

На правах рукописи

ГУРЬЕВСКАЯ ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КРАСНОГО
ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

3.1.7. – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Усманова Ирина Николаевна

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии

Фирсова Ирина Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://www.bashgmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

М.М. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Красный плоский лишай (ЛП) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое может поражать кожу и слизистые оболочки, в том числе слизистую оболочку полости рта. В связи с анатомическими, физиологическими и функциональными особенностями полости рта, проявления на слизистой оболочке рта требуют специальных оценок с точки зрения диагностики и ведения. КПЛ слизистой оболочки рта (Акмалова Г.М., 2016; Усманова И.Н., 2016; Рутковская А.С., 2017).

Патологические изменения в слизистой оболочки рта (СОР) – значимая проблема современной стоматологии, связанная не только с их высокой распространенностью среди населения, но и низким уровнем выявляемости со стороны врачей стоматологического профиля и не всегда успешным лечением (Аксамит Л.А., 2016; Городилова Е.С. и др., 2016; Гилева О.С. и др., 2017; Рабинович О.С. и др., 2017, 2018, 2019; Тлиш М. М. и др., 2021). Данная патология занимает лидирующие позиции среди всех стоматологических нозологий (Анисимова И.В. и др., 2019; Слесаренко Н.А. и др., 2017; Титаренко М.А. и др., 2018).

Для раннего выявления КПЛ СОР в режиме реального времени ряд авторов считают целесообразным внедрение массовых скрининговых программ в алгоритме обследования стоматологических пациентов (Бондаренко О.В. и др., 2017). Одной из перспективных технологий является аутофлуоресцентная стоматоскопия обладающая диагностическими возможностями визуализации изменений СОР на доклиническом этапе (Максимовская Л.Н., 2016; Рабинович О.Ф., 2018, 2019; Гилева О.С. и др., 2019; Орехова Л.Ю. и др., 2019; Халявина И.Н. и др., 2019; Гнатовская Н.А., 2019; Yamamoto N. et al., 2017;).

Согласно современным тенденциям в медицине выбор методов и способов терапии должен основываться на принципах малоинвазивности, носить органосохраняющий характер и быть реализованным с эффективным результатом (Городилова Е.А. и др., 2016; Бекжанова О.Е. и др., 2017; Гилева О.С. и др., 2019; Орехова Л.Ю. и др., 2019). Состояние дисбиоза полости рта является причиной развития различной патологии слизистой оболочки рта, в том числе и КПЛ (Козлов Ю.П. и др., 2016; Герасимова Л.П., 2017; Орехова Л.Ю. и др., 2018, 2019).

Одним из современных методов лечения хронических воспалительно-деструктивных состояний слизистой оболочки рта, по данным литературы являются методы физиотерапевтического воздействия.

Коррекция выявленных нарушений и поиск способов повышения эффективности дифференцированного подхода к диагностике и лечению ЭЯФ КПЛ является актуальной проблемой, имеющей научное и практическое значение. Ввиду вышесказанного, это вызывает необходимость проведения дальнейшего исследований по оптимизации диагностики и разработки комплекса местного лечения пациентов с красным плоским лишаем в зависимости от состояния дисбиоза полости рта и учета выявленных факторов риска.

Учет факторов риска способствует не только проведению качественных лечебно-профилактических мероприятий, но и способствует разработке алгоритма диагностики и лечения, что является критерием полноценной профилактики.

Цель исследования: совершенствование диагностики и лечения эрозивноязвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости эрозивно-язвенной, типичной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта на основании изучения медицинской документации кожно-венерологического диспансера и стоматологических поликлиник города Уфы и Омска.

2. Изучить особенности состава микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, морфологических особенностей слизистой оболочки при эрозивно-язвенной и типичной форме красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

3. Разработать и оптимизировать диагностику эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта на основании изменений состава микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, морфологических особенностей слизистой оболочки.

4. Провести сравнительное изучение взаимосвязи уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и параметров качества жизни у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

5. Разработать новый метод местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта и оценить его эффективность через 6 и 12 месяцев.

Научная новизна.

Впервые установлены изменения в составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, состоянии свободно-радикального окисления ротовой жидкости в зависимости от формы и тяжести клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

Впервые разработан новый метод диагностики типичной и эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта на основании данных состава микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости (патент № 2789238 от 31.01.2023г).

Впервые проведена взаимосвязь уровня интенсивности ноцицептивной боли и параметров качества жизни у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

Впервые на основании анализа клинико-лабораторных исследований у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта разработан новый метод местного лечения с использованием озонотерапии и аппликаций геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel) и самоадгезивного пластыря Ora-Aid и установлена его эффективность (патент №2790528 от 22.02.2023г).

