат «х», «у», Lab

Аналогичное исследование было проведено у пациентов при флуоресцентной стоматоскопии (Таблица 16).

Таблица 16 - Определение цветового кода в программе Color Spatioplotter 2.46 в свете флуоресценции

Аутофлуоресценция	Фото в формате LAB	Цветовой код
 <p data-bbox="217 819 488 860">а) Здоровая СОР</p>		<p data-bbox="1289 371 1398 412">L = 53</p> <p data-bbox="1289 439 1398 479">a = -14</p> <p data-bbox="1289 506 1398 546">b = 35</p> <p data-bbox="1278 629 1409 672">x = 123,</p> <p data-bbox="1278 689 1409 732">y = 237</p>
 <p data-bbox="217 1305 584 1346">б) Рак дна полости рта</p>		<p data-bbox="1289 866 1398 907">L = 14</p> <p data-bbox="1289 934 1398 974">a = -12</p> <p data-bbox="1289 1001 1398 1041">b = 13</p> <p data-bbox="1278 1124 1409 1167">x = 227,</p> <p data-bbox="1278 1184 1409 1227">y = 242</p>
 <p data-bbox="217 1809 632 1850">в) Участок гиперкератоза</p>		<p data-bbox="1278 1361 1409 1404">L = 199</p> <p data-bbox="1278 1431 1409 1471">a = 206</p> <p data-bbox="1278 1498 1409 1538">b = -11</p> <p data-bbox="1278 1621 1409 1664">x = 101,</p> <p data-bbox="1278 1682 1409 1724">y = 261</p>

Продолжение таблицы 16

Аутофлуоресценция	Фото в формате LAB	Цветовой код
 <p data-bbox="220 779 571 853">г) Эрозивно-язвенные поражения СОР</p>		<p data-bbox="1289 338 1398 376">$L = 46$</p> <p data-bbox="1289 405 1398 443">$a = 24$</p> <p data-bbox="1289 472 1398 510">$b = 54$</p> <p data-bbox="1278 600 1409 638">$x = 231,$</p> <p data-bbox="1278 667 1409 705">$y = 198$</p>
 <p data-bbox="220 1317 608 1348">д) Афтозные поражения</p>		<p data-bbox="1289 860 1398 898">$L = 41$</p> <p data-bbox="1289 927 1398 965">$a = -1$</p> <p data-bbox="1289 994 1398 1032">$b = 39$</p> <p data-bbox="1278 1122 1409 1160">$x = 169,$</p> <p data-bbox="1278 1189 1409 1227">$y = 235$</p>

При анализе флуоресцентных изображений выявлено, что при наличии воспалительных реакций (увеличение «x» и уменьшение «y» - розовая зона, эрозивно-язвенные поражения - увеличение показателей «x», снижение «y», а при гиперкератозах - снижение показателей «x», увеличение «y» (Рисунок 52).

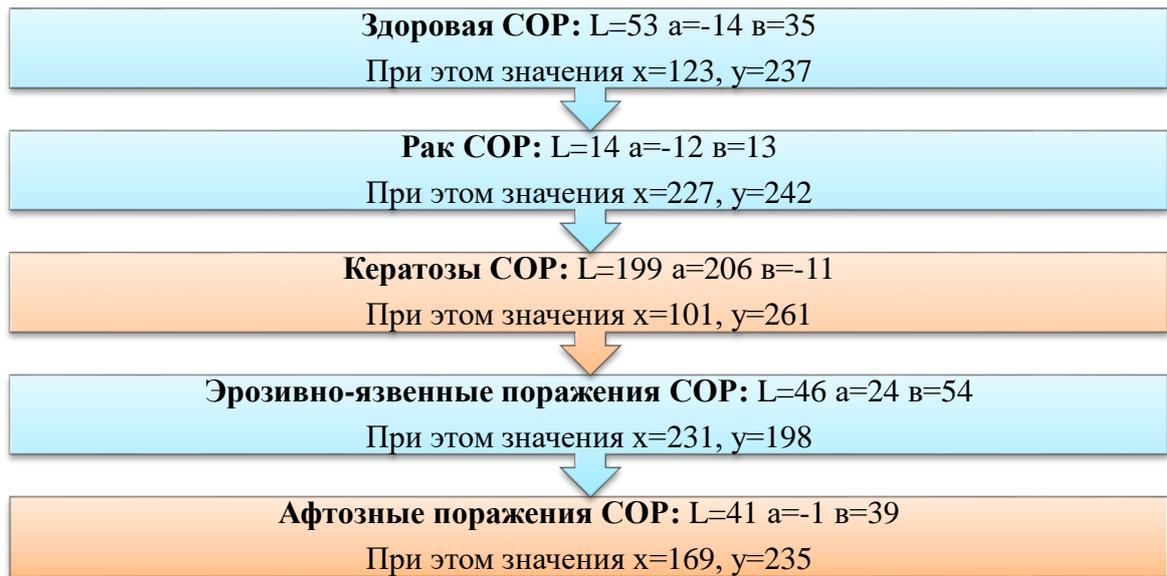


Рисунок 52 – Распределение цветового кода в системе координат «x», «y», Lab при аутофлуоресцентной стоматоскопии

При разработке любого диагностического метода он проходит проверку по группе показателей, определяющих его диагностическую информативность. Любой скрининговый метод должен иметь максимально высокие показатели чувствительности и специфичности. Все это является актуальным по причине того, что скрининг направлен на выявление поражений, невозможных определить при отсутствии явно выраженных симптомов, что в последующем позволяет снижать показатели заболеваемости и злокачественного перерождения. Исследованию подверглись все пациенты (250 человек, 50 человек из которых относятся к группе клинически здоровых).

Проанализировав результаты, видно, что при исследовании пациентов данным методом в 98% случаях дает положительный результат (чувствительность метода), что подтверждает то, что любая нозологическая форма заболевания, даже еще на доклиническом уровне будет идентифицирована, используя данный метод и аппарат.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность применения данного метода диагностики (98% чувствительность метода и 75%

специфичность). Но, необходимо помнить, что только по аутофлуоресцентной диагностике верифицировать патологию невозможно.

На основании полученных данных чувствительности и специфичности, легко можно определить прогностическую ценность используемого метода (вероятность наличия болезни при уже известном результате диагностического исследования). Данный показатель показывает вероятность совпадения заключения с диагнозом. Зависимость от показателей чувствительности и специфичности теста следующая: чем выше показатель Se , тем выше прогностическая ценность отрицательного результата, а при высоких значениях Sr , повышается вероятность получения положительного результата. При анализе полученных данных ППР показывает, что среди 100 больных, наличие заболевания определилось в 100%, а среди пациентов, состояние которых оценивалось, как здоровое, подтвердилось в 96,15% случаях.

3.4. Изменение лабораторных и клинических показателей при используемых схемах лечения

Для подтверждения эффективности проводимых схем лечения и выявления наиболее эффективной, определялись следующие лабораторные и клинические показатели (Рисунок 53).

Лабораторные показатели	Клинические показатели
<ul style="list-style-type: none"> • Определение pH ротовой жидкости пациентов; • ПЦР исследование с элементов поражения следующих видов возбудителей: <i>Porphyromonas endodontalis</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>, <i>Treponema denticola</i>, <i>Prevotella intermedia</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Tannerella forsythia</i>; • Хемилюминесцентный метод; • Микробиологическое исследование материала с патологически измененной поверхности СОР. 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка болевого синдрома у пациента при проводимых схемах лечения используя цвето-цифровую шкалу боли; • Сроки восстановления чувствительности СОР (болевая, тактильная, температурная); • Сроки эпителизации и восстановления нормальной структуры СОР характерных для выявленных нозологических форм (определение площади поражений СОР и скорости эпителизации).

Рисунок 53 – Лабораторные и клинические показатели

3.4.1 Определение pH ротовой жидкости пациента

pH-метрия направлена на изучение кислотно-щелочного баланса, что имеет прямое влияние на деструктивный процесс СОР.

Сбор ротовой жидкости проводился у всех групп пациентов (200 человек) до лечения, через день и после начала соответствующей терапии с определением оптимальных сроков нормализации показателей, у 20 человек (контрольная группа), анализ был проведен однократно, для установления границ нормы.

При сравнении всех показателей, полученных после проводимого лечения эрозивно-язвенных поражений и кератозов СОР, необходимо зафиксировать временные отличия восстановления лабораторных показателей, что позволит выявить наиболее эффективную схему.

У всех пациентов с наличием эрозивно-язвенных поражений СОР наблюдается смещение pH в кислую сторону (среднее значение 5,5).

После проводимых схем лечения был проведен повторный анализ, который показал:

1) При применении обособленной лекарственной терапии, восстановление уровня рН определялось на 17 день (21 при кератозах) проводимого лечения.

2) Применение комбинированной схемы лечения с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» - на 7 (9 сутки) лечения.

3) Применение комбинированной схемы лечения с ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатора «Фотодитазин» - на 9 (11 сутки) лечения.

4) ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» как обособленный вариант – 13 (17 сутки) проводимой терапии.

5) ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» как обособленный вариант на 11 (15 сутки).

Таким образом, опираясь на данные рН можно сделать вывод, что восстановление кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости происходит при всех проводимых схемах лечения, но в разные временные промежутки, где наиболее быстрое восстановление было достигнуто в 5 группе пациентов (комбинированная лекарственная терапия на фоне ФДТ 660 нм). При применении ФДТ без медикаментозной поддержки, длина волны 450 нм в более короткие сроки позволила восстановить определяемые показатели.

3.4.2 Исследование микробного налета с очагов поражения слизистой оболочки рта с использованием метода полимеразной цепной реакции

Биологическая жидкость была собрана по тем же принципам, что и при рН исследовании, в сроки, регистрирующиеся при ее нормализации, по причине дороговизны проводимой процедуры.

Анализ проводился с учетом процента выявления патогенных пародонтальных возбудителей: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*.

При применении лекарственной терапии по ПЦР-диагностике регистрируется снижение уровня возбудителей до пороговых значений на 17 и 21 день проводимой терапии. При этом видно, что в двух группах пациентов с разными нозологиями, данный метод лечения дал положительный результат, что связано с отверганием H_0 -гипотезы и принятием альтернативной гипотезы H_1 : есть различие между значениями показателя до и после лечения (Рисунок 54).

Эрозия			ЛС			Нет эрозии		
	Есть	Нет		Есть	Нет		Есть	Нет
до леч.	11	9		9	11	до леч.	9	11
ЛС	7	13		4	16	ЛС	4	16

Хи-квадрат =1,125, Знач=0,049

<Есть связь между признаками>

Хи-квалрат =0.4675. Знач=0.044

<Есть связь между признаками>

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Рисунок 54 – Результаты ПЦР диагностики при проведении лекарственной терапии

В группе пациентов, получавших комплексное лечение лекарственной терапией и ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», результат так же был зарегистрирован на 9 день при эрозивно-язвенных процессах и 11 день при кератозах, при ФДТ 660 нм, отличающаяся большей глубиной проникновения, от предыдущего метода – 7 и 9 день (самые короткие результаты восстановления). Применение ФДТ с длиной волны 450 нм и 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» привело к нормализации показателей на 11 (15 сутки) и 13 (17 сутки). Самые длительные сроки были зарегистрированы в 1 группе пациентов (лекарственная терапия) на 17 и 21 сутки.

Таким образом, при ПЦР анализе микробного состава с очага поражения в области СОР у 200 пациентов, доминирующей микрофлорой был тандем бактерии рода *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum*

(высеивались в 59%, 19% и 8% случаев), в меньших концентрациях определялись: *Porphyromonas endodontalis* (7% случаев), *Porphyromonas gingivalis* (4% случаев), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (3% случаев), *Treponema denticola* не была выявлена ни у одного пациента (Рисунок 55). У пациентов контрольной группы, превышения пороговых значений возбудителей пародонтального типа выявлено не было.

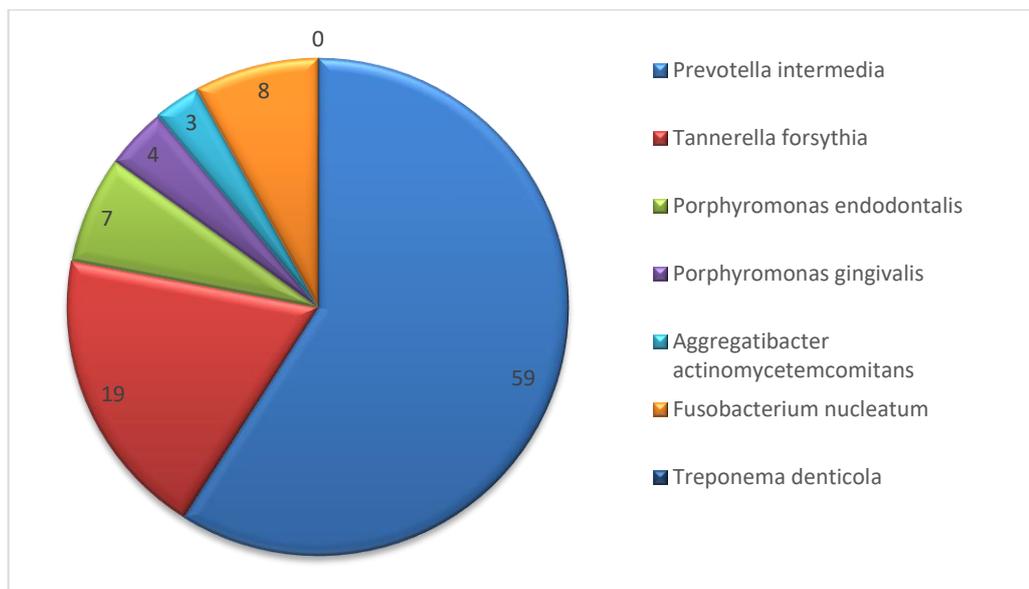


Рисунок 55 – Распределение микроорганизмов по распространенности

3.4.3 Хемилюминесцентный метод

Данный метод позволяет определить нарушение липидного обмена ротовой жидкости при наличии воспалительных заболеваний, инфекционных или онкологических процессов для определения уровня окислительного стресса организма. Анализ результатов данного метода позволяет судить о многих критериях (Рисунок 56).



Рисунок 56 – Определяемые показатели при хемилюминесцентном методе диагностики

Для повышения уровня точности, измерение проводилось трехкратно со взятием среднего значения.

Сбор ротовой жидкости проводился аналогично предыдущим методам. По причине высокой доступности данной технологии и малой затратности проведения, данные получали до лечения и через день с начала каждой терапии, для определения сроков нормализации процесса.

В случае сбора и проведения анализа на следующий день, биоматериал хранился в холодильнике при температуре $+3^{\circ}\text{C}$ - $+6^{\circ}\text{C}$. При проведении исследования в более поздние сроки, производилось замораживание биопроб в морозильной камере при температурном режиме -6°C - -10°C .

Для уточнения уровня нормальных показателей свободно-радикального состояния, была изучена хемилюминесценция ротовой жидкости пациентов со здоровой СОР (20 пациентов, обоего пола) (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели хемиллюминесцентного метода

Показатели ХЛ		ХЛ показатели ротовой жидкости					
		Контрольная группа		Эрозивно-язвенные		Кератозы	
S		879±7,3		1543±3,5		1084±1,7	
tg2	a и Z	96,5±1,4	0,173±2,1	56,4±0,5	0,213±0,9	73,5±1,1	0,197±1,7
			5,5±1,5		6,53±1,3		6,128±2,1
Imax		99,3±1,4		280±5,1		112±1,5	

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Из данных таблицы видно, что при любых формах поражения СОР идет увеличение показателей свободно-радикального окисления, а также увеличение светосуммы в сторону смещения в прооксидантную активность.

При анализе сравниваемых выборок так же видно, что при сравнении всех видов проводимого лечения наблюдается различие между результатами, что говорит о том, что все применяемые методы эффективны (Таблица 18).

Главным критерием оценки показателей любого лабораторного метода – временной промежуток восстановления его значений (Таблица 19).

Данный этап, как и другие лабораторные методы, дают доказательство того, что все методы лечения имеют эффективность в плане нормализации пороговых значений определяемых показателей. Но, так же мы видим тенденцию во времени, а именно лидирование комбинированного метода лечения с ФДТ 660 нм (7 и 9 сутки), 450 нм (9 и 11 сутки) и фотосенсибилизатором «Фотодитазин». Обособленное применение ФДТ разной длиной волны показывает увеличение эффективности длины волны 450 нм (11 и 13 день) в отличии от 660 нм (13 и 15 день).

Таблица 18 – Эффективность применяемых схем лечения

	Сравниваемые выборки	Результат сравнения	Уровень значения p	Различие
1	X1 - X2	есть	<0,05	в медианах
2	X3 - X4	есть	<0,05	в медианах
3	X5 - X6	есть	<0,05	в медианах
4	X7 - X8	есть	<0,05	в медианах
5	X9 - X10	есть	<0,05	в медианах
6	X11 - X12	есть	<0,05	в медианах
7	X13 - X14	есть	<0,0001	в средних
8	X15 - X16	есть	<0,05	в медианах
9	X17 - X18	есть	<0,05	в медианах
10	X19 - X20	есть	<0,05	в медианах

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Таблица 19 – Временной промежуток восстановления показателей

Методы лечения	Показатели ХЛ	Показатели нормы	Эрозивно-язвенные поражения	Кератозы СОР
ЛС (15 / 21 день)	S	879±7,3	902±5,3	889±5,7
	Imax	99,3±1,4	105±1,7	101±7,3
	tg2	96,5±1,4	88,9±1,3	87,9±2,1
	a, Z	0,173±2,1 5,5±1,5	0,194±1,9 5,945±1,3	0,183±1,5 6,03±2,1
ЛС+ФДТ450 (9 / 11 день)	S	879±7,3	911±4,3	901±4,9
	Imax	99,3±1,4	113±1,5	101,4±6,7
	tg2	96,5±1,4	91,8±1,4	95,1±2,3
	a, Z	0,173±2,1 5,5±1,5	0,182±1,7 5,57±1,7	0,179±1,8 5,8±2,3

Продолжение таблицы 19

ЛС+ФДТ660 (7 / 9 день)	S	879±7,3	885±6,3	884,1±5,9
	I _{max}	99,3±1,4	104±1,3	101,3±3,1
	tg2	96,5±1,4	97,1±1,6	96,9±2,3
	a, Z	0,173±2,1 5,5±1,5	0,179±1,8 5,57±1,3	0,183±1,5 5,71±2,3
ФДТ 450 (11 / 13 день)	S	879±7,3	906±7,1	894,9±6,2
	I _{max}	99,3±1,4	108±1,5	104±1,9
	tg2	96,5±1,4	94,5±1,7	92,9±2,3
	a, Z	0,173±2,1 5,5±1,5	0,18±1,8 5,69±1,6	0,185±1,5 6,03±2,1
ФДТ 660 (13 / 15 день)	S	879±7,3	901±7,3	891±6,4
	I _{max}	99,3±1,4	107,9±1,6	100,5±1,7
	tg2	96,5±1,4	91,3±1,6	92±2,1
	a, Z	0,173±2,1 5,5±1,5	0,181±1,7 5,6±1,4	0,179±1,2 5,79±1,9

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Кроме исследования эффективности проводимых схем лечения, данный метод так же был проведен и у контрольной группы лиц (здоровые пациенты), чтобы выявить скрытые нарушения в организме, а также для создания значений контрольной группы для проведения сравнений. В эксперименте все пациенты были разделены на определенные группы:

- 1) Пациенты без повреждений СОР (клинически здоровые) женского пола (20 человек) в возрасте от 20 до 50 лет;
- 2) Пациенты без повреждений СОР (клинически здоровые) мужского пола (20 человек) в возрасте от 20 до 50 лет;

- 3) Пациенты с повреждением СОР женского пола (20 человек) в возрасте от 20 до 50 лет;
- 4) Пациенты с повреждением СОР мужского пола (20 человек) в возрасте от 20 до 50 лет;
- 5) Пациенты с наличием в анамнезе онкологических заболеваний (20 человек) в возрасте от 18 до 50 лет.

Результаты проведенных исследований представлены в виде таблицы (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты хемилюминесцентного исследования

№	Группа	I max (M±m) мВ	S (M±m) мВ
1	Клинически здоровые женщины	108 ± 25	954 ± 200
2	Клинически здоровые мужчины	107 ± 25	996 ± 200
3	Женщины с поражением СОР	225 ± 25	1529 ± 200
4	Мужчины с поражением СОР	231 ± 25	1511 ± 200
5	С онкологическим анамнезом	385 ± 25	2476 ± 200

Примечание - * -различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. С использованием хемилюминесцентного метода, под контролем других лабораторных методов можно достоверно исследовать эффективность проводимых схем лечения, с выбором наиболее значимого;
2. Онкология любой локализации значительно превышает интенсивность хемилюминесценции (группа 5), что связано с увеличением уровня липидной пероксидации в слюне;

3. Принципиального различия между пациентами мужского и женского пола не наблюдалось;

4. У пациентов с наличием заболеваний СОР, ХЛ ротовой жидкости отличались от показателей нормы. Как значение светосуммы (S), так и значение максимальной интенсивности (I max) достоверно были выше по сравнению с контрольной группой, что подтверждает усиление ПОЛ при любой нозологической форме патологического процесса.

3.4.4 Микробиологическое исследование материала с патологически измененной поверхности слизистой оболочки рта

Биоматериал для проведения данного исследования забирался с патологически измененной поверхности СОР (участка гиперкератоза, эрозия, афта) с использованием стерильной палочки-тампона и помещался в пробирку с дальнейшим высеиванием на питательные среды. Спектр микроорганизмов, выявленный при обследовании пациентов с заболеваниями СОР, отличный от пороговых значений (Таблица 21) следующий (Рисунок 57, 58).

По представленным рисункам видно, что преобладающей микрофлорой при эрозивно-язвенных поражениях СОР является *Streptococcus mutans* (27%), *Streptococcus salivarius* (25%) и *Enterococcus faecium* (20%).

Лидирующие позиции при кератозах СОР занимают те же микроорганизмы: *Streptococcus mutans* (34%), *Streptococcus salivarius* (29%) и *Enterococcus faecium* (17%).

Таблица 21 – Пороговые значение определяемых микроорганизмов

	Вид возбудителя	КОЕ в 1 мл
1	<i>Streptococcus mutans</i>	$1.5 \cdot 10^5$
2	<i>Streptococcus salivarius</i>	$1 \cdot 10^7$
3	<i>Candida albicans</i>	$1 \cdot 10^2 - 10^3$
4	Lactobacillaceae	$1 \cdot 10^3 - 10^4$

Продолжение таблицы 21

5	Enterococcus faecium	$1 * 10^5$
6	Neisseria	$1 * 10^5$

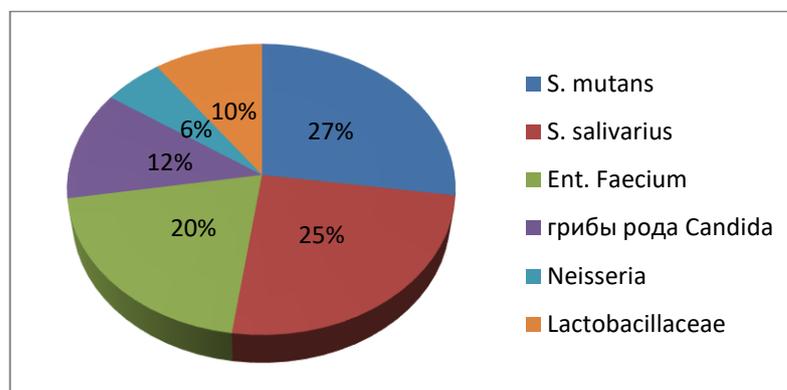


Рисунок 57 – Микробиоценоз с эрозивно-язвенных поражений

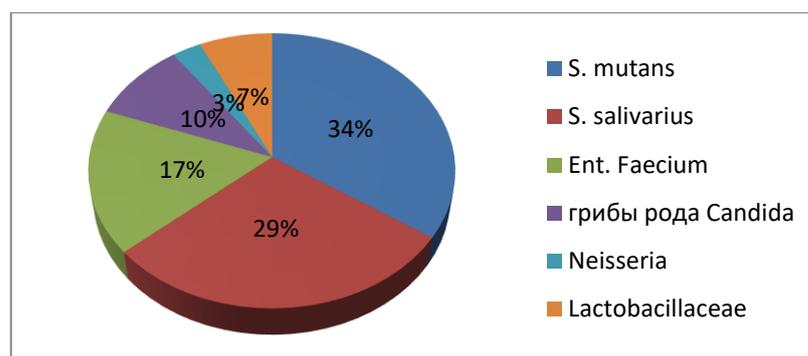


Рисунок 58 – Микробиоценоз с участков кератоза

Ранее было установлено большее смещение рН ротовой жидкости в кислую среду у пациентов с эрозивно-язвенными процессами, что является свидетельством увеличения возбудителя - Lactobacillaceae, что мы и наблюдаем по результатам исследования (при эрозивно-язвенных поражениях - 10%, что превышает показатели в группе пациентов с кератозами – 7%).

Необходимо отметить повышение пороговых значений группы грибов, что подтверждает наличие дисбаланса полости рта (при эрозивно-язвенных процессах - 12%, у пациентов с кератозами – 10%, в зависимости от чего идет корректировка медикаментозных схем лечения (добавление противогрибковой терапии).

Повторное исследование проводилось в сроки, установленные при ПЦР исследовании (Таблица 22).

Таблица 22 – Временной промежуток изменения показателей микробиологического исследования при разных схемах лечения

	Определяемые группы микроорганизмов					
	<i>S.mutans</i>	<i>S.salivarius</i>	<i>Ent.Faecium</i>	<i>Candida</i>	<i>Lactobac.</i>	<i>Neisseria</i>
ЛС (17 / 21 день)	+	+	-	единичные	+	-
ЛС+ФДТ450 нм (9 / 11 день)	-	-	-	-	-	-
ЛС+ФДТ660 нм (7 / 9 день)	-	-	-	-	-	-
ФДТ450 (11 / 15 день)	-	-	-	-	-	-
ФДТ660 (13 / 17 день)	-	-	-	-	-	-

Любой вид комбинированного лечения и обособленное применение ФДТ разной длины волны приводит к нормализации микробного ландшафта. При проведении курса лекарственной терапии, наблюдается превышение пороговых значений: *S.mutans*, *S.salivarius*, грибов *Candida*.

После проведения всех лабораторных исследований видно, что все применяемые схемы лечения ведут к положительному результату, но, в разные временные промежутки. В связи с этим, нужно еще опираться на изменение клинической картины.

3.4.5 Определение болевого синдрома, используя модифицированную цветовую шкалу боли

Наличие болевого синдрома и степень его выраженности оценивали на каждом этапе лечения у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР по средствам цветовой шкалы (Таблица 23).

Отсутствие показателя «10 – нестерпимая боль» объясняется тем, что из всех пациентов данного болевого порога не испытывал никто.

Неоспоримый эффект наблюдался в группе пациентов на фоне лекарственной терапии и ФДТ 660 нм и 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», при использовании которых, снижение болевого синдрома наблюдалось уже после первого и второго применения. Обособленное применение ФДТ 660 нм приводит к отсутствию пациентов с болевым синдромом на 11 день, тогда как при ФДТ 450 нм аналогичные результаты достигнуты на 9 день.

Самые худшие показатели регистрировались при лекарственной терапии - 11 день (100%), а пациенты с наличием сильной боли (3) наблюдались до 7 дня лечения.

В группе пациентов с нарушением ороговения СОР, наличие болевого синдрома выявлено не было в 100% случаях.

3.4.6 Определение чувствительности слизистой оболочки рта

Болевую чувствительность определяли в разных областях СОР с использованием обычной стоматологической иглы, которой проводили легкие прикосновения.

Объективизацию результатов проводили по шкале Е. З. Неймарка (Таблица 24).

В 100% случаев никто не отметил пограничное состояние - полное отсутствие чувствительности. У здоровых пациентов (20 человек) чувствительность не была нарушена (100%).

Таблица 24 – Показатели определения болевой чувствительности
разных областей СОР

Место проведения обследования	Нарушение болевой чувствительности				
	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
Нижняя губа	20	3	2	1	0
Верхняя губа	20	2	0	0	0
Переходная складка н.ч	20	13	21	15	0
Переходная складка в.ч	20	7	14	9	0
Дно полости рта	20	9	17	11	0
Язык	20	27	24	7	0
Твердое небо	20	15	11	4	0
Слизистая щек	20	31	35	19	0

107 человек определили сомнительное нарушение чувствительности в разных областях СОР, 124 пациента указали на легкое изменение болевой чувствительности и 66 - на умеренное.

При этом, наиболее частое нарушение происходит в области слизистой оболочки щек (29%), языка (20%), переходной складки нижней челюсти (16%), дна полости рта (12%), переходной складки верхней челюсти и мягкого неба по 10%, в меньшей степени нижней и верхней губы (2% и 1%) (Рисунок 59). Следовательно, мы видим, что места, указанные пациентами, совпадают с наиболее частыми местами локализации разных нозологических форм заболеваний СОР (ТК ВОЗ), что и провоцирует нарушение болевой чувствительности данных зон.

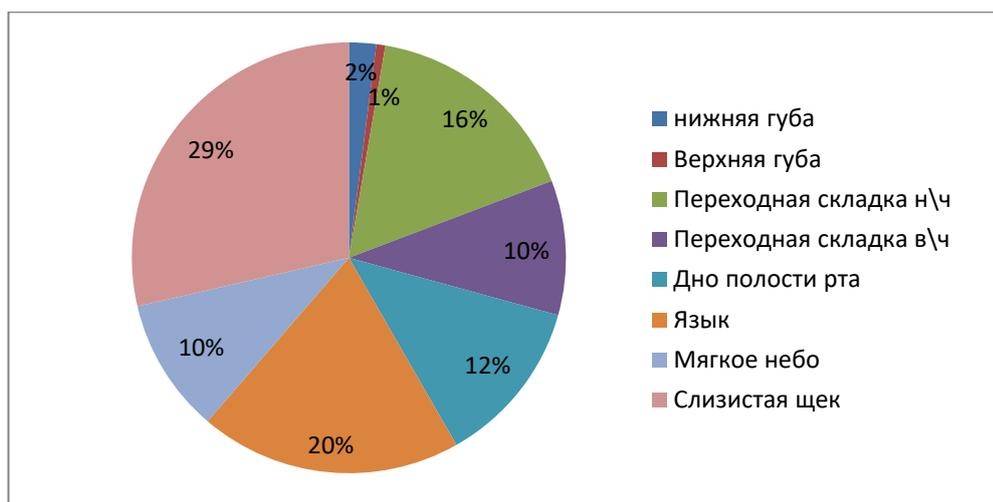


Рисунок 59 – Локализация зон с нарушением болевой чувствительности

При проведении лекарственной терапии в 100% случаях достигнуто полное восстановление болевой чувствительности у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями на 13 день (Таблица 25).

Таблица 25 – Сроки восстановления болевой чувствительности при использовании лекарственной терапии

Сроки	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
1 день	0	9	11	16	0
3 день	0	13	14	14	0
5 день	0	15	11	9	0
7 день	0	17	10	6	0
9 день	4	13	9	2	0
11 день	7	6	7	0	0
13 день	20	0	0	0	0

При лекарственной терапии на фоне ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» восстановление происходило на 7 день (Таблица 26).

Таблица 26 – Сроки восстановления болевой чувствительности при комбинированной схеме лечения с ФДТ 450 нм

Сроки	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
1 день	0	11	13	7	0
3 день	4	14	9	2	0
5 день	7	11	7	0	0
7 день	20	0	0	0	0

При проведении курса лекарственной терапии на фоне ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» был достигнут самый быстрый результат восстановления - 5 день (Таблица 27).

Таблица 27 – Сроки восстановления болевой чувствительности при комбинированной схеме лечения с ФДТ 660 нм

Сроки	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
1 день	0	9	12	8	0
3 день	6	11	9	1	0
5 день	29	0	0	0	0

При проведении обособленного курса ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» - 9 день лечения (Таблица 28).

При проведении курса ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» - 11 день (Таблица 29).

Аналогичное исследование в группе пациентов с кератозами СОР показали более поздние сроки восстановления. Так, использование лекарственной терапии ведет к восстановлению болевой чувствительности на 25 сутки, комбинированные методы с ФДТ 660 нм и 450 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на 10 и 13 сутки, обособленное применение ФДТ 450 нм и 660 нм – 17 и 19 день.

Таблица 28 – Сроки восстановления болевой чувствительности при ФДТ 450 нм

Сроки	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
1 день	0	11	13	7	0
3 день	0	9	15	2	0
5 день	4	13	11	1	0
7 день	8	7	6	0	0
9 день	20	0	0	0	0

Таблица 29 – Сроки восстановления болевой чувствительности при ФДТ 660 нм

Сроки	«-»	«±»	«+»	«++»	«+++»
1 день	0	12	12	7	0
3 день	0	10	14	3	0
5 день	5	11	10	0	0
7 день	9	8	5	0	0
9 день	15	4	3	0	0
11 день	20	0	0	0	0

Анализ полученных результатов определения тактильной и температурной чувствительности, определялся по шкале Е. З. Неймарка в аналогичных областях, где было зарегистрировано нарушение тактильной чувствительности у всех обследуемых (100%), без определения критерия «полное отсутствие чувствительности» (Рисунок 60, 61). У пациентов контрольной группы (20 человек) чувствительность полностью была не нарушена.



Рисунок 60 - Наиболее часто локализация зон с нарушением тактильной чувствительности



Рисунок 61 - Наиболее часто локализация зон с нарушением температурной чувствительности

При анализе эффективности разных схем лечения СОР видно, что восстановление пороговых значений в самые короткие сроки было достигнуто при использовании комбинированной схемы лечения с ФДТ 660 нм – 5 (10 день), медикаментозная терапия с ФДТ 450 нм – 7 и 13 сутки, обособленное применение ФДТ 450 нм – 9 и 17 день, а ФДТ 660 нм – 11 и 19 сутки.

В результате обследования всех групп пациентов с различными нозологическими формами заболеваний СОР установлено в 100% случаях наличие нарушений болевой, тактильной и температурной чувствительности в сторону повышения их интенсивности.

3.4.7 Определение площади поражения

Существует огромное количество разнообразных методик по определению площади поражения, начиная от определения обычным циркулем, заканчивая специализированными компьютерными девайсами. В данной работе определение площади поражений осуществлялось по методу Л. Н. Поповой с использованием полиэтиленовой пленки.

Данный метод удобен тем, что площадь поражения можно посчитать вне зависимости от его локализации или границ, а также данный метод не требует высоких временных затрат.

Определение площади поражения осуществлялось у всех пациентов до и через день с начала проведения различных схем лечения для того, чтобы произвести оценку скорости эпителизации.

При проведении исследования у всех 200 пациентов была измерена площадь всех очагов поражения с их дальнейшей суммацией, а у пациентов с нарушением целостности СОР, определялось, дополнительно, наличие перифокального воспаления, которое так же было зафиксировано. Все данные подвергались статистической обработке. При мониторинге проводимых схем лечения с выделением их эффективности, была определена общая площадь поражения у всех 20 пациентов данной группы в каждый день приема (Таблица 30).

Из приведенных таблиц следует, что полная эпителизация при применении лекарственной терапии у пациентов с нарушением целостности эпителия произошла на 14 день, при наличии кератозов на 25 сутки. После определения площади поражения, производили расчет скорости эпителизации (Таблица 31).

Таблица 30 – Площадь поражения при применении лекарственной терапии

	Выборки	День	Среднее М	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб.ср.м	Медиана Ме (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распределение
(Э) ЛС	X1	1	42,00	21,89	4,90	39,00	20,38 62	≠N
	X2	3	34,40	19,68	4,40	31,50	15,43 50,4	≠N
	X3	5	27,74	17,41	3,89	26,05	10,32 38,58	N
	X4	7	19,69	12,88	2,88	19,15	7,125 28,13	≠N
	X5	9	13,36	10,07	2,25	13,30	3,025 19,1	≠N
	X6	11	7,38	7,49	1,68	6,95	0,325 11	≠N
	X7	13	4,32	3,65	0,43	3,34	0,362 7,25	≠N
ЛС	X8	1	43,55	22,27	4,98	44,20	26,55 61,42	N
	X9	3	39,63	20,59	4,61	39,05	21,2 53,3	N
	X10	5	31,50	18,70	4,18	36,00	17,75 43,68	N
	X11	7	29,88	16,86	3,77	29,65	14,575 34,83	≠N
	X12	9	26,50	14,58	3,26	25,25	11,725 26,93	≠N
	X13	11	23,98	12,12	2,71	19,60	9,15 18,43	≠N
	X14	13	21,34	10,14	2,12	17,32	10,15 15,14	≠N
	X15	15	18,43	9,25	1,95	14,15	7,15 11,67	≠N
	X16	17	15,31	7,31	1,42	12,11	5,15 8,43	≠N
	X17	19	12,15	5,98	1,13	9,54	3,025 19,1	N
	X18	21	10,3	3,11	0,98	5,11	0,362 7,25	N
	X19	23	5,4	1,7	0,45	3,1	0,325 11	≠N

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Таблица 31 – Скорость эпителизации при лекарственной терапии

	Обознач. выборки	День	S (общая площадь поражения), мм	Скорость эпителизации, %
(Э) ЛС	X1	1	2498,8	4,85%
	X2	3	2134,7	4,55%
	X3	5	1843,1	8,18%
	X4	7	1390,5	9,45%
	X5	9	996,4	14,47%
	X6	11	563,7	11,1%
	X7	13	375,8	33,33%
ЛС	X8	1	2369,5	3,51%
	X9	3	2119,5	1,95%
	X10	5	1995,4	7,38%
	X11	7	1553,7	7,91%
	X12	9	1184,6	5,38%
	X13	11	993,5	10,36%
	X14	13	684,5	9,12%
	X15	15	497,1	18,77%
	X16	17	317,1	11,97%
	X17	19	237,5	8,96%
	X18	21	104,3	3,93%
	X19	23	87,1	33,33%

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

При анализе таблиц, можно вычислить среднее значение скорости, которое при эрозивно-язвенных поражениях - 12,27%, при кератозах - 10,21%.

При рассмотрении группы пациентов, которым проводилась комбинированная схема лечения с ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» наблюдалось следующие показатели (Таблица 32).