Теоретическая и практическая значимость

Проведение комплексного стоматологического обследования позволило объективно оценить клинические особенности проявлений эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая, выявить нарушение в составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, изменения свободно-радикального окисления ротовой жидкости, подтвердить характер хронического воспаления в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки морфологическими методами, провести оценку уровня интенсивности

ноцицептивной боли, а также симптомов характерных для невропатической боли и параметров качества жизни.

На основании полученных клинико-лабораторных данных разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, способствующие нормализации состава микробиоты и буккального эпителия, снижению уровня интенсивности ноцицептивной и симптомов невропатической боли, снижению хронического воспаления в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки щеки и ускорению эпителизации эрозивно-язвенных элементов, снижению рецидивов и улучшению параметров качества жизни данной категории лиц.

Научно-обоснованный комплекс лечебных мероприятий позволяет качественно снизить воспалительный процесс в слизистой оболочке полости рта и удлинить период ремиссии.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования основана на изучении клинических особенностей проявлений эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Согласно сформулированным целям и задачам нами был составлен алгоритм проведения всех этапов диссертационной работы, определены объекты и методы исследования. Объектами исследования являлись лица, проживающие в г. Уфе и г. Омск, в количестве 111 человек.

В процессе диссертационного исследования применялись - методы комплексного стоматологического обследования, оценки клинического состояния слизистой с использованием аутофлуоресцентной стоматоскопии, уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале, состава микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов микробиологическим, цитологическим методом, исследование биоптатов слизистой оболочки щеки с использованием морфологических, гистологических и иммуногистохимических методов, исследование свободно-радикального окисления ротовой жидкости методом хемолюминесценции, социологического метода исследования качества жизни. В комплексное стоматологическое обследование входили опрос, сбор анамнеза, осмотр. Статистический анализ собранных данных проводился с помощью современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей: изменений в составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости позволяет оптимизировать диагностику эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

2. У пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта проведена оценка уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале и установлена взаимосвязь с параметрами качества жизни.

3. Разработанный метод местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта способствует стабилизации состава микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, нормализации свободно-радикального окисления ротовой жидкости, снижению уровня интенсивности ноцицептивной боли сокращению сроков

лечения, снижению количества рецидивов и улучшению параметров качества жизни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования, личное участие автора.

Степень достоверности научной работы определяется достаточным количеством обследованных пациентов (86 пациентов), современными методами лабораторных исследований исследования, статистической обработкой данных. Всеми пациентами принимающими участие в исследовании были подписаны листы информированного согласия.

Созданная комиссия по проверке первичной документации определила достоверность всех представленных материалов и личное участие автора в написании диссертации.

Личный вклад соискателя в выполнении исследования

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений (n=86), наличием группы сравнения (n=25). Автором использовались современные методы диагностики - клинический, лабораторные методы исследования включали микробиологическую оценку состава микробиоты и буккального эпителия поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикальное окисление ротовой жидкости, уровень интенсивности ноцицептивной боли по опроснику ВАШ, социологический метод с использованием анкетирования. Обработка полученных результатов проведена современными методами статистического анализа.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены: в практику стоматологических поликлиник г. Уфы, в учебный процесс - на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) и кафедре терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор, д.м.н. проф. Павлов В.Н.), на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО (зав. кафедрой д.м.н. профессор Герасимова Л.П.), на базе клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, главный врач д.м.н., доцент С.А. Лазарев, на базе ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г. Уфа), главный врач Камалов Э. С., на базе БУЗОО Клинический кожно-венерологический диспансер, главный врач д.м.н. профессор Новиков Ю. А. (г. Омск), на базе сети стоматологических клиник Элита, г. Омск, лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н. проф. Туйгунов М.М.), в центральной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ (зав. лабораторией к.б.н. Мочалов К. С.).

Апробация работы

Результаты проведенного исследования обсуждались на Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» 20-й международной специализированной выставке «Дентал-Экспо. Стоматология Урала» (Уфа, 2019, 2020, 2021, 2022), 5 и 6 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста» Казань (2021,2022). На совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 10 работ опубликовано в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в журнале входящих в Scopus и Web of Science - 1, получено 2 патента на изобретение: «Способ местного лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта» (Патент RU (11) 2 790 528(13) С1. Бюллетень № 6 от 22.02.2023) с обоснованием его применения в клинике, «Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта» (Патент РФ № RU (11) 2 707 654(13) С1. Бюллетень № 34 от 28.11.2022) с обоснованием его применения в диагностическом процессе ЭЯФ КПЛ.