Таблица 32 – Площадь поражения при комбинированном лечении с ФДТ 450 нм

	Выборки	День	Среднее M	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб. ср. m	Медиана Me (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распреде- ние
(Э) ЛС+ Ф450	X17	1	48,12	22,17	4,96	47,55	29,75 68,75	N
	X18	3	36,85	19,38	4,33	36,70	20,23 54	N
	X19	5	25,97	16,83	3,76	21,55	11,55 39,23	≠N
ЛС + Ф450	X20	1	37,14	22,47	5,02	34,00	18,32 51,55	≠N
	X21	3	29,42	20,84	4,66	24,65	11 45,05	N
	X22	5	22,70	18,67	4,18	17,50	7,25 36,6	≠N
	X23	7	15,59	14,61	3,27	10,00	4,2 26,17	≠N
	X24	9	9,96	10,50	2,35	6,15	2,025 16,35	≠N
	X25	11	5,41	6,78	1,15	3,35	1,041 13,05	N

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Полная эпителизация элементов поражения наблюдается на 7 день при наличии эрозивно-язвенных поражений и очагов гиперкератоза на 13 сутки, что уже существенно быстрее, чем ранее описанный метод. Аналогично была рассчитана скорость эпителизации элементов поражения (Таблица 33).

Таблица 33 – Скорость эпителизации при комбинированном лечении с ФДТ 450 нм

	Выборки	День	S (общая площадь поражения), мм	Скорость эпителизации, %
(Э) ЛС+ Ф450	X17	1	2365,6	10,17%
	X18	3	1643,2	14,15%
	X19	5	945,3	33,33%

Продолжение таблицы 33

ЛС+Ф450	X20	1	2538,6	3,6%
	X21	3	2264,7	6,15%
	X22	5	1846,9	13,48%
	X23	7	1100,1	21,1%
	X24	9	403,7	7,74%
	X25	11	201,3	33,33%

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Используя комбинированную методику с более низкой длиной волны, достигнута не только более высокая скорость эпителизации, но также и сокращение сроков лечения. Так, при эрозивно-язвенных поражениях средняя скорость эпителизации 19,97%, при кератозах – 16,2%.

Комбинированный метод с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» показал наиболее низкие сроки заживления. Так, уже на 5 и 10 день соответственно, достигнута полная ремиссия заболеваний (Таблица 34).

По полученным данным, аналогично высчитываем среднюю скорость эпителизации: в первом случае получаем 22,315%, во втором 18,174%, что превышает значения предыдущих методов (Таблица 35).

Таблица 34– Площадь поражения при комбинированном лечении с ФДТ 660 нм

	Выборки	День	Среднее M	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб. ср. m	Медиана Me (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распреде- ние
ЛС+	X26	1	40,44	23,21	5,19	35,95	19,23 43,95	$\neq N$
Ф660(X27	3	33,15	20,96	4,69	27,70	12,53 55,13	$\neq N$

Продолжение таблицы 34

ЛС+ Ф660	X28	1	47,47	21,89	4,89	50,55	29,75	64,17	N
	X29	3	40,56	20,57	4,60	42,80	21,48	56,13	N
	X30	5	33,07	19,45	4,35	34,30	13,63	47,17	N
	X31	7	25,48	18,39	4,11	24,20	7,425	39,3	≠N
	X32	9	14,98	9,16	2,15	12,05	5,125	19,3	≠N

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Таблица 35 – Скорость эпителизации при применении комбинированного лечения с ФДТ 660 нм

	Выборки	День	S (общая площадь поражения), мм	Скорость эпителизации, %
(Э) ЛС+ Ф660	X26	1	2167,6	11,3%
	X27	3	1432,5	33,33%
ЛС+ Ф 660	X28	1	2065,7	10,14%
	X29	3	1437,4	13,47%
	X30	5	856,5	20,6%
	X31	7	554,3	13,33%
	X32	9	327,1	33,3%

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Комбинированные методы дают высокую скорость эпителизации патологического процесса в более короткие сроки, что повышает их ценность использования в клинической практике. Отдельно используемый метод лекарственной терапии проявил себя в меньшей степени. Рассмотрим

эффективность применения фотодинамических методов с разной длиной волны, как обособленный вариант лечения (Таблица 36, 37).

Таблица 36 – Площадь поражения при применении ФДТ 450 нм

	Выборки	День	Среднее М	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб. ср. m	Медиана Ме (II квартиль)	Межкварт. размах (I - III)	Распреде- ние
(Э) Ф450	X33	1	42,13	21,48	4,80	38,65	25,35 61,42	N
	X34	3	34,67	19,84	4,44	32,20	21,15 53,42	N
	X35	5	27,26	16,99	3,80	22,70	15,9 42,38	N
	X36	7	20,55	14,77	3,30	14,20	9,825 30,68	≠N
Ф450	X37	1	36,55	20,44	4,57	32,80	21,73 48,75	N
	X38	3	30,39	19,14	4,28	28,15	17,32 39,5	≠N
	X39	5	23,93	17,36	3,88	21,05	11,72 30,57	≠N
	X40	7	18,27	15,18	3,39	16,80	6,525 23,85	≠N
	X41	9	13,31	12,85	2,87	11,15	3,775 17,55	≠N
	X42	11	10,1	8,35	2,12	8,35	2,125 15,3	≠N
	X43	13	6,98	5,5	1,47	5,15	1,186 12,125	≠N
	X44	15	4,42	3,00	0,35	3,45	0,955 7,78	≠N

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Таблица 37 – Площадь поражения при применении ФДТ 660 нм

	Выборки	День	Среднее М	Ср-кв. отклон. σ	Ошибка выб. ср. m	Медиана Ме (II квар-	Межкварт. размах (I - III)	Распреде- ние
(Э)	X45	1	43,76	25,51	5,70	42,65	19,42 68,75	≠N

Продолжение таблицы 37

	X46	3	36,11	23,56	5,27	33,75	13,15	61,23	≠N
	X47	5	28,44	20,87	4,67	24,05	9,65	50,38	≠N
	X48	7	19,96	16,14	3,61	14,00	6,05	37,4	≠N
	X49	9	14,02	12,25	2,74	9,90	2,65	27,68	≠N
	X50	11	10,15	8,15	1,98	5,3	1,98	21,14	≠N
Ф660	X51	1	41,09	25,64	5,73	35,00	17,02	69,58	≠N
	X52	3	33,98	23,14	5,17	28,50	12,5	55,6	≠N
	X53	5	27,86	21,23	4,75	22,95	8,35	48,23	≠N
	X54	7	22,38	18,99	4,25	17,15	5,575	39,25	≠N
	X55	9	17,67	16,72	3,74	11,20	3,4	34,33	≠N
	X56	11	13,45	13,35	2,68	9,88	2,85	26,13	≠N
	X57	13	8,65	9,98	1,97	6,15	1,96	19,65	≠N
	X58	15	5,13	6,35	1,05	5,36	1,05	10,3	≠N
	X59	17	2,15	3,12	0,36	3,33	0,53	6,135	≠N

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

В данных ситуациях мы можем наблюдать, что эпителизация при использовании ФДТ с длиной волны 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» дает худшие результаты, чем ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», что связано с более низкой степенью проникновения. Но, данные методы показали наибольшую эффективность по сравнению с лекарственной терапией, но меньшую, чем при комбинированных методах лечения.

Так же был произведен расчет скорости эпителизации, для наиболее объективной оценки (Таблица 38, 39).

Таблица 38 – Скорость эпителизации при ФДТ 450 нм

	Выборки	День	S (общая площадь поражения), мм	Скорость эпителизации, %
(Э) Ф450	X33	1	2187,5	8,38%
	X34	3	1637,4	8,97%
	X35	5	1196,9	12,18%
	X36	7	759,4	33,33%
Ф450	X37	1	201,1	33,3%
	X38	3	2164,4	7,21%
	X39	5	1695,7	8,06%
	X40	7	1285,3	13,87%
	X41	9	750,4	13,25%
	X42	11	452,1	17,47%
	X43	13	319,4	12,34%
	X44	15	215,2	33,3%

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Таблица 39 – Скорость эпителизации при ФДТ 660 нм

	Выборки	День	S (общая площадь поражения), мм	Скорость эпителизации, %
(Э) Ф660	X45	1	2415,7	10,5%
	X46	3	1854,7	8,06%
	X47	5	1556,8	6,76%
	X48	7	1152,3	5%
	X49	9	963,8	4,18%
	X50	11	716,5	3,1%

Продолжение таблицы 39

Ф660	X51	1	2369,7	8,09%
	X52	3	1794,5	9,85%
	X53	5	1264,2	11,28%
	X54	7	798,4	20,85%
	X55	9	531,4	8,68%
	X56	11	432,6	12,6%
	X57	13	287,5	6,79%
	X58	15	196,6	11,45%
	X59	17	98,9	33,33%

Примечание - * - различия статистически значимы во всех группах при $p < 0,05$

Средняя скорость эпителизации при ФДТ 450 нм 15,715%, а так же 14,225%, что превышает значения применения лекарственной терапии, но уступает показателям комбинированных методов. Подсчет скорости эпителизации при ФДТ 660 нм показал значения в 14,55% и 13,68%.

При рассмотрении всех показателей, мы видим следующую тенденцию (Рисунок 62).

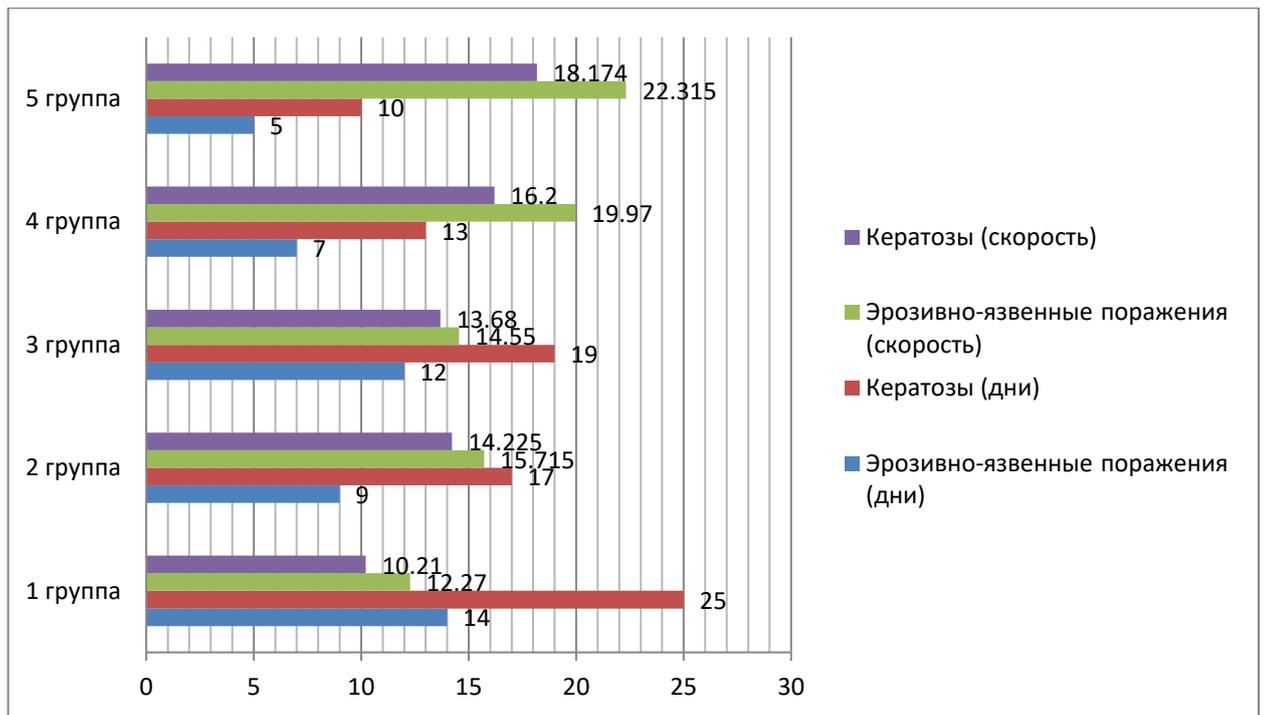


Рисунок 62 – Сравнение показателей эпителизации при использовании разных схем лечения

Самая высокая скорость эпителизации, в наиболее короткие сроки была достигнута у пациентов 5 группы (ЛС + ФДТ 660 нм), затем у пациентов на фоне ФДТ 450 нм и медикаментозной терапии (4 группа).

Так же мы видим тенденцию, что применение отдельно ФДТ метода показывает лучшие результаты по сравнению с лекарственной терапией, при которой были достигнуты самые низкие показатели.

Отдельное сравнение ФДТ методов с разной длиной волны, показывает не слишком высокие различия при лечении эрозивно-язвенных поражений (15,715% и 14,55%) и кератозов (14,225% и 13,68%). ФДТ с более глубоким проникновением (660 нм) показывает худшие результаты по сравнению с 450 нм, несмотря на то, что глубина проникновения данной длины волны меньше.

Нами была рассмотрена так же продолжительность ремиссии у пациентов пяти групп с эрозивно-язвенными поражениями и кератозами СОР, при ранее проводимых схемах лечения. Диспансеризация включала в себя наблюдение в сроки 1,3,6,9 и 12 месяцев с заполнением формы №030/у (Таблица 40, 41).

Таблица 40 – Количество обострений в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 месяц	1	0	0	0	0
3 месяца	3	0	0	0	0
6 месяцев	3	2	1	0	0
9 месяцев	5	2	3	1	0
12 месяцев	7	3	3	1	1

Таблица 41 – Количество обострений в группе пациентов с кератозами СОР

Сроки	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 месяц	1	0	0	0	0
3 месяца	2	0	0	0	0
6 месяцев	4	2	1	0	0
9 месяцев	4	2	2	2	1
12 месяцев	5	2	2	2	1

При анализе полученных данных можно сделать вывод, что использование комбинированных схем лечения с ФДТ 660 нм и 450 нм приводит не только к более быстрым срокам восстановления лабораторных и клинических показателей, но и к стойкой, длительной ремиссии по сравнению с традиционной медикаментозной терапией.

3.5. Оценка качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов

В настоящее время, большой интерес предоставлен вопросу влияния различных нозологических форм заболеваний СОР на качество жизни человека, что привело к попыткам его оценки разнообразными методами и способами.

Качество жизни пациента – это собирательное понятие, оценивающее не только функциональные изменения человека, но и дающее оценку анализа его полезности и герменевтические изменения (субъективное восприятие существующих проблем).

Для оценки качества жизни, каждый пациент заполнял специализированный опросник «Профиль стоматологического здоровья ОНIP-14-RU». Всего тестировалось 250 пациентов с различными нозологическими формами заболеваний СОР, обратившихся на кафедру стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» до, во время и после проводимого лечения.

При анализе ответов на вопросы здоровых пациентов (без видимых клинических поражений СОР) результаты однозначно составляли 14 баллов; в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями – $48,5 \pm 3,5$ баллов, у пациентов с кератозами - $36 \pm 4,5$ балла.

После проведенного осмотра, налаживания доверительных отношений с пациентом, проведения комплексной профессиональной гигиены и обучения данным мероприятиям пациентов, были получены следующие результаты: в группе пациентов с кератозами, показатели улучшились с $36 \pm 4,5$ баллов до $31,5 \pm 3,1$, при эрозивно-язвенных поражениях СОР с $48,5 \pm 3,5$ баллов до $40,1 \pm 2,8$ балла.

Следовательно, профессиональная гигиена полости рта, которая технически легко выполнима и доступна каждому пациенту существенно отражается на качестве жизни пациентов, поскольку ведет к выравниванию дисбиотических нарушений и снижает риск развития многих стоматологических заболеваний, что ведет к улучшению показателей уровня жизни.

Наиболее быстрое восстановление показателей привычного качества жизни наступает при применении комплекса ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» и лекарственной терапии (9 и 11 день), при длине волны 450 нм – 11 и 13 день. Обособленное применение ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» (13 и 19 день), ФДТ 450 нм с фотосенсибилизатором

«Фотодитазин» (13 и 17 день) и самое долгое восстановление наблюдается при применении отдельно лекарственной терапии (19 и 21 день).

При первичном знакомстве с пациентом еще перед началом лечения, оценивали его психологический статус, в связи с тем, что любые патологические изменения в организме могут приводить к его нарушению.

При проведении данного анализа, пациентам предоставлялось ответить лишь на 2 вопроса: «Зачем Вам нужно лечить зубы?» и «Будете ли Вы лечить зубы?». При ответе на эти нетрудные вопросы, кроме ответов на них, оценивали поведение человека, его эмоции в процессе прочтения, тем самым оценивая его психологический фон.

В результате, при ответе на первый вопрос, наиболее частый ответ – «не знаю» (80,99%) или несколько вариантов ответа (1 вариант – 12,43%, 2 варианта – 4,97%, 3 варианта – 1,61%), что показывает низкий уровень мотивации пациентов с заболеваниями СОР.

На второй вопрос, наиболее частый ответ - «не знаю» (18,13%), затем определялся ответ с «условием» (73,41%) и некоторые пациенты решили проигнорировать ответ на данный вопрос «молчанием» (8,46%), что показывает средне-низкий уровень мотивации у данной группы пациентов.

Кроме того, при интервьюировании оценивалась мимика и вербальная активность пациента. Так, большинство, находились в тревожном состоянии (52,2%), 36,7% не подали никаких проявлений и всего у 11,1% регистрировался позитивный настрой.

Данный тест был проведен на каждом приеме пациента, при этом, изменению подверглись лишь результаты мимики и вербальной активности, которые смещались при всех проводимых методах лечения в более благоприятную сторону: тревожное состояние определялось в 33,7%, отсутствие всех проявлений у 8,3%, а 58,4% пациентов находились в позитивном состоянии.

Для определения эмоционального состояния нами был использован восьмицветовой тест Люшера, включавший в себя 8 карточек разных цветов, символизирующих направленность и настроение испытуемого (Рисунок 63).

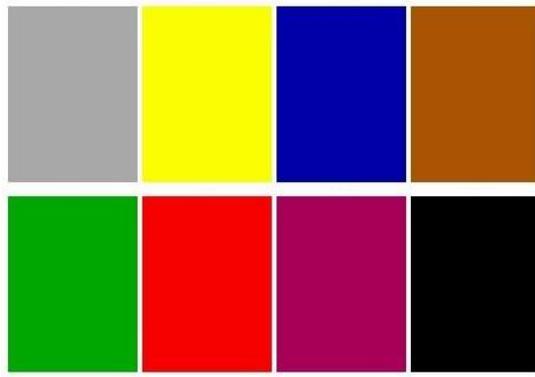


Рисунок 63 – Восьмицветовой тест Люшера

При этом, каждому пациенту рекомендовалось выбрать 2 карточки, которые образуют собой функциональную группу, интерпретирующую состояние пациента. Так, выявлено преобладание следующих цветовых пар (Рисунок 64):

1 место – пара «синий-черный» - стремление к покою с негативным состоянием к ситуации и неудовлетворительным отношением к себе (43,7%);

2 место – пара «синий-серый» - негативное состояние, стремление к покою, отдыху и потребности освободиться от стресса (27,3%);

3 место – пара «фиолетовый – черный» и пара «черный – фиолетовый» - негативное состояние опрашиваемого, состояние напряженности, мечты о гармонии (13% и 13%);

4 место – пара «красный – черный» - негативное состояние и стремление уйти от неблагоприятной ситуации, злость (3%).