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 185 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, главы с описанием объекта и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Список литературы содержит 180 источников, из них 101 отечественных авторов, 79 иностранных. Результаты исследования отражены в 57 рисунках и 30 таблицах.

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Л.П. Герасимова).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия, объем и методы исследований. С 2019 по 2022 гг. проведено комплексное обследование с целью определения клинических особенностей проявлений красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР). Субъект исследования: лица в возрасте от 30 до 60 лет, имеющие клинические проявления красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Объект исследования: оценка эффективности диагностического и лечебного комплекса у лиц имеющих проявления КПЛ СОР. Для выполнения поставленных задач путем отбора клинически дообследовано 111 пациентов с наличием эрозивно-язвенной (L43.82) формы КПЛ СОР (n=86) и типичной формы (L43.80) (n=25). Все пациенты формирующие основную клиническую группу с ЭЯФ КПЛ (n=86) методом простой рандомизации были распределены на две: 1 основная клиническая группа включала 46 (41,4%) и 2 основная клиническая группа – 40 (36,0%) пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ (L43.82). Согласно данным полученным микробиологическим методом, определен фактор риска в виде наличия высоких титров дрожжеподобных грибов рода Candida. В результате полученных данных о дифференцированном подходе к диагностике ЭЯФ КПЛ разработан и внедрен алгоритм лечения. В виде сравнения применен метод лечения ЭЯФ КПЛ согласно федеральным клиническим рекомендациям. Группа сравнения включала пациентов с типичной формой КПЛ 25 (L43.80) СОР(22,5%) пациентов. Формирование данной

группы было обусловлено имеющимися различиями в клинических, лабораторных и социологических показателях.

Критерии включения пациентов в клиническое исследование: возраст от 31 до 60 лет; верифицированный диагноз: красный плоский лишай слизистой полости рта, а именно, типичная, эрозивно-язвенная формы; анамнез заболевания до 10 лет; абсолютная переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов; декомпенсированная форма хронических соматических заболеваний – хронический гастрит, панкреатит; лица, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов в клиническое исследование: лица младше 30 лет и старше 60 лет; верифицированный диагноз: красный плоский лишай слизистой полости рта, а именно, типичная симптомная форма, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая, буллезная и атипичная формы КПЛ; анамнез заболевания больше 10 лет; лица с аллергологическим анамнезом; лица с обострением хронической соматической патологии; лица отказавшиеся от проводимого исследования. При проведении первичного обследования изучали стоматологический статус, изучались особенности анамнеза, состояние слизистой оболочки рта. Лабораторная часть исследования проводилась на базе лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Туйгунов М.М.). Исследования рН и свободно-радикального окисления ротовой жидкости проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ (зав. лабораторией к.б.н. Мочалов К. С.).

Методы комплексного лечения ЭЯФ КПЛ СОР. Для клинической оценки эффективности предложенного комплекса лечения у пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР проводили клинический осмотр пациентов через 3, 5 день, 6 и 12 месяцев после лечения, изучая жалобы пациентов и сравнивая данные объективного и лабораторных показателей в динамике. Общее лечение включало транквилизаторы – седуксен 2 мг на ночь, седативные средства новопассит - 1 месяц витаминотерапия – витрум (1 табл., 2 мес.), противорецидивная терапия - кратностью 2 раза в год с использованием витаминов группы В, А, Е (2-3 мес.) и препарата обладающего иммуномодулирующим действием-полиоксидония 1 таблетка 2 р/день, 14 дней. В группе сравнения с типичной формой проводилось динамическое наблюдение, в том числе коррекция гигиены и санация полости рта, устранение травмирующих факторов, рациональное протезирование, назначение кератопластиков (аевит), в общем лечении витаминотерапия, иммунокоррегирующая терапия, консультации смежных специалистов.

Все пациенты с типичной (безсимптомной) и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР находились на диспансерном наблюдении – типичная форма КПЛ СОР (типичные бляшки) –осмотр 2 раза в год, при эрозивно-язвенной форме – 3-4 раза в год.

Методика лечения ЭЯФ КПЛ СОР. Предлагаемый способ лечения ЭЯФ КПЛ проводят следующим образом. На 1,2,3,4,5,6,7 дни лечения сначала проводят обработку эрозивно-язвенных поражений, локализующихся на СОР, путем аппликаций на них 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel) на 60 секунд. Затем проводят обработку эрозивно-язвенных поражений методом озонотерапии на аппарате Prozone, длительность воздействия 6 сек, расстояние от слизистой 1-2 мм. Высушивают поверхность тампоном и закрывают самоадгезивным пластырем Ora-Aid до его полного растворения (Рисунок 1, 2). В период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дня проводимого лечения через каждые 6 часов (3 раза в день) в домашних условиях пациент проводит поочередные разовые аппликации 0,5% преднизолоновой мази на 5-10 минут, высушивание поверхности и закрытие самоадгезивным пластырем Ora-Aid до полного его растворения. На 8, 9, 10, 11, 12, 13 дни местного лечения 3 раза в день проводят высушивание поверхности слизистой тампоном и закрытие

самоадгезивным пластырем Ora-Aid 3 раза в день до полного его растворения. Рекомендуют проведение индивидуальной гигиены с использованием мягкой зубной щетки и гипоаллергенных зубных паст - с природными активными добавками, ионами серебра и лизоцимом (ГЗП с ПАДИОЛ), либо R.O.C.S. PRO Moisturizing с увлажняющим компонентом.



Рисунок 1 - Аппарат Prozone



Рисунок 2 –0,2% гель гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel), Самоадгезивный пластырь Ora-Aid.

Общая характеристика проведённых исследований представлена в таблице 1.

Для сравнения показателей в основных клинических группах с эрозивно-язвенной формами КПЛ с показателями группы сравнения (типичная форма КПЛ) использовали непараметрический критерий Мана-Уитни. Для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы рассчитывалась Z-статистика, сравниваемая затем с критическими значениями стандартного нормального распределения Гаусса, для сравнения частот в клинических группах использовали χ^2 -критерий. Нулевая гипотеза критерия о том, что частоты встречаемости признака в группах не различаются. В качестве уровня значимости ошибочного отклонения нулевой гипотезы в исследовании было принято значение 0,05. В случае, если частоты признака в одной из выборок крайне малы или полностью отсутствовали использовали χ^2 -критерий с поправкой Йетса. Для сравнения непрерывных числовых показателей в зависимых выборках (в подгруппах до и после лечения, в динамике наблюдения через 6 месяцев и через год) использовали модифицированный критерий для зависимых выборок, а именно тест Вилкоксона. Для сравнения частот в зависимых выборках (до и после лечения) использовали критерий Мак-Немара. В случае, если в зависимых выборках частота встречаемости признака была крайне малой, либо отсутствовала, то в тесте Мак-Немара делали поправку Йетса для получения достоверных результатов. Для оценки распределения числовых признаков показателей в основных клинических группах с ЭЯФ КПЛ с показателями группы сравнения (типичная форма КПЛ) использовали среднее арифметическое m и стандартное отклонение σ , как несмещенную оценку среднего-квадратического отклонения. Для оценки распределения между группами номинальных признаков использовали как абсолютные значения частоты, так и их процентное соотношение. Для оценки связи между номинальными признаками использовали коэффициент взаимной

сопряженности Чупрова: если данный коэффициент был статистически значим (то есть нулевая гипотеза о его равенстве нулю отклонялась при $p < 0,05$), то считали, что связь между номинальными признаками достоверно присутствует. Все расчеты выполнялись с помощью среды статистического моделирования с открытым кодом R. Все расчеты выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 10.0.

Таблица 1-Общая характеристика проведенных исследований

| Направления исследований | Методы сбора, анализа и обработка информации | Объект и объем исследований |
|--|---|-----------------------------|
| Клинические методы исследований | | |
| Оценка стоматологического статуса основных клинических групп и группы сравнения | Данные клинического осмотра, флюоресцентная диагностика СОР, | 111 пациентов |
| Оценка симптомов ноцицептивной боли | Международная классификация орофациальной боли Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) | 111 |
| Лабораторные методы исследований | | |
| Микробиологический метод исследования Качественное и количественное исследование микробиты | Биологический материал – образцы мазков с ретикулярной сетки и с эрозивно-язвенных элементов | 222 исследований |
| Исследование проб ротовой жидкости: | | |
| Определение свободно-радикального окисления в ротовой жидкости | метод хемолюминесценции | 333 проб |
| Биопсия- гистологическое, иммуногистохимическое, иммуногистохимическое исследование | | |
| Цитограмма буккального эпителия | соскоб буккального эпителия с ретикулярной сетки и с эрозивно-язвенных элементов | 222 исследования |
| Гистологическое, иммуногистохимическое, иммуногистохимическое исследование | биопсия эрозивно-язвенной формы КПЛ | 16 проб |
| Социологический метод исследования | | |
| Анкетирование пациентов с использованием просника ОНIP-49-RU | Данные анкетирования | 222 анкет |
| Определение критериев нормы для планирования методов лечения и оценки их эффективности | планирования методов лечения и оценки их | |
| Группа сравнения- к которой сравнивали полученные данные в ходе лечебно-профилактических мероприятий | Клинические, лабораторные и социологические | 25 пациентов |
| Вид лечения | | |
| Анализ эффективности предложенного метода лечения ЭЯФ КПЛ СОР | Данные клинического осмотра, лабораторных методов исследований, аналитический, статистический | 43 пациента |
| Анализ эффективности лечения ЭЯФ КПЛ СОР согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020) | Данные клинического осмотра, лабораторных методов исследований, аналитический, статистический | 43 пациента |
| Динамическое наблюдение 6, 12 мес, профилактические мероприятия 4 раза в год | | |