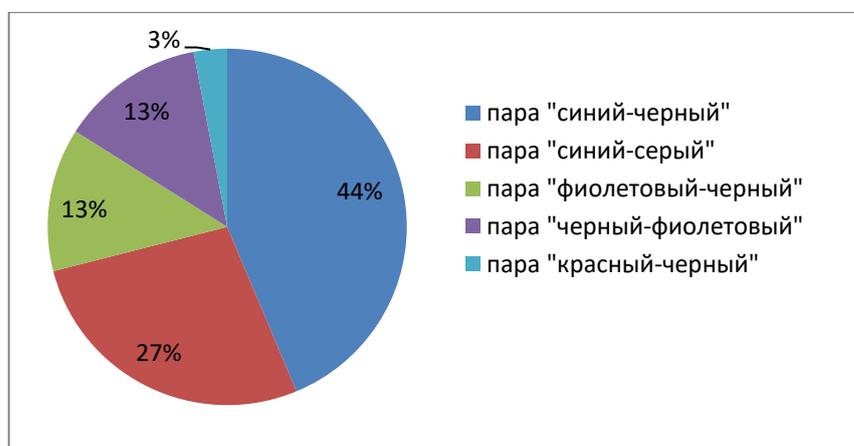


Рисунок 64 – Результаты прохождения теста Люшера до начала лечения

В 100% случаях пациенты чувствуют дискомфорт и находятся в негативном состоянии. На этапах проведенного лечения психологическая картина настроения пациента претерпевала изменения в сторону улучшения ситуации (Рисунок 65):

1 место – пара «синий-зеленый» характеризующая чувство удовлетворенности, спокойствия, отчуждение от стрессовых ситуаций и конфликтов (32,2%);

2 место – пара «синий-красный» указывает на чувство целостности опрашиваемого, потребность во внимании к нему (35,7%);

3 место – пара «фиолетовый-черный» - сохранение негативного состояния (13,9%);

4 место – пара «зеленый-красный» - активное стремление к успеху, принятию самостоятельных решений и преодолению преград (13,2%);

5 место – пара «черный-фиолетовый» - напряженность, мечта о гармонии (5%).

Полученные данные опроса указывают на преобладание пациентов с благоприятным настроением к лечению и улучшением общего психосоматического фона (86,1%).

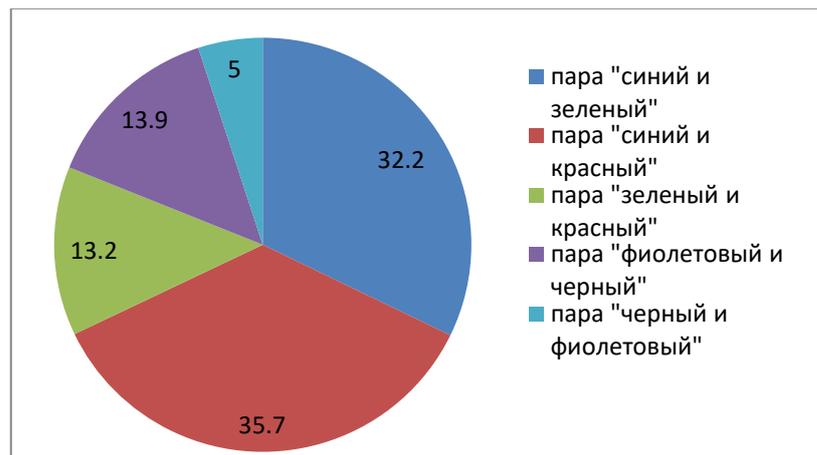


Рисунок 65 – Результаты прохождения теста Люшера во время проводимого лечения (на 9 день)

После проведенного лечения лишь 1,6% опрашиваемых подтвердили напряженность в своем состоянии, что связывают с возможными рецидивами данного заболевания, 98,4% испытывают чувство спокойствия и активное стремление к преодолению трудностей (Рисунок 66).

1 место – пара «синий-красный» указывает на чувство целостности, активное стремление и потребность во внимании (41,8%);

2 место – пара «синий-зеленый» подразумевает чувство удовлетворенности, спокойствия и нежелание участия в конфликте, стрессе (30,4%);

3 место – пара «зеленый-красный» показывает активное стремление к успеху, самостоятельным решениям и преодолению преград (17,3%);

4 место – пара «красный-синий» - активное стремление к деятельности, впечатлениям, удовольствию (8,9%);

5 место – пара «фиолетовый-черный» - сохранение негативного состояния (1,6%).

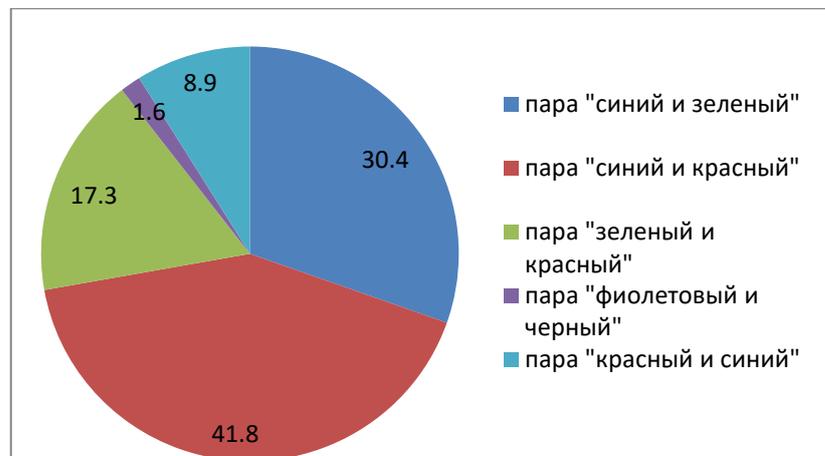


Рисунок 66 - Результаты прохождения теста Люшера после проводимого лечения

Анализ полученных данных подтверждает эффективность всех применяемых методов лечения, по возможности восстановления психо-эмоционального статуса пациента, качества его жизни и повышение мотивационной способности к проводимой терапии.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для осуществления поставленных нами задач клинического исследования на основании ретроспективного анализа медицинской документации, специализированной литературы, рекомендаций ВОЗ, на базе кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и на базе ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» было проведено обследование групп пациентов как со здоровой СОР, так и с наличием первичных и вторичных элементов поражения.

Анализ источников отечественной и зарубежной литературы визуализирует важность изучения данной проблемы через информацию о результатах лечения патологических процессов СОР, которые доминируют в структуре стоматологической заболеваемости, низкой выявляемости на начальных этапах развития и тенденции к злокачественной трансформации. Кроме того, объективизируют целесообразность ранней диагностики изменений СОР на доклиническом уровне и необходимость ее в условиях скомпрометированной слизистой в рамках онконастороженности, путем мониторинга существующих методов и клиничко-ориентированных технологий, используемых в медицине, оценка их клинической эффективности и повышение мотивационной активности к стоматологическому лечению.

Ретроспективный анализ специально созданных на кафедре стоматологии ФДПО анкет, предоставленных пациентам, обратившимся на прием и врачам стоматологического профиля, работающих в поликлиниках разной формы собственности, выявил низкий уровень знаний в области методов и способов ранней визуализации патологических состояний СОР, методов их лечения, низкий уровень мотивационной активности к обращению за специализированной помощью со стороны пациентов. Полученные результаты совпадают с

исследованиями, проведенными М. А. Ахмадовой, с соавт., еще в 2016 году, где регистрировался низкий уровень своевременной диагностики заболеваний СОР, что указывает на актуальность поиска новых способов и технологий для реализации данной проблемы и являются одним из приоритетных направлений современной медицины, решение которой обозначено государственной политикой и не теряет актуальности и по сей день [3].

В. В. Садовский (2011) при проведении социологического опроса 11369 врачей стоматологического профиля выявил, что наиболее часто применяемым методом диагностики является стандартный визуальный осмотр полости рта (89%), при котором выявляются только клинически определяемые стадии патологического процесса. По данным С. В. Латышевой (2016) всего 11% врачей стоматологического профиля указали на применение цитологического исследования, хемилюминесцентного и флуоресцентных методов диагностики [44].

В проведенном нами интервьюировании врачей-стоматологов разной формы собственности в количестве 200 человек определено, что лишь 7% врачей используют инструментальные методы онкоскрининга (4% используют АФС, 3% VELscope), 93% стоматологов используют лишь визуальный осмотр СОР.

В результате проведенного анализа отчетных форм №039-2/у-88, дана оценка распространенности и структуры патологии СОР за 2015-2017 года, где определена тенденция их роста в структуре всей стоматологической заболеваемости. По данным отчетно-учетных документов ГАУЗ НО «Стоматологическая поликлиника г. Дзержинска» и кафедры стоматологии ФДПО, заболевания СОР занимают 1,14% и 16,78% среди всех патологий с превалированием предраковых форм: эрозивно-язвенной формы КПЛ (24,15% и 28,1%), лейкоплакии (21,6% и 24,74%).

По данным Е. А. Зыковой (2016) по г. Нижневартовск за 7 лет, были получены данные, подтверждающие тенденцию роста патологий СОР в структуре стоматологической заболеваемости (3,4%), но, в отличие от наших данных с превалированием кандидоза (17%), затем 5% КПЛ, 5% травматические повреждения и 3% лейкоплакия [26].

Анализ полученных результатов других авторов по разным областям РФ выявил аналогично высокую распространенность заболеваний, особенно групп, относящихся к предраковым, с высокой возможностью озлокачествления, что указывает на неоспоримую актуальность проблемы ранней диагностики и увеличения уровня онконастороженности как со стороны врачей, так и пациентов [3, 25, 149, 153].

К. Dhanuthai (2016) (Таиланд) определил высокую распространенность предраковых форм заболеваний СОР, среди которых, доминировала локализация в области СО альвеолярного отростка и языка (1411 случай – 6,23%) [126]. При исследовании в Индии, было определено 57,9% эрозивно-язвенных форм КПЛ СОР [153].

Проблемы ранней диагностики патологических изменений СОР не потеряли своей актуальности в настоящее время, по причине того, что своевременное определение предраковых форм заболеваний СОР, а также поражений на доклиническом уровне, минимизирует возможность их озлокачествления [3, 44, 159].

Научно-технический процесс не стоит на месте. Каждый день в мире появляются разнообразные новые методов и средства для решения поставленной проблемы [158, 159].

А. В. Борисенко с соавт. (2017) определили необходимость ранней диагностики очагов лейкоплакии СОР с последующей верификацией очага поражения при помощи его биопсии. Они доказали не только прямое влияние вредных факторов (курение, прием алкоголя, травматизация участка поражения) на процесс озлокачествления, но и указали на необходимость проведения более обширных диагностических мероприятий для правильной верификации диагноза и назначения своевременного лечения [6].

При проведении диссертационного исследования первостепенно, все пациенты проходили социологический опрос с целью выявления предрасполагающих факторов риска. Полученные данные свидетельствуют о

наличии вредных производственных факторов (13%), 85,3% интервьюированных указали на курение в течение долгого промежутка времени.

О. В. Бондаренко с соавт. (2017) исследовали флуоресцентную возможность здоровой СОР, так и при наличии патологических элементов, где доказали, что при флуоресценции можно выявить истинные границы поражения, которые зачастую не совпадают с границами очага при визуальном осмотре, участки гашения флуоресценции были выявлены при эрозивно-язвенном процессе (ХРАС), а участки лейкоплакии вызывали белесоватое свечение [86].

При обследовании групп пациентов со здоровой СОР и при эрозивно-язвенных процессах, кератозах, были расширены возможности применения флуоресценции, которые увеличивали потенциал и диагностические возможности данных систем (выявление истинных границ очага поражения и скрытых элементов поражения, диагностика увеличения концентрации микроорганизмов, свидетельствующих об ухудшении гигиенического статуса пациента).

Установлена клиническая эффективность применения отечественной скрининговой системы АФС, направленной на выявление патологических процессов СОР на доклиническом этапе, проведена оценка данной системы, определяя параметры диагностической информативности.

Применение аппарата АФС при диагностике СОР выявил разный спектр ее свечения как в норме, так и при наличии патологических изменений, что несет высокую диагностическую важность для их дифференцировки. Полученные данные совпадают с исследованиями Н. И. Крихели с соавт. (2016), где аналогично были установлены различия спектра свечения при анализе полученных флуоресцентных образов [90].

Профессор Л. Н. Максимовская (2016) во многих своих исследованиях доказывает не только высокую эффективность применения отечественной системы АФС для верификации поражений СОР, но и регламентирует данную систему как высокодоступную, даже по системе ОМС [75].

При проведении обследования 250 пациентов с использованием флуоресцентной стоматоскопии, была определена чувствительность и

специфичность метода (98% и 75%), что совпадает и подтверждает полученные данные Н. Н. Булгаковой с соавт. (2016), которые определили высокую информативность применения отечественного аппарата АФС, чувствительность и специфичность приближающуюся к 100%, что популяризирует его применение среди врачей стоматологического профиля [90].

Зарубежные же диагностические системы Microlux DL и Orascoptic DK не нашли широкого применения в стоматологической практике по причине сложности проведения процедуры и внедрения дополнительных реактивов (обработка поверхности очага уксусной кислотой) и затем уже проведение исследования волоконно-оптическим источником света или использованием устройства три-в-одном с портативным источником света [150].

При сравнении с другими методами: система ViziLite plus имеет чувствительность, приближающуюся к 100%, но при очень низком результате специфичности всего 0-14% [15, 134, 137].

Определяя диагностические возможности системы VELscope, его чувствительность находилась в диапазоне от 60% до 95%, а специфичность от 81% до 94% [90, 134].

Диссертационная работа Т. П. Горячевой (2018) по изучению диагностических возможностей аппарата VELscope, определяет критерии оценки полученных оптических образов и верифицирует оттенки полученных цветов по шкале RAL, что повышает его диагностическую значимость.

Полученные клинические данные диссертационного исследования Т. П. Горячевой (2018), определили чувствительность метода в 98%, при специфичности 75%, что указывает на высокую точность дифференциации с использованием данного аппарата здоровой СОР от ЗНО в области СОР, но, за счет низкой специфичности, дифференцировка доброкачественных новообразований между собой становится затруднительным [15].

Для большей объективизации оптических образов и увеличения достоверности анализа, в нашем исследовании проведена их обработка при помощи стандартизированной компьютерной утилиты Color Spatioplotter 2.46 с

выделением и уточнением параметров цветового кода (для получения более надежных результатов, регистрация проходила в 12 точках на изображении, с выделением среднего значения). Было получено распределение цветовых значений в системе координат «х» и «у» и в системе Lab, что позволяет дополнительно верифицировать полученные изображения по предоставленным параметрам.

Как в зарубежной, так и отечественной специальной литературе сделан акцент на важность лечебного этапа. Наиболее новой, популярной технологией является ФДТ, используемая как обособленно, так и в комбинации с медикаментозными схемами. Эффективность ее использования зависит от выбора ФС и самого источника излучения. В проводимом диссертационном исследовании, оценка эффективности использования медикаментозных и комбинированных схем оценивали как по лабораторным показателям, так и по изменению клинической картины.

Нами были обследованы 200 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР и кератозами, которые были разделены на 5 групп (по 20 человек), в зависимости от применяемого метода лечения. По критериям нормализации лабораторных показателей и клинической картины выделялись наиболее эффективные схемы применяемой терапии, в зависимости от нозологической формы патологии.

При проведении ФДТ, аппаратом выбора стал отечественный фототерапевтический светодиодный аппарат АФС с длиной волны 450 нм и 660 нм, для проведения сравнения их клинической эффективности.

Благодаря доступности проведения лабораторных методов исследования ротовой жидкости (ПЦР диагностика, хемилюминесцентный метод, микробиологические анализы, рН – метрия) стало возможным выявить малейшие изменения в исследуемом биологическом субстрате, проанализировать динамику их изменения при назначении соответствующего лечения и определить эффективность их использования.

Так, Ю. Н. Уруков с соавт. (2015) определили сдвиг рН ротовой жидкости в кислую среду при патологических изменениях СОР. Исследования Ю. В.

Фазыловой с соавт. (2018) установили сдвиг рН ротовой жидкости при КПЛ СОР в сторону закисления и его восстановление при назначенной схеме консервативного медикаментозного лечения [111]. Нами были получены данные, которые указывают на сдвиг рН в кислую сторону при преимущественно эрозивно-язвенных поражениях СОР, при кератозах наблюдалось либо небольшое защелачивание ротовой жидкости или не наблюдалось изменений. При всех используемых схемах лечения было достигнуто восстановление КЩБ, но в разные временные промежутки. Наиболее короткие сроки восстановления (7-9 сутки) были достигнуты при применении лекарственной терапии в комплексе с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатора «Фотодитазин».

Хемилюминесцентный анализ ротовой жидкости – наиболее новый и перспективный способ регистрации изменений на клеточном уровне. Работа С. С. Григорьева (2016) доказывает, что использование данного лабораторного метода позволит регистрировать изменения про- и антиоксидантной активности при патологических изменениях СОР, предраках и онкологии, что и подтверждено в данной работе [22]. При анализе полученных результатов можно определить эффективность всех применяемых методов, регистрирующихся по нормализации пороговых значений определяемых показателей. Так, в контрольной группе $S = 879 \pm 7,3$, $tg2 96,5 \pm 1,4$, a и $Z 0,173 \pm 2,1$ и $5,5 \pm 1,5$, $I_{max} 99,3 \pm 1,4$, при наличии процессов с нарушением процесса ороговения - $S = 1084 \pm 1,7$, $tg2 73,5 \pm 1,1$, a и $Z 0,197 \pm 1,7$ и $6,128 \pm 2,1$, $I_{max} 112 \pm 1,5$, при эрозивно-язвенных поражениях - $S = 1543 \pm 3,5$, $tg2 56,4 \pm 0,5$, a и $Z 0,213 \pm 0,9$ и $6,53 \pm 1,3$, $I_{max} 280 \pm 5,1$.

Но наиболее важным явился временной анализ восстановления показателей, где при использовании комплексного метода лечения с ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатора «Фотодитазин», оно было достигнуто на 7 день применения. Полученные результаты при онкологии СОР регистрируются в виде значительного превышения интенсивности хемилюминесценции, что совпадает с данными полученных С. С. Григорьевым (2016) - $I_{max} (M \pm m)$ мВ при патологических изменениях СОР 225 ± 25 , показатели светосуммы $S (M \pm m)$ мВ 1529 ± 200 , при онкологии - $I_{max} (M \pm m)$ мВ 385 ± 25 , $S (M \pm m)$ мВ 2476 ± 200 .

Интерпретация результатов микробиологического исследования показала, что наиболее частыми микроорганизмами, высеиваемых на разных питательных средах стали: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Candida albicans*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcus faecium*, *Neisseria*, увеличение пороговых значений которых регистрировались как у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями (в 100% случаях), так и у пациентов с кератозами (57%). Е. С. Леонтьев с соавт. (2014) получил аналогичные данные, которые свидетельствуют о большей обсеменённости микроорганизмами очагов поражения с нарушением целостности эпителия, что связано с ухудшением гигиенического статуса.

Преобладающей микрофлорой при эрозивно-язвенных поражениях СОР является *Streptococcus mutans* (28%), *Streptococcus salivarius* (26%) и *Enterococcus faecium* (21%), при кератозах СОР - *Streptococcus mutans* (34%), *Streptococcus salivarius* (29%) и *Enterococcus faecium* (17%).

Ранее было указано на смещение рН ротовой жидкости в кислую среду, что проявляет закономерность с увеличением пороговых значений *Lactobacillaceae*.