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В ходе комплексного стоматологического обследования впервые диагностирована типичная форма (L43.80) КПЛ СОР у 16,48% случаев лиц женского пола, в 50% случаев лиц мужского пола вне зависимости от возраста, в возрастной групп от 31 до 40 лет значимо чаще встречается у мужчин ($\chi^2=7,61$, $p=0,006$). В 77,48% случаях диагностированной эрозивно-язвенной формы (L43.82) КПЛ СОР наблюдается ее преобладание у лиц женского пола во всех изучаемых возрастных группах ($\chi^2=3,977$, $p=0,047$; $\chi^2=1,297$, $P=0,255$; $\chi^2=0,016$, $p=0,899$), по сравнению с лицами мужского пола.

В ходе проведения аутофлуоресцентной стоматоскопии в области ретикулярной сетки регистрировались очаги гашения до бело и серо-зеленой флуоресценции, что дало возможность диагностики типичной формы плоского лишая (L43.80) СОР 22,52% случаев ($\chi^2=59,227$, $p<0,001$), гашение флуоресценции в 77,48% случаев способствовало подтверждению эрозивно-язвенной формы (L43.82) КПЛ на слизистой щек ($\chi^2=9,228$, $p=0,003$), в 29,73% на слизистой ретромолярной области ($\chi^2=11,877$, $p<0,001$), в 12,61% на дорсальной и боковой поверхности языка ($\chi^2=3,297$, $p=0,070$), в 9,9% на слизистой углов рта ($\chi^2=2,261$, $p=0,133$).

Локализация зон по ТК ВОЗ при КПЛ СОР следующая: коды 19,20 и 55,56 (слизистая щек и ретромолярной области) регистрировались в 77,46% случаев ($\chi^2=8,003$, $p=0,005$, $\chi^2=0,046$, $p=0,830$); коды 39,40 и 44,45 (слизистая дорсальной поверхности и боковой поверхности языка) – 12,61% ($\chi^2=11,364$, $p<0,001$ и $\chi^2=0,239$, $p=0,626$ с поправкой Йейтса); коды 15,60, 16,61 (слизистая оболочка улов рта) – 9,91% ($\chi^2=2,261$, $p=0,133$ с поправкой Йейтса).

Длительность течения типичной формы составила $0,9\pm 0,3$ года, длительность эрозивно-язвенной формы – $9,3\pm 0,6$ года ($p<0,001$), частота рецидивов в год $2,7\pm 0,2$ ($p<0,001$), длительность ремиссии $0,6\pm 0,2$ месяца ($p<0,074$), частота обращений к стоматологу $0,8\pm 0,1$ раз/год ($p<0,002$).

Диаметр площади ретикулярной сетки Уикхема (см^2) при ЭЯФ КПЛ СОР составила в среднем $2,18\pm 0,02$ ($Z=3,117$, $p=0,002$), $3,08\pm 0,82$ ($Z=0,421$, $p=0,674$), $5,79\pm 0,26$ ($p<0,001$), диаметр площади гиперемии (см^2) в среднем $2,25\pm 0,65$ ($p<0,001$), $4,59\pm 0,31$ ($p<0,001$), $6,15\pm 0,85$ ($p<0,001$), диаметр эрозивно-язвенной поверхности (см^2) в среднем $1,96\pm 0,34$ ($p<0,001$), $3,05\pm 0,16$ ($p<0,001$), $5,15\pm 0,65$ ($p<0,001$).

При обследовании пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в 100 % случаев превалировали жалобы на наличие резкой болезненности при приеме раздражающей пищи, при проведении индивидуальной гигиены полости рта, при пальпации слизистой, в 61,63% случаев на наличие боли при разговоре. Из симптомов в 100% случаев превалировала жалоба на жжение и на чувство стянутости слизистой оболочки, в 74,42% на наличие легкой сухости в полости рта, в 53,48% случаев на наличие чувства зуда. Из факторов которые могут быть причастными в развитии типичной и эрозивно-язвенной форм КПЛ СОР по данным осмотра и сбора анамнеза – стресс в 56,76%.

Результаты приведенного микробиологического исследования показали, что в составе микробиоты полученной с поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов с ЭЯФ КПЛ дало возможность четкого деления их две основные клинические группы. В Iй основной клинической группе с ЭЯФ (L43.82) КПЛ ($n=46$) в микробиоте в 26,08% случаев выявлено наличие дрожжеподобных грибов

рода *Candida spp* в количестве от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед (количество выше группы сравнения в 3,0-4,0 раза), что дало возможность диагностировать кандидоз легкой степени тяжести ($\chi^2=3,909$, $p=0,049$), во Пй основной клинической группе с ЭЯФ (L43.82) КПЛ (n=40), *Candida spp* составляет 47,5% случаев в количестве от 4,0-6,0 Lg КОЕ/ед ($\chi^2=4,255$, $p=0,040$), (количество выше группы сравнения в 2,0-3,0 раза), что дало возможность диагностировать хронический кандидоз средней степени тяжести ($\chi^2=11,700$, $p<0,001$). При типичной (L43.80) форме КПЛ СОР частота обнаружения Грам+ Грам- факультативно - анаэробных кокков составила 84,0% и 76,0% случаев, Грам+ и Грам- факультативно-анаэробных палочек соответственно в 77,3% и 39,9% случаев, дрожжеподобных грибов рода *Candida* в 4% случаев.

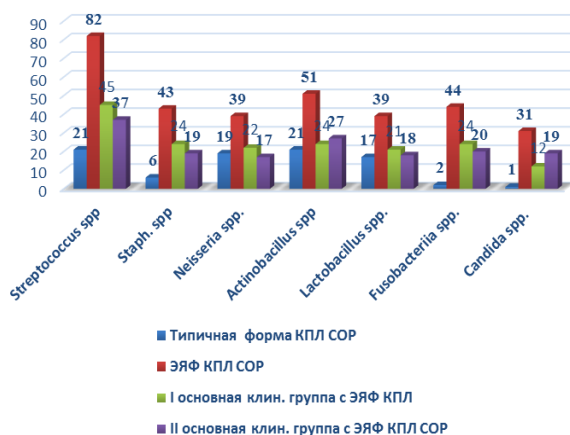


Рисунок 3. Показатели видового состава микробиоты поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов пациентов с КПЛ СОР.

В среднем показатель интенсивности уровня ноцицептивной боли по шкале ВАШ на момент первичного обследования пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР составил в среднем $5,84 \pm 0,16$ и $6,78 \pm 0,12$ балла, что дало возможность подтверждения уровня ее интенсивности от умеренной до значительной ($p_1=0,049$). Общее состояние пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР характеризовалось значительной эмоциональной тревожностью, наличием боли неврологического характера, проявляющимися в виде симптомов зуда, жжения и сухости.

В I и II основных клинических группах с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в исследуемых пробах ротовой жидкости значения спонтанной светимости увеличены в среднем в 1,4 и 1,32 раза ($p<0,05$), светосумма свечения – в 1,75 и 1,47 раза ($p<0,001$), по сравнению с группой сравнения (L43.80) ($p=0,251$, $p=0,314$). Показатель максимальной светимости в основных клинических группах (I и II) статистически значимо высокий ($p<0,05$) по сравнению с соответствующим показателем для пациентов группы сравнения (L43.80) ($p=0,024$, $p=0,014$).

Выявление частоты выделения клеток с микроядрами, протрузии микроядра с зоны ретикулярной сетки и гиперемии, протрузии типа «язык» при ЭЯФ (L43.82) не является статистически значимым ($p>0,2$), с поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) статистически значимо не отличается от частоты встречаемости с зоны ретикулярной сетки и гиперемии ($p>0,1$). Частота выявления кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса превалирует в цитограммах буккально эпителия полученной с зоны эрозивно-язвенных элементов в 1,09, 1,47 и 1,29 раза ($Z=0,844$; $p=0,399$; $Z=4,003$; $p<0,001$; $Z=1,779$; $p=0,075$) по сравнению с зоной ретикулярной сетки и участками гиперемии ($Z=1,356$; $p=0,175$; $Z=1,856$; $p=0,063$; $Z=1,401$;