Группа авторов: Е. С. Леонтьев с соавт. (2014), Ю. В. Фазылова с соавт. (2018), диссертационное исследование А. Г. Довнар (2018), Л. Н. Дроботько с соавт. (2017) доказали смещение микрофлоры полости рта в сторону увеличения грибов рода *Candida* при разных нозологических формах патологических изменений СОР. Данные, полученные нами в клиническом исследовании у всех 100 пациентов как с эрозивно-язвенными поражениями, так и с кератозами, подтверждают увеличение пороговых значений грибов рода *Candida*, что ведет к корректировке назначенного местного лечения с добавлением антимикотиков [111].

При анализе эффективности лечения по нормализации значений микрофлоры видно, что аналогично другим исследованиям, комбинированная схема с ФДТ 660 нм достигает результата в наиболее короткие сроки (7 день).

Е. С. Леонтьев с соавт. (2014) доказал увеличение пародонтогенной флоры у пациентов с КПЛ. В нашем клиническом исследовании, всем пациентам была назначена ПЦР диагностика с элементов поражения, с целью выявления пародонтогенной флоры: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*,

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*.

Анализ полученных данных при ПЦР анализе выявил, что у 100 пациентов с заболеванием СОР, доминирующей микрофлорой были *Prevotella intermedia* (59%) *Tannerella forsythia* (19%), *Fusobacterium nucleatum* (8% случаев), *Porphyromonas endodontalis* высевался в 7% случаев, *Porphyromonas gingivalis* (4%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (3% случаев), и *Treponema denticola* не была выявлен ни у одного пациента. Полученные результаты не совпадают с результатами Е. С. Леонтьева, который наблюдал увеличение в очаге поражения КПЛ только двух возбудителей *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (Е. С. Леонтьев, 2014).

Большое количество исследований направлено на усовершенствование схем лечения СОР. Так, в своей диссертационной работе, А. А. Тогонидзе (2014) были апробированы схемы лечения разных форм лейкоплакии СОР, при которых рекомендованы медикаментозные схемы лечения, а при веррукозной и эрозивной форме – включение в схему хирургического метода (лазерная абляция) [52].

Ю. А. Македонова с соавт. (2016) исследовали эффективность медикаментозных схем лечения КПЛ, немедикаментозных (тромбоцитарная аутоплазма) и физиотерапевтических способов (лазеро- и рефлексотерапия) и акцентировали внимание на не всегда хорошие результаты лечения, что актуализирует поиск новых методов, повышающих эффективность терапевтического воздействия на очаги поражения [49, 50, 99, 121].

Но, необходимо обратить внимание на то, что большинство применяемых методов являются инвазивными, что зачастую ведет к негативному настрою пациента к предстоящему лечению.

Большое количество авторов популяризируют ФДТ лечения как один из перспективных, малоинвазивных и высокоэффективных методов лечения.

Ю. П. Истомин с соавт. (2016) в качестве лечения очагов лейкоплакии использовал ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон», активируемый лазерной установкой. Болевой синдром проходил на 3-7 сутки терапии, а полная эпителизация элементов поражения достигалась через 3-6 недель. Нами, как

альтернативный источник лазерного излучения, был использован аппарат АФС для ФДТ с длиной волны 660 нм и 450 нм и достигнуты результаты, не уступающие лазерной установке, но при более низких денежных затратах [112].

Из полученных нами данных, можно выявить неоспоримый эффект лекарственной терапии на фоне ФДТ 660 нм с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», при использовании которого, снижение болевого синдрома наблюдалось уже после первого применения.

Оценка скорости эпителизации очагов поражения выявила так же преимущество использования комбинированной терапии. При ФДТ 450 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» при эрозивно-язвенных поражениях средняя скорость эпителизации 19,97%, при кератозах – 14,2%, при ФДТ 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» уже на 7 день и 11 день соответственно достигнута полная ремиссия заболеваний, при скорости эпителизации 22,315% и 18,174%

В проводимом исследовании, О. Ф. Рабинович с соавт. (2016) установили эффективность использования трех разных схем лечения КПЛ: медикаментозная терапия, комбинированный метод и обособленно ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин», источник света при котором - лазер «Алод-1». В 1 группе болевой синдром купировался на 7-8 день, во 2 группе – 4-5 день, в 3 группе – 7-8 день (О. Ф. Рабинович с соавт., 2016). Полученные в результате диссертационного исследования данные показывают, что при применении медикаментозной терапии полной исчезновение болевого синдрома приходилось на 11 день, при комбинированной терапии – 3-5 день, ФДТ 660 нм – 11 день, ФДТ 450 нм – 9 день. Но, так же было доказано, что ФДТ при использовании аппарата АФС 660 нм стал достойной альтернативой лазерным аппаратам, которые гораздо выше по себестоимости.

Л. П. Герасимова с соавт. (2017) так же проводила сравнение медикаментозной терапии и комбинированного метода на фоне ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» и лазером «Алод-01» при лейкоплакии СОР. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости нормализовались только

по истечении 1 месяца, при медикаментозной терапии по истечении 1,5 месяцев не была достигнута полная элиминация очага поражения, что значительно отличается от данных полученных нами, где на 17 день наблюдалась нормализация пороговых значений антиоксидантной активности при медикаментозной терапии, при ФДТ – на 3-7 день [18].

Кроме заболеваний СОР, очень часто можно наблюдать поражения губ. И. М. Рабинович с соавт. (2016) проводил сравнение медикаментозной схемы лечения хейлита и комбинированной с ФДТ и фотосенсибилизатором «Фотодитазин». Во 2 группе пациентов уже после второй процедуры в 47% случаев, а после третьей – у 68% наблюдалось клиническое выздоровление, что значительно превышает сроки заживления у пациентов 1 группы (И. М. Рабинович с соавт., 2016).

А. С. Лапченко (2015) благодаря полученным клиническим данным актуализирует применение ФДТ как альтернативный метод лечения патологий не только СОР, но и ЛОР-органов в целом. Разработанные комбинированные методики позволяют не только снизить применение дорогостоящих лекарственных препаратов, но и снизить сроки реабилитации больных (А. С. Лапченко, 2015).

При рассмотрении влияния заболеваний СОР на психологический фон пациента и на качество его жизни, было использовано 3 основных опросника. Полученные результаты свидетельствуют о негативном восприятии своего состояния, что провоцирует угнетенное настроение и отсутствие мотивации к назначенному лечению.

В своем исследовании П. Б. Жовтяк с соавт. (2016) проанализировали психоэмоциональный статус пациентов с наличием КПЛ СОР, результаты исследования которого совпадают с полученными [22].

Диссертационное исследование А. В. Шакировой (2015) направленно на обследование пациентов с осложненными формами КПЛ, отметило преобладание астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов в исследуемых группах [123].

Последние исследования Ю. Н. Перламутрового с соавт. (2017) регистрируют отягощение психологического статуса пациентов с дерматозами в сторону депрессивного синдрома [69].

П. Б. Жовтяк, С. С. Григорьев (2017) оценивали степень эмоционального напряжения у группы пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ, используя более расширенную форму опросника - ОНП-49-RU. Анализ полученных результатов выявил, что ухудшение качества жизни по сравнению с контрольной группой зарегистрировано в 79,1% с преобладанием граф «ограничение функций» и «психологический дискомфорт» [24].

При ретроспективном анализе опросников, нами получено: при анализе ответов на вопросы здоровых пациентов результаты однозначно составляли 14 баллов; в группе пациентов с поражениями, проявляющимися в виде нарушения процессов ороговения (типичная форма КПЛ, типичная форма лейкоплакии и др.) - $36 \pm 4,5$ балла; самые высокие показатели наблюдались в группе пациентов с эрозивно-язвенными поражениями - $48,5 \pm 3,5$ балла.

Все полученные результаты, позволят полагать, что любые поражения СОР несут неблагоприятное влияние на трудовую и социальную жизнь индивидуума с преобладанием ограничений функций пациента, а также нарушения физического развития.

Полученные данные текущего исследования открывают не только новые перспективы малоинвазивного лечения, но и сокращают сроки восстановления нормальной структуры СОР, что несет благоприятное влияние на качество жизни пациента.

ВЫВОДЫ

1. Результаты социологического исследования объективизируют проблему онкоскрининга патологических состояний СОР среди специалистов стоматологического профиля, поскольку только 18,5% из них занимаются лечением пациентов с заболеваниями СОР, 6% - владеют технологиями онкоскрининга, 94% имеют ограниченные знания и незакрепленные мануальные навыки.

Среди пациентов наблюдается низкая мотивационная активность к стоматологическим профилактическим осмотрам (1% - 1 раз в год, 7,8% - 1 раз в 6 месяцев) на фоне установленных факторов риска развития заболеваний СОР (15,2%) и патологических изменений СОР - 17,8%.

2. Ретроспективный анализ медицинской документации доказывает высокую распространенность заболеваний СОР в структуре стоматологической заболеваемости (17,92%) и подтверждает увеличение обращений пациентов за стоматологической помощью в 1,6 раза с 2015 по 2017 года. Зонами повышенного риска поражения СОР с нарушением целостности эпителия являются: слизистая оболочка щек и боковая поверхность языка (ТК ВОЗ 19, 20, 44, 45), где доминируют КПЛ (эрозивно-язвенная форма - 52,25%) и лейкоплакия (46,34%).

3. Флуоресцентная стоматоскопия – современная технология с высокой степенью чувствительности (98%), специфичности (75%), прогностичности отрицательного (96,15%) и положительного результатов (100%). Расшифровка полученных оптических образов с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter 2.46, основанной на регистрации спектра аутофлуоресценции и стандартизации его показателей, снижает вероятность диагностических ошибок и повышает эффективность ранней диагностики патологических изменений СОР.

4. Использование фотодинамической терапии с длиной волны 660 нм и фотосенсибилизатором «Фотодитазин» сокращает сроки эпителизации эрозивно-

язвенных поражений в 2,8 раз на фоне средней скорости эпителизации - 22,315% и приводит к стойкой и длительной ремиссии (12 месяцев).

5. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями до лечения на фоне смещение рН ротовой жидкости в кислую сторону (рН = 5,5) наблюдается увеличение прооксидантной активности ($I_{max} = 280 \pm 5,1$; $a = 0,213 \pm 0,9$ и $Z = 6,53 \pm 1,3$) и сдвиг микробного ландшафта в сторону увеличения микроорганизмов с деструктивным механизмом действия (*Prevotella intermedia* – 59%, *Tannerella forsythia* – 19% и *Fusobacterium nucleatum* – 8%). В результате проведенного лечения происходит нормализация кислотно-щелочного баланса, микрофлоры в области очага поражения и восстановление антиоксидантной активности.

6. Проведенное лечение нормализует качество жизни пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР с $\sum \text{OHIP-14-RU} = 48,5 \pm 3,5$ балла ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) до показателей нормы $\sum \text{OHIP-14-RU} = 14$ ($p < 0,05$), определяемых на 9 день проводимой фотодинамической терапии длиной волны 660 нм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого и очень высокого риска возникновения онкопатологии необходимо, в обязательном порядке, проводить онкоскрининг, вне зависимости от патологических проявлений на СОР.

2. Для онкоскрининга использовать аутофлуоресцентную стоматоскопию с помощью отечественного аппарата АФС (ООО «Полироник», Москва).

3. Для реализации онкоскрининга необходимо соблюдать следующие условия: диагностику проводить при полностью выключенном источнике искусственного света и приглушенном естественном освещении, с защитой глаз врача и пациента очками со специальными светофильтрами предоставленными в наборе, источник света должен находиться на расстоянии приблизительно 10 см,

4. Для ведения фотопротокола пациента с целью мониторинга проводимого лечения необходимо использовать специальный желтый светофильтр, позволяющий фиксировать изменения спектра излучения.

5. Обработку полученных данных проводить с помощью стандартизированной программы Color Spatioplotter ver 2.46 для обработки оптических образов, которая позволяет объективно оценить степень выраженности изменений цветового кода и установить критерии оптических образов в норме и при патологии.

6. В рамках НМО и дополнительного образования организовать циклы занятий, цель которых – повышение знаний в области заболеваний СОР и освоения современных, малоинвазивных скрининговых программ.

7. При лечении пациентов с заболеваниями СОР использовать комбинированный метод лечения с внедрением ФДТ, реализованной с помощью отечественного аппарата АФС, длиной волны 660 нм, насадками С2 и С4 типа (ООО «Полироник», Москва) и фотосенсибилизатором «Фотодитазин».

8. Фотосенсибилизатор наносится на очаг поражения аппликационным методом, с заранее приглушенным естественным и искусственным светом, длительностью 20 минут, после чего, начать активацию источником света - АФС 660 нм в течении 10 минут. Количество сеансов 3-10, через день, в зависимости от объёма повреждения СОР.

9. С2 насадка применяется для элементов поражения в труднолокализованных областях, но при этом, проводя терапию, держать источник света не ближе 0,5 см, чтобы избежать перегревания. Насадка С4 позволяет подводить источник вплотную к облучаемой области и охватывать поражения значительные по распространенности.

10. Всем пациентам с поражениями СОР, как с нарушением целостности эпителия, так и с нарушением процессов ороговения, необходимо проводить регистрацию дисбиотических нарушений и определение уровня грибов рода *Candida* для коррекции назначенного лечения.

11. Все пациенты, с эрозивно-язвенными поражениями СОР, после проводимого лечения, должны быть поставлены на диспансерный учет и наблюдаться в сроки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев, с целью предупреждения рецидивов заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС – аутофлуоресцентная стоматоскопия

БХЛ – биохемилюминометр

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВПГ- вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГАУЗ НО – государственная автономное учреждение здравоохранения

Нижегородской области

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта

ИПФ РАН – институт прикладной биологии Российской академии наук

ОКТ – оптическая когерентная томография

ККГ – красная кайма губ

КПЛ – красный плоский лишай

КПУ – индекс интенсивности кариеса зубов

КЩБ – кислотно-щелочной баланс

ЛС – лекарственное средство

ЛТ – лекарственная терапия

МЗ – министерство здравоохранения России

МСНО - многослойный плоский неороговевающий

МСО – многослойный плоский ороговевающий

НПВС – нестероидная противовоспалительная терапия

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОМС – обязательное медицинское образование

ООО – общество с ограниченной ответственностью
ОФ – ограничение функций
ПД – психологический дискомфорт
ПИМУ – приволжский исследовательский медицинский университет
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОР – прогностичность отрицательного результата
ППР – прогностичность положительного результата
ПР – психологические расстройства
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
СД – социальная дезадаптация
СДАП – солкосерил дентальная адгезивная паста
СО – слизистая оболочка
СОР – слизистая оболочка рта
ССС – сердечно-сосудистая система
СССР – Союз Советских Социалистических Республик
СР – свободные радикалы
США – Соединенные Штаты Америки
ТК – топографический код
У – ущерб в результате стоматологической патологии
ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ФД – физический дискомфорт
ФДПО – факультет дополнительного профессионального образования
ФДТ – фотодинамическая терапия
ФР – физические расстройства
ФС – фотосенсибилизатор
ХРАС – хронический афтозный стоматит
ХЛ – хемилюминесценция

ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия

СРІТN – индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта

M – среднее арифметическое

m – стандартная ошибка среднего

ОНІР-14-RU – опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья»

LAB – цветовой формат

p – статистическая значимость

PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

PRP - плазмотерапия

RAL – таблица цветов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аматауни, Э.А. Сравнительная оценка влияния различных методов лечения на психоэмоциональный статус больных женщин с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и глоссалгией / Э.А. Аматауни // Вестник последипломного медицинского образования. – 2015. – № 2. – С. 24-28.
2. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ и населения Республики Крым / И.Г. Романенко, С.М. Горобец, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, Е.И. Каминская // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 3. – С. 52-57.
3. Ахмадова, М.А. Онконастороженность в практике врача-стоматолога / М.А. Ахмадова, М.И. Сойхер, Е.Ю. Чуянова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 6-9.
4. Бажина, И.И. Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с красным плоским лишаем / И.И. Бажина, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 3. – С. 28-30.
5. Бекжанова, О.Е. Эффективность сукцинасола в коррекции окислительного стресса крови у больных красным плоским лишаем рта / О.Е. Бекжанова, У.А. Шукурова // Клиническая стоматология. – 2017. – № 4. – С. 43-45.
6. Борисенко, А.В. Современный подход к диагностике лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко // Наука вчера, сегодня, завтра. – 2017. – № 3. – С. 26-34.
7. Булгакова, Н.Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н.Н. Булгакова, Е.А. Волков, Т.И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 27-30.
8. Булгакова, А.И. Результаты исследования заболеваемости и клинических проявлений в полости рта многоформной экссудативной эритемы /

А.И. Булгакова, З.Р. Хисматуллина, М.В. Зацепина // Стоматология для всех. – 2017. – № 4. – С. 16-18.

9. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Н.Н. Булгакова, Е.А. Волков, Т.И. Позднякова, Ю.А. Смирнова // Инновационная стоматология. – 2012. – № 1. – С. 58-60.

10. Возможности масс-спектрометрии MALDI-TOF в прогнозировании гнойно-септических осложнений после хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта [Электронный ресурс] / В.П. Омельченко, В.И. Кононенко, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 785. – Режим доступа: www.science-education.ru/129-21908. – Дата обращения: 12.11.2017.

11. Волков, Е.А. Клинический опыт применения аутофлуоресцентной визуализации для выявления заболеваний слизистой оболочки рта / Е.А. Волков, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова // Российская стоматология. – 2015. – № 1. – С. 11-12.

12. Гажва, С.И. Взаимосвязь структурных изменений полости рта с диффузными поражениями печени. / С.И. Гажва, Н.С. Касумов // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 99-101.

13. Гажва, С.И. Поражения слизистой оболочки полости рта и их структура при системных заболеваниях [Электронный ресурс] // С.И. Гажва, Н.С. Касумов, Д.М. Зызов / Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23539>. – Дата обращения: 25.09.2017.

14. Гажва, С.И. Распространенность заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области // С.И. Гажва, А.В. Дятел / Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10, Ч. 6. – С. 1076-1080.

15. Гажва, С.И. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта // С.И. Гажва, Т.П. Горячева, О.В. Шкаредная, А.А. Чунихин, Э.А. Базилян / СТМ. – 2017. – № 3. - Т. 9. - С. 119-125.

16. Галченко, В.М. Лечение больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / Л.И. Галченко, С.Ю. Бывальцева, Н.Е. Большедворская // Научный альманах. – 2016. – № 4-3. – С. 302-306.
17. Герасимова, Л.П. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта. / Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, М.Н. Вильданов // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 61-64.
18. Герасимова, Л.П. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки рта / Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, М.Н. Вильданов // Актуальные проблемы лазерной медицины : сб. науч. тр. / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб. : Б.и., 2016. – С. 183-185.
19. Гилева, О.С. Распространенность предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема). // О.С. Гилева, Т.В. Либик, К.В. Данилов / Онкология – XXI век : материалы XIX междунар. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии «Здоровье нации – XXI век». – М. : Б.и., 2015. – С. 122-127.
20. Гилева, О.С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-профилактического приема) / О.С. Гилева, Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова // Пермский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 18-24.
21. Горовая, А.С. Необходимость профилактики лейкоплакии как факультативного предрака СОПР / А.С. Горовая // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, №10. – С. 1517-1519.
22. Григорьев, С.С. Оценка клинической эффективности местного лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С.С. Григорьев, П.Б. Жовтяк // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 25-30.
23. Губанова, Е.И. Социальный статус семейного стоматолога по данным регионального социологического исследования / Е.И. Губанова, С.А. Котаниди // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 280-283.
24. Жовтяк, П.Б. Оценка влияния комплексной терапии на качество жизни больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / П.Б. Жовтяк, С.С.