$p=0,161$). Выявление частоты насечки ядра превалирует чаще в зоне эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ (L43.82) КПЛ ($Z=3,292$; $p<0,001$), и на 9% чаще в зоне ретикулярной сетки и гиперемии (группа сравнения L43.80) ($p=0,745$). При этом в клинических группах значимо чаще при $p<0,001$ встречается насечки ядра при заборе в зоне эрозивно-язвенных элементов в группе II, при заборе материала в зоне ретикулярной сетки и гиперемии – статистически значимых различий в частоте встречаемости насечки ядра в группах I и II не наблюдается ($p>0,1$). В целом, сумма значения апоптозного индекса не различается от формы КПЛ СОР ($p>0,1$), но различается в зависимости от места забора буккального эпителия ($p<0,1$) – в 1,19 раз выше индекс при заборе материала в зоне эрозивно-язвенных элементов ($Z=1,768$; $p=0,077$), также значимо выше при $p<0,1$ апоптозный индекс в подгруппе II при заборе в зоны эрозивно-язвенных элементов. Выявление частоты встречаемости в буккальном эпителии показателя некроза клетки при заборе в зоне ретикулярной сетки и гиперемии в виде перинуклеарной вакуоли в 0,89 раз меньше при ЭЯФ (L43.82) КПЛ и в цитограмме с поверхности эрозий и язв ($p<0,1$), при этом различий с типичной формой (L43.80) КПЛ СОР практически не различается. При этом чаще выявляется встречаемость в буккальном эпителии показателя некроза клетки при заборе с поверхности эрозий и язв во II клинической группе, по сравнению с I ($p<0,05$).

При эрозивно-язвенной форме КПЛ (L43.82) в эпителиальном слое слизистой оболочки в 53,48% случаев обнаруживались признаки снижения барьерной функции за счет воспалительно-клеточной инфильтрации, отека перинуклеарных и межклеточных пространств. Гиперпластические изменения эпителия, проявляющиеся увеличением PCNA+ клеток, как в базальном слое, так и в шиповатом, являются отражением местной тканевой гипоксии, которые при нарастании патогномичных признаков в дальнейшем не могли компенсировать покровную функцию, истончались и редуцировались с образованием эрозий и язв. В дерме происходили нарушения микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы. В воспалительных инфильтратах отмечалась весомая роль лимфоцитов во взаимодействии с клетками соединительной ткани и их разрушении. Именно лимфоциты выступают в роли «дирижера клеточного ансамбля», что способствует хронизации воспалительного процесса с наличием аутоиммунного компонента, вероятно на аутоантигены, образованные при разрушении коллагена. Обнаруженные макрофаги – немаловажные по значимости иммунные клетки – отличались морфофункциональной незрелостью и были в дефиците.

Во Ia и IIa клинических подгруппах с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в результате применения предложенного метода лечения (аппликаций 0,2% геля гиалуроновой кислоты, озонотерапии, 0,5% преднизолоновой мази, закрытия поверхности самоадгезивным пластырем Ora-Aid) болезненные эрозивно-язвенные элементы сохранялись в среднем до $4,9\pm 0,2$ дня, отмечалось уменьшение уровня интенсивности ноцицептивной боли, уменьшение размера эрозий наблюдалось с $5,5\pm 0,5$ дня, начальная эпителизация проявлялась к $7,0\pm 0,5$ дню лечения, нивелирование всех жалоб, симптомов, эпителизация наблюдалась на $14,1\pm 0,4$ день в 100% случаев. В Ia и IIa клинических подгруппах в результате применения предложенного метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ отсутствовали рецидивы в течение всего периода клинического наблюдения ($p<0,001$, $\chi^2=4,381$; $p=0,037$, $p=1,0$). Важным критерием эффективного лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в

клинических подгруппах Ia и Pa качественное нивелирование уровня интенсивности ноцицептивной боли (4,5 дня, $p < 0,01$), размера эрозий (5,3 дня $p < 0,001$) и сокращение времени их эпителизации (13,35 дня, $p = 0,001$). Интенсивность уровня ноцицептивной боли при приеме пищи, проведении индивидуальной гигиены снизилась значимо согласно тесту Мак-Немара после лечения ($p < 0,001$) и сохранялся спустя 6 ($p < 0,001$) и 12 месяцев ($p < 0,001$), значимое снижение интенсивности боли при разговоре наблюдалось после лечения, ($p < 0,1$), спустя 6 и 12 месяцев данный эффект не сохранялся ($p > 0,2$) независимо от выбранного типа лечения. Нивелирование признаков невропатической боли в виде жалоб на жжение, зуд, стянутости СОР и ксеростомии интенсивней снижалась в клинической подгруппе Ia и Pa после лечения ($p < 0,05$ согласно критерию хи-квадрат). Предложенный комплекс лечения влиял на динамику изменения качества жизни, что является статистически различимым при $p < 0,001$, средние значения приблизились к показателям группы сравнения.

В Ia клинической подгруппе влияние предложенного лечения способствовало качественному снижению количества *Candida spp.* до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,1$), во Pa клинической подгруппе 1,9 раза до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,05$).