Григорьев // Журнал статей здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 75-77.

25. Заркумова, А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А.Е. Заркумова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 272-317.

26. Зыкова, Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е.А. Зыкова // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 3. – С. 49-55.

27. Изменение уровня лизоцима, IGA и SIGA в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у разных возрастных групп женского пола / Е.А. Шевченко, Т.Е. Потемина, Н.Б. Куприянова, Е.В. Телеганова, К.С. Жиженина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 133.

28. Истомин, Ю.П. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором Фотолон / Ю.П. Истомин, Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский // Biomedical photonics. – 2016. – № 2. – С. 13-20.

29. Кандидоз слизистой оболочки рта при дисбиотических изменениях / Я.А. Лавровская, И.Г. Романенко, О.М. Лавровская, И.С. Придатко // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 3. – С. 27-30.

30. Кармалькова, И.С. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами «Фотолон» и 1% водным раствором метиленового синего в лечении эрозивно-язвенной патологии слизистой оболочки рта [Электронный ресурс] / И.С. Кармалькова, Е.Л. Колб // Фундаментальная наука в современной медицине-2016 : материалы сателлитной дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной, Т.В. Тереховой. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 131-136. – Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/9297>– Дата обращения: 20.05.2017.

31. Кармалькова, И.С. Фотодинамическая терапия эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта / И.С. Кармалькова // Здоровоохранение (Минск). – 2016. – № 8. – С. 28-32.

32. Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / С.А. Ханова, С.В. Сирак, И.М. Быков, А.Г. Сирак // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 13-18.

33. Клинико-экономические аспекты профессиональной гигиены рта / Е.Е. Олесов, Н.И. Шаймиева, А.Е. Олесов, В.И. Кононенко, Е.П. Юффа // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 131-135.

34. Клинический полиморфизм красного плоского лишая / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, А.Л. Бакулев, М.Г. Еремина, В.Н. Шерстнева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 652-661.

35. Коленко, Ю.Г. Местное применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / Ю.Г. Коленко // Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe. – 2017. – № 2-2. – С. 57-61.

36. Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / И.В. Старикова, Т.С. Дибцева, Т.Н. Радышевская, Т.В. Пысларь // Научный альманах. – 2017. – №4-3. – С. 268-271.

37. Кононенко, В.И. Диагностическая значимость масс-спектрометрического исследования слюны у больных раком слизистой оболочки полости рта [Электронный ресурс] / В.И. Кононенко, Д.В. Семочкин, Г.В. Антоненко // Актуальные проблемы клинической лабораторной диагностики. – Режим доступа: <http://econf.rae.ru/article/10510>. – Дата обращения: 20.10.2017.

38. Кононенко, В.И. Роль транскрипционного фактора, чувствительного к гипоксии, H₂O₂-inducible factor-1 в опухолевой прогрессии при раке слизистой оболочки полости рта / В.И. Кононенко, А.Ю. Максимов // Институт стоматологии. – 2015. – № 2. – С. 36-38.

39. Корень, Н.А. Диагностика изменений, возникающих в полости рта у онкологических больных старших возрастных групп (обзор) / Н.А. Корень, Т.Б. Ткаченко, Г.А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 2. – С. 275-278.

40. Кочурова, Е.В. Оценка экспрессии биомаркеров ротовой жидкости в диагностике предопухолевых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.В. Кочурова, В.Н. Николенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 1. – С. 103-107.
41. Крайнов, С.В. Оценка эффективности лазеротерапии при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / С.В. Крайнов, А.Н. Попова // Colloquium-journal. – 2017. – № 8. – С. 14-16.
42. Криодеструкция в лечении болезней слизистой оболочки полости рта / А.А. Никитин, Н.З. Спиридонова, В.П. Лапшин, Н.Р. Маковеева // Клиническая стоматология. – 2016. – № 3. – С. 39-45.
43. Кузьмук-Хрусталева, Д.Ю. Новые подходы к лечению многоформной экссудативной эритемы / Д.Ю. Кузьмук-Хрусталева, В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий // Вестник последиplomного медицинского образования. – 2012. – № 1. – С. 9-11.
44. Латышева, С.В. Обследование слизистой оболочки полости рта по рекомендации ВОЗ / С.В. Латышева, Т.В. Будевская // Стоматолог (Минск). – 2016. – № 2. – С. 73-75.
45. Лебедев, С.Н. Актуальные проблемы онкостоматологии России и пути их решения. / С.Н. Лебедев // Тверской медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 14-20.
46. Лечение заболеваний слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза у рабочих вредных производств и его влияние на качество жизни / Г.Ф. Минякина, М.Ф. Кабирова, А.А. Герасимова, Л.П. Герасимова, Л.М. Зенкова // Успехи современной науки. – 2017. Т. 2, № 5. – С. 104-107.
47. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита / А.В. Багрий, А.В. Ярцева, М.А. Власова, М.С. Кабанина // Евразийское научное обозрение. – 2017. – Т. 1, № 5. – С. 50-52.
48. Локальная и системная экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора - 1 α при развитии послеоперационных гнойных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта / В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.А. Демидова, В.В. Позднякова, И.А. Новикова, А.Ю. Максимов // Злокачественные

опухоли. – 2016. – № 4, Спецвып. 1. Материалы XX Российского онкологического конгресса (Москва, 15-17 ноября 2016 г.). – С. 195-196.

49. Македонова, Ю.А. Оценка микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой полости рта методом тромбоцитарной аутоплазмы / Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, И.В. Фирсова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 88-92.

50. Македонова, Ю.А. Экспериментальное изучение эффективности PRP – терапии при лечении заболеваний полости рта / Ю.А. Македонова, Е.И. Адамович, Е.Б. Марымова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 48-50.

51. Махмутова, А.И. онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / А.И. Махмутова, А.Б. Абдрашитова // Лучшая студенческая статья 2018. – 2018. - № 4. – С. 213-218.

52. Методы комплексной диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта / О.Ф Рабинович, И.И. Бабиченко, И.М. Рабинович, А.А. Тогонидзе // Стоматология. – 2014. – № 5. – С. 19-21.

53. 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 // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 3-7.

54. Михальченко, В.Ф. Анализ заболеваний слизистой оболочки полости рта в Волгоградской области [Электронный ресурс] / В.Ф. Михальченко, А.В. Михальченко, А.А. Боденкова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24203>. – Дата обращения: 12.09.2017.

55. Молекулярно-генетические маркеры рака слизистой оболочки полости рта / О.И. Кит, В.И. Кононенко, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 7. – С. 87-93.

56. Молочков, В.А. К лечению атипичного красного плоского лишая кожи и полости рта / В.А. Молочков, Ю.Н. Перламутров, Ю.В. Молочкова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 4, № 36. – С. 36-42.
57. Молочков, В.А. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая. / А.В. Молочков, А.В. Кильдюшевский, Ю.В. Молочкова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 213-220.
58. Молочкова, Ю.В. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области / Ю.В. Молочкова, В.А. Молочков, Н.К. Гринева // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 82-87.
59. Морфологический анализ плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих, А.С. Загородний, А.В. Щеглов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-1. – С. 82-85.
60. Никулина, Г.П. Магнитолазерная терапия в современной медицине. / Г.П. Никулина, М.С. Сиволапова // Вестник молодого ученого. – 2017. – № 3. – С.45-50.
61. Новый подход к лечению пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева, Е.С. Абрамова // Клиническая стоматология. – 2015. – № 3. – С. 30-35.
62. Обоснование новых методов диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта / Е.И. Адамович, Ю.А. Македонова, Е.Б. Марымова, А.Г. Павлова-Адамович // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – С. 27.
63. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О.В. Шкаредная, Т.П. Горячева, А.А. Чунихин, Э.А. Базикян, С.И. Гажва // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 119-125.
64. Особенности микроциркуляции полости рта при воспалительно-деструктивных заболеваниях / Д.В. Михальченко, Ю.А. Македонова, С.В.

Поройский, И.В. Фирсова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 85-89.

65. Оценка взаимосвязи экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора - 1 α в ткани рака слизистой оболочки полости рта с клиническими характеристиками заболевания / О.И. Кит, В.И. Кононенко, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова, В.В. Позднякова, И.А. Новикова // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 1, № 8. – С. 153-157.

66. Оценка клинической эффективности фармакологической композиции на основе кремнийцинкорганического глицерогеля в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Г.И. Ронь, Н.Д. Чернышева, Т.Г. Хонина // Институт стоматологии. – 2016. – № 1. – С. 60-63.

67. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О.С. Гилева, С.В. Кошкин, Т.В. Либик, Е.А. Городилова, И.Н. Халявина // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 9-14.

68. Патогенетическое обоснование лечебного действия препарата на основе лактоферрина у больных раком слизистой оболочки полости рта / О.И. Кит, В.И. Кононенко, С.Ю. Максюков, Е.Ф. Комарова, В.В. Позднякова, И.Р. Дашкова // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 23-29.

69. Перламутров, Ю.Н. Возможности использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая и вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, М.А. Сазонова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 117.

70. Почтарь, В.Н. Биохимические исследования ротовой жидкости у пациентов с многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, С.А. Шнайдер // Клиническая стоматология. – 2016. – № 2. – С. 28-33.

71. Почтарь, В.Н. Влияние сочетанного применения солкосерила, лизомукоида, квертулина на микробиоценоз ротовой полости у больных с

многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, О.А. Макаренко // Вестник стоматологии. – 2016. – № 2. – С. 22-27.

72. Почтарь, В.Н. Диагностическое значение содержание тромбоцитов у больных с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь // [Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe](#). – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 93-99.

73. Почтарь, В.Н. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны в процессе лечения многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь, Э. Деньга, С. Шнайдер // Modern Science-Moderni Veda. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 155-159.

74. Применение аппарата «FOTOSAN» в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ / Т.С. Чижикова, С.В. Дмитриенко, Р.Д. Юсупов, Т.В. Чижикова, О.Н. Игнатиади, Л.М. Абдулпатахова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 1. – С. 54-58.

75. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л.Н. Максимовская, А.А. Эрк, Н.Н. Булгакова, Б.В. Зубов // Стоматология для всех. – 2016. – № 4. – С. 34-37.

76. Применение газообразного озона в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, А.Н. Корденко, С.В. Кошелева, Р.М. Дуев // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 201-205.

77. Приоритетные направления в онкостоматологии Тверского района / А.Б. Давыдов, С.Н. Лебедев, И.К. Румянцев, В.И. Назаров // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 32-45.

78. Прогнозирование гнойно-септических осложнений у больных раком слизистой оболочки рта / В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова // Научное обозрение. – 2015. – № 16. – С. 214-219.

79. Прогнозирование и лечение гнойно-септических осложнений у больных раком слизистой оболочки рта путем оценки врожденных факторов

иммунной резистентности полости рта / В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 389-190.

80. Прогностическая роль масс-спектрометрии слюны в развитии гнойно-септических осложнений хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта / Е.Ф. Комарова, О.И. Кит, А.Ю. Максимов, В.И. Кононенко, А.А. Демидова // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 621.

81. Профилактика и ранняя диагностика – приоритетные направления в онкостоматологии Тверского района / А.Б. Давыдов, С.Н. Лебедев, И.К. Румянцев, В.И. Назаров // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 11-16.

82. Прямая визуализация аутофлуоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта [Электронный ресурс] / С.И. Гажва, Т.П. Горячева, А.Г. Григорьева, А.Ю. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17111>. – Дата обращения: 25.09.2017.

83. Рабинович, О.Ф. Клинико-лабораторное обоснование применения фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая / О.Ф. Рабинович, А.В. Гусева, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2015. – № 2. – С. 40-43.

84. Рабинович, О.Ф. Лечение пациентов с тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением фотодинамической терапии / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 27-30.

85. Рабинович, О.Ф. Патогенетическое лечение тяжелых форм плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.В. Гусева // Клиническая стоматология. – 2015. – № 1. – С. 24-26.

86. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флуоресценции / О.В. Бондаренко, С.И. Токмакова, Л.Ю. Побединская, В.А. Сгибнева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 6. – С. 26-27.

87. Рахова, В.Н. Применение лекарственных средств природного происхождения в комплексной терапии ХРАС / В.Н Рахова, Н.С. Оксас // Современные тенденции развития. – 2015. – № 9-2. – С. 60-62.

88. Рединова, Т.Л. Динамика заболеваемости слизистой оболочки полости рта населения Удмуртской республики // Т.Л. Рединова / Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 4. – С. 22-24.

89. Редкий случай изолированного эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы / Ю.В. Молочкова, М.А. Амхадова, Ю.Н. Перламутров, М.А. Бобров // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 8. – С. 681-685.

90. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта / Н.И. Крихели, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова, Е.Ю. Прокудина // Российская стоматология. – 2016. – № 4. – С. 13-17.

91. Результаты иммуногистохимического исследования плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Г.Ф. Минякина, М.Ф. Кабирова, А.А. Герасимова, Л.П. Герасимова, Т.Ф. Ахметова, Т.З. Кабиров // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 156-161.

92. Роль тканевых факторов транскрипции, ангиогенеза и апоптоза гнойных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта [Электронный ресурс] / В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова, В.В. Позднякова, И.А. Новикова // II Онкологический форум Юга России, посвященный 85-летию Ростовского НИОИ (Ростов-на-Дону, 31 окт.-1 ноябр. 2016 г.): тезисы. – С. 54. – Режим доступа: http://umedp.ru/PDF/tezisy_onkoforum.pdf. –Дата обращения: 16.11.2017.

93. Ронь, Г.И. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамциналоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова, И.В. Емельянова // Стоматология. – 2015. – № 2. – С. 13-16.

94. Рутковская, А.С. Диагностика плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А.С. Рутковская, Л.Л. Александрова, Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2017. – № 2. – С. 2-8.
95. Саакян, Б.С. Острый и хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) / Б.С. Саакян, С.С. Саакян // Авиценна. – 2017. – № 14. – С. 18-23.
96. Саакян, Э.С. Современный взгляд на патогенез и лечение красного плоского лишая / Э.С. Саакян, В.А. Журюенко // Наука и образование: проблемы и стратегии развития. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 2-7.
97. Силантьева, Е.Н. К вопросу о комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.Н. Силантьева, Н.В. Березина // Научный альманах. – 2016. – № 6-2. – С. 374-376.
98. Силантьева, Е.Н. Сочетанное применение фитопрепарата в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Е.Н. Силантьев, А.И. Заболотный // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – Т. 37. № 5. – С. 44-46.
99. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Ю.М. Федотова, Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, И.В. Фирсова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 108.
100. Состояние стоматологического статуса взрослого населения в зависимости от наличия заболеваний слизистой оболочки полости рта // Р.М. Мамедов, А.Р. Ализаде, Л.К. Ибрагимова, Б.М. Гамзаев / Проблемы стоматологии. – 2013. – № 6. – С. 18-21.
101. Состояние факторов врожденной иммунной защиты ротовой полости, транскрипционной активности опухолевых клеток у больных раком слизистой оболочки полости рта с гнойно-септическими осложнениями / В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 6-2. – С. 7.

102. Старикова, И.В. Анализ обращаемости пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / И.В. Старикова, Т.С. Дибцева, Т.Н. Радышевская // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – №2-3. – С. 82-85.
103. Студеникин, Р.В. Оценка качества жизни пациентов в стоматологии с помощью компьютерной программы / Р.В. Студеникин, О.В. Серикова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 234-239.
104. Сухоруков, М.А. Взаимосвязь курения и патологии полости рта и зубочелюстной системы в Восточном Казахстане / М.А. Сухоруков, Ж.Д. Брыжакина // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 80-88.
105. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека / П.В. Пигаревский, В.А. Снегова, С.В. Мальцева, Н.Г. Давыдова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 84-87.
106. Тиунова, Н.В. Опыт применения препаратов на основе коллагена в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Н.В. Тиунова, Ю.Л. Васильев // Медицинский алфавит. – 2018. –Т. 2, № 8. – С. 21-24.
107. 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. 26-30.
108. Токмакова, С.И. Структура, диагностика, клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта и современные технологии комплексного лечения / С.И. Токманова, О.В. Бондаренко, Т.Н. Улько // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 1. – С. 90-92.
109. Успенская, О.А. Изменения местного иммунитета полости рта у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне урогенитальной инфекции [Электронный ресурс] / О.А. Успенская, Л.Н. Казарина, Е.А. Шевченко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – Режим доступа: [//www.science-education.ru/ru/article/view?id=18177](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18177). – Дата обращения: 22.10.2017.

110. Успенская, О.А. Применение атаракса и эплана в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О.А. Успенская // *Universum: медицина и фармакология*. – 2015. – № 2. – С. 4.
111. Фазылова, Ю.В. Системная энзимотерапия проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Ю.В. Фазылова, И.Т. Мусин // *Молодой ученый*. – 2016. – № 3. – С. 320-323.
112. Фотодинамическая терапия с фотолоном лейкоплакии слизистых оболочек полости рта / Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский, Н.М. Тризма, Ю.П. Истомин // *Biomedical Photonics*. – 2015. – № S1. – С. 32.
113. Частота выявляемости злокачественных новообразований полости рта и губы у взрослого населения Московской области / И.А. Кряжинова, В.Н. Олесова, Т.Н. Новоземцева, П.В. Кащенко, В.В. Микрюков // *Стоматология славянских государств : сб. тр. X междунар. науч.-практ. конф., посвящённой 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа» / ред. А.В. Цимбалистов, А.А. Копытов*. – Белгород : Изд. дом «Белгород», 2017. – С. 221-222.
114. Чуйкин, С.В. Аспекты использования кортикостероидов при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д.Чернышева // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1. – С. 1052-1054.
115. Чуйкин, С.В. Особенности клинического течения красного плоского лишая с локализацией на слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д.Чернышева // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 72-75.
116. Чуйкин, С.В. Повышение эффективности местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, Н.Д. Чернышева // *Евразийский союз ученых*. – 2015. – № 4-7. – С. 29-31.
117. Шакирова, А.В. Изменение клинических и лабораторных показателей у пациентов с осложненными формами красного лишая полости рта, получавших в объеме комплексного лечения антиоксиданты. / А.В. Шакирова, Т.Л. Рединова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 3. – С. 492.

118. Шевченко, Е.А. Разработка новой схемы патогенетической терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Е.А. Шевченко, М.В. Решетина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 4.

119. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора - 1 α в ткани рака слизистой оболочки полости рта в зависимости от распространенности злокачественного процесса [Электронный ресурс] / Е.Ф. Комарова, О.И. Кит, А.Ю. Максимов, В.И. Кононенко, А.А. Демидова // II Петербургский форум «Белые ночи» (22-24 июня, 2016 г.) : сб. тезисов. – С. 281-282. – Режим доступа: <http://2016.forum-onco.ru/abstract.pdf>. – Дата обращения: 20.10.2017.

120. Экспрессия транскрипционных факторов в тканях рака слизистой оболочки полости рта / О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, В.И. Кононенко, В.В. Позднякова, А.Ю. Максимов, А.А. Демидова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11, № 4. – С. 517-520.

121. Эффективность применения аутогемотерапии при лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта / Ю.А. Македонова, Н.Ш. Мартынова, И.В. Фирсова, В.Ф. Михальченко, С.В. Поройский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 272.

122. Эффективность применения средства на основе бактериофагов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е.А. Волков, М.Л. Половец, В.В. Никитин, Г.С. Пашкова, К.Е. Исаджанян, В.М. Попова, Е.Л. Жиленков // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 18-22.

123. Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении эрозивных форм плоского лишая / А.В. Шакирова, Ю.Г. Тарасова, О.А. Злобина, Н.Р. Дмитракова, С.Н. Колесников // Эффективность различных топических кортикостероидных препаратов при лечении эрозивных форм плоского лишая. – 2015. – № 2. – С. 94.

124. Юсупова, Л.А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая / Л.А. Юсупова, К.Ф. Хайретдинова // Лечащий врач. – 2015. – № 7. – С. 61.

125. A multicenter study of oral lichen planus in Thai patients / K. Thongprasom, P. Youngnak-Piboonratanakit, S. Pongsiriwet [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2010. – Vol. 1. – P. 29-36.

126. A multicenter study of oral malignant tumors from Thailand / K. Dhanuthai, S. Rojanawatsirivej, A. Subarnbhesaj [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 462-466.

127. A novel, minimally invasive approach to managing mild epithelial dysplasia / K.D. Huff [et al.] // *Gen Dent.* – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 126-129.

128. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology / N. Thirumoorthy, A.S. Shyam, K.K. Manisenthil [et al.] // *World. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 54.

129. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia / A.S. Ribeiro, P.R. Salles, T.A. da Silva, R.A. Mesquita // *Int. J. Dent.* – 2010. – Vol. 23. – P. 1860-1861.

130. Advances in Optical Adjunctive Aids for Visualisation and Detection of Oral Malignant and Potentially Malignant Lesions [Electronic resource] / N. Bratia, L. Yastira, A.N. Vu, C.S. Farah // *International Journal of Dentistry* – 2013. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/194029>. – Date of access: 01.07.2018.

131. Aminzadeh, A. A retrospective comparative study on clinicopathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions / A. Aminzadeh, G. Jahanshahi, M. Ahmadi // *Dent. Res. J. (Isfahan)*. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 168-172.

132. Antitumor screening of *Pterodon pubescens* terpenic fraction indicates high sensitivity for lymphocytic leukemia cells / T. Martino, M.F. Pereira, C.R. Gayer [et al.] // *Nat. Prod. Commun.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1547-1551.

133. Apoptosis and cell proliferation: correlation with BCL-2 and P53 oncoprotein expression in human hepatocellular carcinoma / H.M. EI-Emshaty, E.A. Saad, E.A. Toson [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 6, № 133. – P. 1393-1401.

134. Awan, K.H. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign

keratoses // K.H. Awan, P.R. Morgan, S. Warnakulasuriya // *Oral. Oncology*. – 2011. – Vol. 47, № 4. – P. 274-277.

135. Awasthi, N. Role of salivary biomarkers in early detection of oralsquamous cell carcinoma / N. Awasthi // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2017. – Vol. 60, № 4. – P. 464-468.

136. Ayinapmudi, K.B. Salivary Copper and zinc levels in oralpre-malignant and malignant lesions / K.B. Ayinapmudi, M. Narasimhan // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2012. – Vol. 16. – P. 178-182.

137. Balevi, B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? / B. Balevi // *J. of the Can. Dent. Ass.* – 2007. – Vol. 73, №7. – P. 603-606.

138. Benzimój, S.I. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge Flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat / S.I. Benzimój, J.H. Langford, J. Christian [et al.] // *Clin. Drug Invest.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 183-193.

139. Biopsy of different oral soft tissues lesions by KTP and diode laser: histological evaluation / U. Romeo, C. Russo, G. Palaia [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 761-704.

140. Bocci, V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the Art / V.A. Bocci // *Archives of Medical Research*. – 2006. – Vol. 37, № 4. – P. 425-435.

141. Calcineurin inhibitors in oral medicine / A. Khalid, A. Johani, A.M. Hegarty, S.R. Porter // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 829-840.

142. Campisi, G. A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial / G. Campisi, G. Giandalia, V. De Caro // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 150, № 6. – P.984-990.

143. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland / P. Halonen, M. Jakobsson, O. Heikinheimo [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 142, № 1. – P. 18-22.

144. Cancer screening in Korea, 2012: results from the Korean National Cancer Screening Survey / M. Suh, K.S. Choi, Y.Y. Lee [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 6459-6463.
145. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial / D. Conrotto, M. Carbone, M. Carrozzo [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 139-145.
146. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study / L.T. Hiraki, S.M. Benseler, P.N. Tyrrell [et al.] // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 142, № 4. – P. 550-556.
147. CO₂ laser evaporation of oral lichen planus / P.S. Van der Hem, M. Egges, J.E. van der Wal, J.L. Roodenburg // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2008. – Vol. 37. – P. 630.
148. 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. – P. 151-156.
149. De Rossi, S.S. Oral lichen planus and lichenoid mucositis / S.S. De Rossi, K. Ciarrocca // *Dent. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 299-313.
150. 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.
151. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classe / F.R. Pluchinotta, B. Schiavo, F. Vittadello [et al.] // *Lupus.* – 2007. – № 16. –P. 550-555.
152. Enhanced detection of early-stage oral cancer in vivo by optical coherence tomography using multimodal delivery of gold nanoparticles / C.S. Kim, P. Wilder-Smith, Y.C. Ahn [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 034008.
153. Epidemiology of oral lichen planus in a cohort of south indian population: a retrospective study / S.S. Varghese, G.B. George, S.B. Sarojini, S. Vinod, P. Mathew, D.G. Mathew, J. Sebastian, A. George // *J. Cancer Prev.* – 2016. – № 21. – P. 55-59.

154. Erythema multiforme Due to Hyaluronic Acid (Go-On) / M. Calvo, P. Tornero, M. De Barrio [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, № 2. – P. 127-128.
155. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus / H.I. Brunner, E.D. Silverman, C. Bombardier, B.M. Feldman // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49, № 3. – P. 335-341.
156. Evaluation of pretreatment serum interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha as a potential biomarker for recurrence in patients with oral squamous cell carcinoma / I. Skrinjar, V. Brailo, D. Vidovic-Juras [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 402-407.
157. Exploring cancer metal metabolism using anti-cancer metal-binding agents / A.M. Merlot, D.S. Kalinowski, Z. Kovacevic [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 10. – P. 2174.
158. Fitzpatrick, S.G. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma / S.G. Fitzpatrick, K.S. Honda, A. Sattar // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 117, № 4. – P. 511-520.
159. Fitzpatrick, S.G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A systematic review / S.G. Fitzpatrick, S.A. Hirsch, S.C. Gordon // *J. of the American Dental Association.* – 2014. – Vol. 145, № 1. – P. 45-56.
160. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients / C.F. Poh, L. Zhang, D.W. Anderson [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 22. – P. 6716-6722.
161. Gene polymorphisms of p53-mediated apoptosis in chronic lymphocytic leukemia patients: features of distribution depending on radiation factor in anamnesis / N.I. Bilous, I.V. Abramenko, A.A. Chumak [et al.] // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* – 2014. – Vol. 19. – P. 223-230.
162. Gholizadeh, N. Evaluation of the Serum Zinc Level in Erosive and Non-Erosive Oral Lichen Planus / N. Gholizaden // *J. of Dentistry.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 52-56.

163. Gonzalez-Moles, M.A. Comment and response: the treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in an adhesive denture paste. Clinical study on 54 patients / M.A. Gonzalez-Moles, P. Morales-Garcia, A. Rodriguez Archilla // *J. Oral Pathol. Med.* – 2002. – Vol. 31, № 9. – P. 286-287.

164. Gonzalez-Moles, M.A. Vesiculo-erosive oral mucosal disease – management with topical corticosteroids: (1) fundamental principles and specific agents available / M.A. Gonzalez-Moles, C. Scully // *J. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 294-301.

165. Gorouhi, F. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus / F. Gorouhi, A. Solhpour // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 57, № 5. – P. 806-813.

166. Gottlieb, A.B. Oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial. / A.B. Gottlieb, C.E. Griffiths // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152, № 6. – P. 1219-1227.

167. Greenberg, M.S. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral lichen planus and oral cancer / M.S. Greenberg // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016. – Vol. 122, № 4. – P. 440-441.

168. Gupta, S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies / S. Gupta, S. Ghosh // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 1029-1042.

169. Human salivary proteome – a resource of potential biomarkers for oral cancer / P. Sivadasan, M.K. Gupta, G.J. Sathe [et al.] // *J. Proteomics.* – 2015. – Vol. 127, Pt. A. – P. 89-95.

170. Impact of systemic lupus erythematosus on oral health-related quality of life / J.D. Correa, L.G.A. Branco, D.C. Calderaro [et al.] // *Lupus.* – 2018. – № 27. – P. 283-289

171. Ion, D.I. Oral lichen planus / D.I. Ion, J.F. Setterfield // *Prim. Dent. J.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P.40-44.

172. Johnson, G.K. Impact of tobacco use on periodontal status / G.K. Johnson, N.A. Slach // *J. Dent. Educ.* – 2001. – Vol. 65. – P. 313-321.
173. Kamala, K.A. Herpes associated erythema multiforme / K.A. Kamala, L. Ashok, G. Rajeshwari // *Annigeri Contemp. Clin. Dent.* – 2011. – № 2. – P. 372-375.
174. Kamphuis, S. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus / S. Kamphuis, E.D. Silverman // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – № 6. – P. 538-546.
175. Kaur, J. Salivary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde, vitamin C, and vitamin E in oral pre-cancer and cancer: diagnostic value and free radical mechanism of action / J. Kaur, C. Politis, R. Jacobs // *Clin. Oral. Investig.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 315-319.
176. Kinane, D.F. Smoking and periodontal diseases / D.F. Kinane, I.G. Chestnutt // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2000. – Vol. 11. – P. 356-365.
177. Kois, J.C. Detecting oral cancer: a new technique and case reports / J.C. Kois, E. Truelove // *Dent Today.* – 2006. – Vol. 25, № 10. – P. 94-97.
178. Konopka, K. Photodynamic Therapy in Dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // *J. Dent. Res.* – 2007. – Vol. 86, № 8. – P. 694-707.
179. Lichen planus of the lips: an intermediate disease between the skin and mucosa? Retrospective clinical study and review of the literature / P. Nuzzolo, A. Celentano, P. Bucci, D. Adamo, E. Ruoppo, S. Leuci, M.D. Mignogna // *Int. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 55, № 9. – P. 473-481.
180. Lodi, G. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial / G. Lodi // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 156, № 6. – P. 1336-1341.
181. Ludvid, C. Exudative erythema multiforme with transition to a toxic epidermal necrolysis after taking aceclofenac (Beofenac) / C. Ludvid, T. Brinkmeier, P. Frosch // *J. Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946).* – 2003. – Vol. 128, № 10. – P. 487.
182. Madiyal, A. Micronutrients and Their Role in Oral Cancer / A. Madiyal, S.R. Shetty, G.S. Babu // *A Review West Indian Med. J.* – 2016. – Vol. 65, № 2. – P. 383-388.

183. 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, A. Elmaraezy, A. Menshawy, M.S. Ahmed, B.A. Elsaadany, E.M. Ahmed // *Oral. Oncol.* – 2017. – № 68. – P. 92-102.
184. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases Text / M. Fang, W. Zhang, Y. Chen, Z. He // *Quintessence Int.* – 2009. – Vol. 40, № 3. – P. 235-242.
185. Mehrotra, R. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection / R. Mehrotra, A. Gupta // *Head & Neck Oncology.* – 2011. – Vol. 3. – P. 33.
186. Metals and metastasis: Exploiting the role of metals in cancer metastasis to develop novel anti-metastatic agents / L. Fouani, S.V. Menezes, M. Paulson [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 115. – P. 275-287.
187. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus / F. Aghahosseini, F. Arbabi-Kalati, L.A. Fashtami [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 33-38.
188. Natah, S.S. Increased density of lymphocytes bearing gamma /delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulcerations / S.S. Natah // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2000. – Vol. 29, № 5. – P. 375-380.
189. Optical diagnostics in the oral cavity: an overview / P. Wilder-Smith, J. Holtzman, J. Epstein [et al.] // *Oral Diseases.* – 2010. – № 16. – P. 717-728.
190. 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.
191. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management. A review of literature / M. Boorghni, N. Gholizadeh, A. Zenoyz, M. Vatankhak // *J. Dental Res., Dental Clin., Dental Prospects.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 3-9.

192. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin / P. Lopez-Jornet, C.A. Cayuela, A. Tvarijonaviciute [et al.] // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 211-217.
193. Passeron, T. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood / T. Passeron, J.P. Lacour, E. Fontas // *J. Dermatology.* – 2007. – Vol. 143, № 4. – P. 472-476.
194. Patton, L.L. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature / L.L. Patton, J.B. Epstein, A.R. Kerr // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2008. – Vol. 139. – P. 896-905.
195. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study / E. Sag, A. Tartaglione, E.D. Batu [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014. – № 32. – P. 440-444.
196. Plasma zinc antioxidant vitamins, glutathione levels and total antioxidant activity in oral leukoplakia / S.C. Bose, M. Singh, P. Vyas [et al.] // *Dent. Res. J. (Isfahan).* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 158-161.
197. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China / J. Feng, Z. Zhou, X. Shen [et al.] // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 44, № 7. – P. 490-494.
198. Pyoluteorin derivatives induce Mcl-1 degradation and apoptosis in hematological cancer cells / K. Doi, K. Gowda, Q. Liu [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 1688-1699.
199. Rashid, A. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review / A. Rashid, S. Warnakulasuriya // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 44. – P. 307-328.
200. Reddy, R.S. Optical coherence tomography in oral cancer: A transpiring domain / R.S. Reddy, K.N. Sai Praveen // *J. Cancer Res. Ther.* – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 883-888.

201. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease / M. Valko, K. Jomova, C.J. Rhodes [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2016. – Vol. 90, № 1. – P. 1-37.
202. Redox control of viral carcinogenesis: The human papilloma virus paradigm / C. Foppoli, F. De Marco, C. Cini [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1850. – P. 1622-1632.
203. Reed, S.M. Acetylation: Regulation and Consequences / S.M. Reed, R.S. Reddy, D.E. Quelle // *Cancers (Basel)*. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 30-69.
204. Regenerative medicine in the treatment of gastro-esophageal reflux disease and laryngo-pharyngeal reflux. From research to cure / S.E. Aragona, G. Mereghetti, M. Bianchetti [et al.] // *J. Biol. Regul. Agents.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 207-212.
205. Reibel, J. Tobacco and oral diseases / J. Reibel // *Med. Princ. Pract.* – 2003. – Vol. 12, Suppl .1. – P. 22-32.
206. Reverse transcriptase polymerase chain reaction study to evaluate dissemination of cancer cells into circulation after incision biopsy in oral squamous cell carcinoma / S. Dyavanagoudar, A. Kale, K. Bhat [et al.] // *Indian J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 19. – P. 315-319.
207. Risk factors for oral soft tissues lesions in an adult Spanish population / M.J. Garcia Pola Valleja, A.J. Martinez Diaz-Caner, J.M. Garcia Martin [et al.] // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2002. – Vol. 30, № 4. – P.277-285.
208. Rodríguez-Archilla, A. Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis / A. Rodríguez-Archilla, T. Raissouni // *Med. Clin. (Barc)*. – 2017. – Vol. 149, № 2. – P. 55-60.
209. Sagi, L. The Koebner phenomenon. / L. Sagi, H. Trau // *Clin. Dermatol.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 231-236.
210. 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.

211. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review / J. Kaur, R. Jacobs, Y. Huang [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 633-640.
212. Salivary immunosuppressive cytokines il-10 and il-13 are significantly elevated in oral squamous cell carcinoma patients / S. Aziz, S.S. Ahmed, A. Ali [et al.] // *Cancer. Invest.* – 2015. – Vol. 33, № 7. – P. 318-328.
213. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review / J. Kaur, R. Jacobs, Y. Huang [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 633-640.
214. Samycia, M. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus / M. Samycia, A.N. Lin // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 221-229.
215. Signalling pathways in endometrial cancer / A. Markowska, M. Pawałowska, J. Lubin, J. Markowska // *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 143-148.
216. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence / P.M. Lane, T. Gilhuly, P. Whitehead [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 32-35.
217. Slade, G. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile / G. Slade, J. Spenser // *Community Dental Health.* – 1994. – Vol. 11. – P. 3-5.
218. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants / M. Ochi, P.L. Wang, K. Ohura [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2003. – Vol. 14, № 3. – P. 294-302.
219. Solcoseryl in prevention of stress-induced gastric lesions and healing of chronic ulcers / S.J. Konturek, D. Drozdowicz, J. PytkoPolonczyk [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 42, № 1. – P. 73-84.
220. Status of trace elements in saliva of oral precancer and oral cancer patients / S.R. Shetty, S. Babu, S. Kumari [et al.] // *J. Cancer. Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 146-149.

221. Staubach, P. Lichen planus / P. Staubach // *CME Dermatol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 68-79.
222. Swain, N. Altered trace element level and antioxidant activity in whole blood of oral leukoplakia and cancer patients in comparison with healthy controls / N. Swain, J.G. Ray // *Int. J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 2-6.
223. Tadakamadla, J. Evaluation of serum copper and iron levels among oral submucous fibrosis patients / J. Tadakamadla, S. Kumar, G.P. Mamatha // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2011. – Vol. 16, № 7. – P. 870-873.
224. The anti-apoptotic effect of cytoplasmic alpha-fetoprotein in hepatoma cells induced by all-trans retinoic acid involves activation of the PI3K/AKT signaling pathway / M.Y. Zhu, J.L. Guo, H. Xia [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2014. – Vol. 22, № 11. – P. 837-842.
225. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study / M.J. Garcia-Pola, S. Llorente-Pendás, M. González Garcia, J.M. García-Martín // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 328-334.
226. Topical corticosteroids in association with metronidazole and chlorgexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and flucionide / M. Carbone, C. Scully, D. Conrott, M. Carrozzo // *Oral Disease.* – 2003. – Vol. 5. – P. 44-49.
227. Triggers of oral lichen planus flares and the potential role of trigger avoidance in disease management / H.X. Chen, R. Blasiak, E. Kim [et al.] // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* – 2017. – Vol. 124, № 3. – P. 248-252.
228. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis / E. Krawiecka, Z. Ślebioda, E. Szponar [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 612-617.
229. Volz, T. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus - a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. / T. Volz, U. Caroli, H. Ludtke // *Brit. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 159, № 4. – P.936-941.

230. White oral mucosal lesions among the Yemeni population and their relation to local oral habits / S.A. Al-Maweri, A. Al-Jamaei, R. Saini [et al.] // J. Investig. Clin. Dent. – 2017. – Nov. 26. – P. e12305.

231. Wong, D.T. Salivary extracellular noncoding RNA: emerging biomarkers for molecular diagnostics / D.T. Wong // Clin. Ther. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 540-551.

232. Woolgar, J.A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis / J.A. Woolgar, A:Triantafyllou // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45. – P. 361-385.

233. Zain, R.B. Oral recurrent aphthous stomatitis. Prevalence in Malaysia and an epidemiological update / R.B. Zain // J. Oral Science. – 2000. – Vol. 42. – P.15-19.

234. Zimmermann, B.G. Salivary mRNA targets for cancer diagnostics / B.G. Zimmermann, D.T. Wong // Oral Oncol. – 2008. – Vol. 44, № 5. – P. 425-429.

Приложение А
(рекомендуемое)
Анкета для пациента

Вопрос	Да	Нет	Ваш ответ
1.Есть ли у Вас общесоматическая патология, если да то какая? (печени, почек, щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и др.)			
2.Ваше место проживания и место рождения			
3.Имеются ли у Вас наследственные заболевания, если да, то какие?			
4.Отмечаете ли вы у себя наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя)?			
5.Как часто вы проходите профилактические осмотры на онкопатологию полости рта?			
6.Как часто Вы посещаете стоматолога?			
7.Имеются ли у вас заболевания СОР, если да, то какое имеют течение (с нарушением или без нарушения целостности эпителия)			
8.Связана ли Ваша работа с воздействием вредных факторов? (хим, физ, радиация, излучение)			
9.Проводилась ли Вам лучевая терапия если да, то по какому поводу?			
10.Находитесь ли Вы на диспансеризации по какому-либо заболеванию?			

11.Делали ли вам операции, если да, то по какому заболеванию?			
12.Что вы знаете об онконастороженности?			
13.Есть ли у вас в полости рта нелеченные зубы, корни зубов или нет?			
14.Что вы знаете об онкопатологии и вариантах проявления в полости рта?			
15.Если ли у Вас наличие онкологических заболеваний если да, то какие?			
16. Какие методы лечения использовались при данной патологии?			
17. Стоите ли вы на учете у врача онколога если да, то по какому поводу?			

Приложение Б
(рекомендуемое)
Анкета для врача

Вопрос	Да	Нет	Ваш ответ
1.Ваша специальность в области стоматологии?			
2.Ваше учреждение в котором Вы работаете к какой форме собственности принадлежит			Государственное/хозрасчетное
3.Стаж работы в стоматологии			
4.Ваш объем компетенции в области онконастороженности			
5.При первичном обращении пациента за стоматологической помощью, осматриваете ли Вы его на наличие онкопатологии полости рта?			
6.Отмечаете ли Вы в медицинской карте стоматологического больного (043-у) запись о наличии или отсутствии онкопатологии?			
7.Владеете ли Вы методами ранней диагностики патологических состояний СОР?			

8.Какие методы онкоскрининга вы используете в своей каждодневной практике?			
9.Собираете ли вы анамнез жизни и заболевания пациента?			
10.Как часто Вы занимаетесь лечением заболеваний СОР?			
11.Какой процент из всех заболеваний СОР занимают в вашем случае предраковые заболевания?			
12.Какая форма направления оформляется Вами при подозрении на онкопатологию?			
13.Сколько и с какой патологией находится у Вас пациентов на диспансерном учете?			
14.Сколько выявлено именно Вами пациентов с онкологией?			
15.Каков прогноз у данных больных?			
16.Занимаетесь ли Вы санитарно-эпидемиологической работой? Если да, то: -на что делаете акцент -темы проведенных бесед -сколько раз в год			

17.Какова стоматологическая реабилитация пациентов после лечения онкопатологии ЧЛХ?			
18.Отправляете ли вы пациентов с заболеваниями СОР на консультацию к смежным специалистам?			

Приложение В
(рекомендуемое)

Медицинская карта стоматологического больного

1. Дата заполнения _____
2. Ф.И.О. _____
3. Дата рождения _____
4. Возраст _____
5. Пол _____
6. Место жительства _____
7. Место работы, должность _____
8. Предварительный диагноз _____
9. Окончательный диагноз _____
10. Сопутствующие заболевания _____
11. Жалобы _____
12. Развитие заболевания _____
13. Проведенное ранее лечение _____
14. № амбулаторной карты _____

Объективные данные:

Дата осмотра	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

0 – отсутствует, С – кариес, Р – пульпит, П – пломба, R – корень, К – коронка, Pt – периодонтит, А – пародонтоз (I, II, III степень подвижности), И – искусственный зуб.

Состояние кожных покровов

Состояние лимфатических узлов

Прикус _____

Состояние ВНЧС

Состояние слизистой оболочки рта, десен, альвеолярных отростков, неба

Состояние ортопедических конструкций

Уровень гигиены полости рта Грин-Вермиллиону.

Код	0	1	2	3
Налет	нет	мягкий налет до 1/3 поверхности зуба или плотный зубной налет	мягкий налет от 1/3 до 2/3 поверхности зуба	мягкий налет более 2/3 поверхности зуба
Зубной камень	нет	наддесневой зубной камень покрывающий до 1/3 поверхности зуба	наддесневой зубной камень покрывающий от 1/3 до 2/3 поверхности зуба или поддесневого камня	наддесневой зубной камень покрывающий более 2/3 поверхности зуба или наличие обильного поддесневого камня

	налет	камень
16(вестиб)		
11(вестиб)		
26(вестиб)		
31(вестиб)		
36(языч)		
46(языч)		
ИТОГО		

ИГР-У = (сумма значений налета + сумма значений камня) / количество зубов (6)

Интерпретация:

Значение:	Оценка индекса:	Оценка уровня гигиены
<0,6	Низкий	хороший
0,7-1,6	Средний	Удовлетворительный
1,7-2,5	Высокий	Неудовлетворительный
>2,6	Очень высокий	плохой

Индекс РМА.

Критерии оценки индекса:

- 0 – воспаление отсутствует;
- 1 – воспаление на уровне межзубного сосочка;
- 2 – воспаление охватывает маргинальную десну;
- 3 – воспаление распространено на прикрепленную десну.

До 30% - ограниченное воспаление, гингивит легкой степени тяжести

30 - 60% - гингивит средней степени тяжести

Более 60% - гингивит тяжелой степени тяжести

8 7 6 5 4 3 2 1		1 2 3 4 5 6 7 8	РМА = сумма баллов x 100 / (3 x число зубов у обследуемого).
8 7 6 5 4 3 2 1		1 2 3 4 5 6 7 8	

РМА =

Индекс кровоточивости по методу M. R. Muhlemann

Критерии оценки индекса:

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд;
- 2 – кровоточивость появляется сразу после проведения кончиком зонда по бороздке;
- 3 – кровоточивость появляется при приеме пищи или чистке зубов.

16	12	24	36	32	44

$$\text{ИК} = \text{сумма показателей} / 6 =$$

Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта CPITN

16	11	26
46	31	36

Определение степени заболеваемости и соответствующей ей степени нуждаемости в лечении по индексу CPITN		
Код	Степень заболевания	
0	Отсутствие симптомов	
1	Кровоточивость при зондировании	
2	Наличие над- и поддесневого камня, нависающих краев пломб, глубина зондирования до 3 мм	
3	глубина зондирования до 4-5 мм	
4	глубина зондирования до и более 6 мм	

$$\text{Индекс CPITN} = \text{сумма баллов всех зубов} / 6 =$$

0 баллов	Лечение не требуется
1 балл	Обучение индивидуальной гигиене полости рта и контроль за гигиеническим состоянием
2-3 балла	Профессиональная гигиена полости рта и обучение индивидуальной гигиене полости рта
4 балла	Комплексное лечение заболеваний пародонта

Индекс К. Кojima (1985) для определения степени покрытия языка налетом

0 - налета нет.

1 - тонкий слой налета покрывает менее 1/3 поверхности языка.

2 - тонкий слой налета покрывает менее 2/3 поверхности языка или толстый слой налета покрывает менее чем 1/3 поверхности языка.

3 - более чем 2/3 поверхности языка покрыты тонким слоем налета или менее чем 2/3 покрыты толстым слоем.

4 - более чем 2/3 поверхности языка покрыты толстым слоем налета

Индекс К. Кojima=

Индекс интенсивности кариеса постоянных зубов КПУ(з)

КПУ = П (пломбированные) + У (удаленные) + К (кариозные) =

5 уровней интенсивности кариозного процесса: 0-1,1 очень низкий; 1,2-2,6 низкий; 2,7-4,4 средний; 4,5-6,5 высокий; >6,6 очень высокий

Схема – топограмма красной каймы губ (до и после проведения исследования АФС)

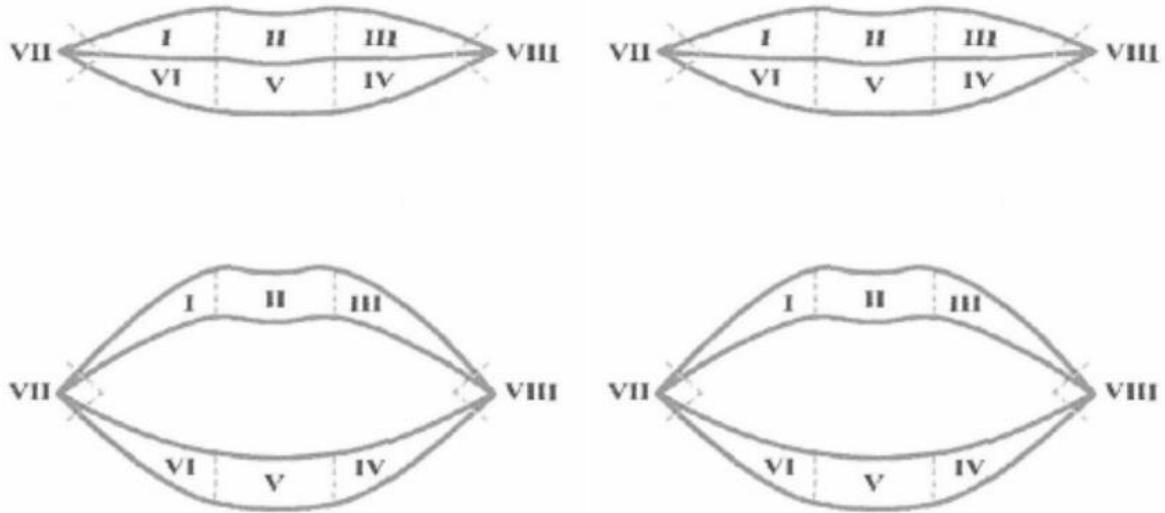
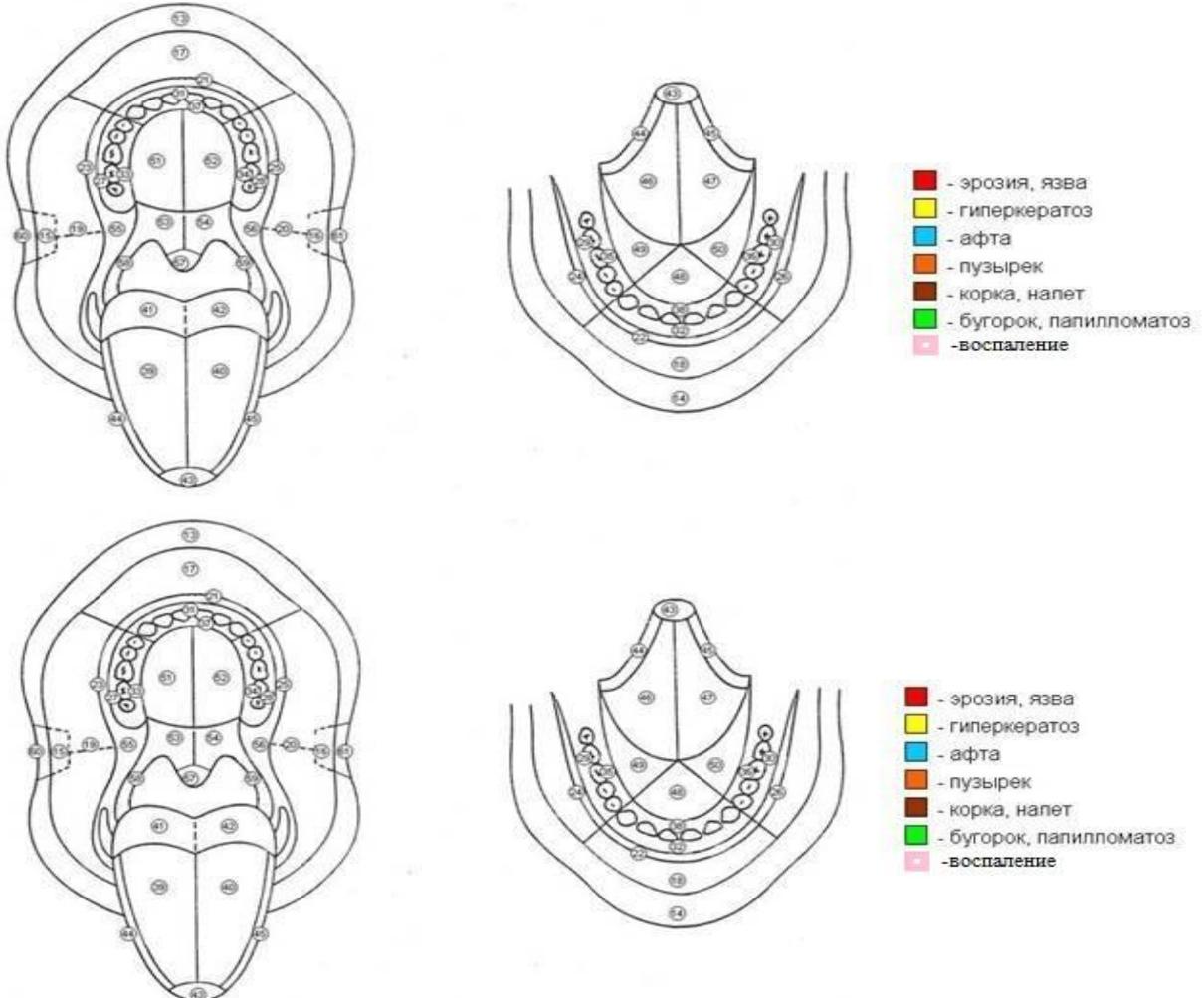


Схема-топограмма СОР

(до и после проведения исследования АФС)



Приложение Г
(рекомендуемое)

Первичные и вторичные элементы поражения ККГ

Элемент	Код	Описание элемента поражения
Пятно	М	Элемент поражения, характеризующийся изменением цвета на ограниченном участке
Узелок	Р	Бесполостное образование, размером до 5 мм, выступающий над уровнем слизистой
Узел	Н	Плотный, малоблезненный округлый инфильтрат. Возможное нагноение и изъязвление элемента
Бугорок	Т	Бесполостное образование, размером до 5,0 мм, захватывающий все слои эпителия, склонность к образованию язв
Пузырек	V	Полостной элемент, размером до 5,0 мм, образовавшийся в результате скопления жидкости, вскрывается с образованием эрозии
Пузырь	В	Полостной элемент более 5,0 мм
Язва	U	Дефект, имеющий в своем строении дно и края, заживает с образованием рубца
Трещина	Rh	Линейный дефект, образовавшийся при потере тканью эластичности, заживает без образования рубца
Чешуйка	Sq	Тонкая пластинка из ороговевших клеток эпителия
Корка	С	Ссохшийся экссудат на месте пузырька, трещины или эрозии
Эрозия	Е	Образуется в месте папулы, после вскрытия пузырька или в результате травмы. Заживает без образования рубца

Приложение Д
(рекомендуемое)

Профиль влияния стоматологического здоровья на качество жизни

Ф.И.О. _____

Возраст _____ Пол _____ Диагноз _____

Дата _____

I. Повседневная жизнь

1. Испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

2. Испытываете ли Вы болевые ощущения в полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

3. Испытываете ли Вы неудобства из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

4. Мешают ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта Вам отдыхать/расслабляться?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

5. Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

6. Приходится ли Вам полностью «выпадать из жизни» из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

II. Пережевывание пищи

7. Вы теряете вкус к пище из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

8. Вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

9. Питаетесь ли Вы неудовлетворительно из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

10. Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

III. Способность общаться

11. Чувствуете ли Вы стесненными в общении с людьми из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

12. Ставят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта Вас в неловкое положение?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

13. Приводят ли проблемы с зубами, слизистой оболочкой полости рта Вас к повышенной раздражительности при общении с людьми?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

14. Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта?

никогда-1; почти никогда-2; редко-3; обычно да-4; очень часто-5

Приложение Е
(рекомендуемое)
Психологический статус

Оценка уровня мотивации лечения зубов:

1 вопрос – «Зачем Вам нужно лечить зубы?»

2 вопрос - «Будете ли Вы лечить зубы?»

Для оценки поведения в момент опроса и осмотра определяли мимику и вербальную активность. Оценка мимики: 0 баллов – улыбка, 1 балл – нет проявлений, 2 балла – гримаса неудовольствия, 3 балла – слезы, 4 балла – плач

Оценка вербальной активности: 0 баллов – позитивная, 1 балл – отсутствует, 2 балла – тревожные вопросы, 3 балла – условия, требования, 4 балла – отказы от лечения, 5 баллов – крик, 6 баллов – другие речевые проявления

Для оценки эмоционального состояния использовали тест Люшера.

Методика проведения: пациент должен разложить восемь цветных карточек (красный, желтый, зеленый, синий, фиолетовый, коричневый, серый и черный) в порядке их предпочтения. На первом месте должен оказаться цвет, который нравится больше всего. Далее карточки размещаются по мере убывания симпатии к цвету. И последние карточки представляют цвета, к которым чувствуется наибольшая антипатия (или наименьшую симпатию).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для определения мотивации к лечению зубов пациенту предлагали ответить на два вопроса:

1 вопрос – «Зачем Вам нужно лечить зубы?»

Варианты ответов:

0 баллов – 6 ответов и более; 1 балл – 5 ответов; 3 балла – 3 ответа; 4 балла – 2 ответа; 5 баллов – 1 ответ; 6 баллов – ответ «не знаю»; 7 баллов – молчание

Результаты:

0-1 балл – высокий уровень мотивации; 3-4 балла – средний уровень мотивации; 5-7 баллов – низкий уровень мотивации

2 вопрос - «Будете ли Вы лечить зубы?»

Варианты ответов:

0 баллов – ответ «да»; 1 балл – молчаливое согласие; 2 балла – уточняющие вопросы; 3 балла – условия; 4 балла – ответ «не знаю»; 5 баллов – ответ «нет»; 6 баллов – отрицательное покачивание головой; 7 баллов – молчание

Интерпретация результаты:

0-1 балл – высокий уровень мотивации; 2-3 балла – средний уровень мотивации; 4-7 баллов – низкий уровень мотивации

Оценку поведения проводили по мимике и вербальной активности в момент опроса и осмотра.

Оценка мимики: 0 баллов – улыбка; 1 балл – нет проявлений; 2 балла – гримаса недовольствия; 3 балла – слезы; 4 балла – плач

Оценка вербальной активности: 0 баллов – позитивная; 1 балл – отсутствует; 2 балла – тревожные вопросы; 3 балла – условия, требования; 4 балла – отказы от лечения; 5 баллов – крик; 6 баллов – другие речевые проявления

Для заключения по эмоциональному состоянию использовали тест Люшера. Краткий теста Люшера проводится с помощью набора цветных карточек разных цветов: желтый, красный, зеленый, фиолетовый, синий, серый, черный и коричневый. Цветовое восприятие одинаково для всех людей. Однако предпочтение одного цвета над другим показывает внутреннее состояние человека. Данная связь между психологическими и физиологическими параметрами человека и цветом, который он предпочитает, является объективно существующей связью, не зависящей ни от возраста, ни от пола, ни от национальности, ни от образования человека, ни от его социального положения.