Предложенный комплекс лечения способствовал значительному снижению индексов ONI-s и РМА после лечения в Ia и Pa клинических подгруппах - в 2,5 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$), в 2,1 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,05$), и составили средние значения $1,52 \pm 0,48$ и $25,33 \pm 0,67$, $1,59 \pm 0,41$ и $24,96 \pm 0,45$ (приблизились к данным группы сравнения - $1,51 \pm 0,49$ и $25,98 \pm 1,02$ (согласно критерию Мана-Уитни $p > 0,2$). В динамике наблюдения пациентов в течение 6 и 12 месяцев диспансерного наблюдения статистически значимый эффект снижения индексов сохранялись при $p < 0,05$, $p < 0,001$ $p < 0,01$.

Влияние лечения в Ia клинической подгруппе способствовали увеличению показателей спонтанной светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости в 1,2, 1,4 и 1,2 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,05$), во Pa клинической подгруппе в 1,3, 1,5 и 1,6 раза от изначальных показателей внутри подгруппы (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,1$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$), при этом показатели выше группы сравнения в 1,6, 2,4, 1,9 и 1,6, 2,1 и 2,0 раза, что является статистически различимым согласно критерию Мана-Уитни при $p < 0,001$. Через 6 и 12 месяцев динамического наблюдения изучаемые показатели в группе Ia приближаются к средним показателям группы сравнения, $p > 0,1$ согласно критерию Мана-Уитни. Для пациентов Ia клинической подгруппы показатели светосуммы свечения отличались от показателей до лечения, спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,01$), так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами. В пробах ротовой жидкости пациентов Pa подгруппы (6 месяцев) наблюдается повышение показателя спонтанной и максимальной светимости в среднем 1,0 ($p > 0,2$) и 1,1 раза ($p < 0,01$), снижение светосуммы свечения в 1,2 ($p > 0,1$), в течение 12 месяцев динамического наблюдения снижение изучаемых показателей в среднем 1,1 ($p > 0,1$), 1,7 ($p < 0,001$) и 1,1 раза ($p < 0,01$), так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами.

Во Ib и Ib клинических подгруппах в результате применения метода лечения ЭЯФ КПЛ (L43.82) согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020), эрозивно-язвенные элементы наблюдались на слизистой оболочке полости рта (щека) от $6,0 \pm 0,5$ до $10,5 \pm 2,5$ дней клинического наблюдения, жалобы на наличие боли присутствовали в течение $7,9 \pm 0,4$ дней наблюдения, уменьшение патологического элемента наблюдалось к $14,0 \pm 2,5$ дню клинического осмотра, эпителизация и нивелирование всех жалоб наступила на $21,0 \pm 0,5$ день. Влияние лечения в Ib и Ib клинических подгруппах с ЭЯФ (L43.82) КПЛ привело к развитию рецидива к 6 и 12 месяцу наблюдения ($p=0,289$, $p=0,001$, $p=1,0$), нивелирование уровня интенсивности боли (7,0 дня, $p<0,01$), размера эрозий (7,5 дня $p<0,001$) и сокращение времени их эпителизации (19,1 дня, $p=0,001$).

В клинических подгруппах Ib и Ib проведение лечения способствовало снижению уровня интенсивности боли от значительной до слабой (при приеме пищи и проведении индивидуальной гигиены), что является статистически различимым согласно критерию Вилкоксона при $p<0,001$. Наблюдалось менее значительное нивелирование как функциональных так и психологических показателей качества жизни, средние значения выше показателей группы сравнения в 1,2 раза ($p>0,2$). Незначительное снижение суммарного значения показателей качества жизни связаны с клиническими проявлениями ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, длительным течением, ограничением функции слизистой оболочки рта, наличием канцерофобии, что отражается выраженным физическим и психологическим дискомфортом. В Ib клинической подгруппе проведенное лечение не влияло на количественное содержание в микробиоте *Candida spp.* ($4,0$ Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p>0,2$)), во Ib клинической наблюдалось снижение в 1,05 раза до $4,0$ Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p>0,1$).

В клинических подгруппах Ib и Ib снижение уровня ноцицептивной боли сохранялось лишь при уровне значимости $p<0,01$, в подгруппе Ib эффект снижения боли при приеме пищи, проведении индивидуальной гигиены сохранялось лишь при уровне значимости $p<0,01$, снижение боли при разговоре наблюдалось сразу после лечения, в динамике после лечения (спустя 6 и 12 месяцев) данный эффект не сохранялся ($p>0,2$). Значимого снижения характера невропатической боли в виде жалоб на жжение ($p<0,1$), зуд ($p<0,05$), стянутость СОР и симптома ксеростомии ($p<0,001$) незначительно снижены после лечения и в динамике наблюдения.

В Ib и Ib клинических подгруппах влияние лечения способствовало снижению средних значений индексов ONI-s и РМА - $1,79 \pm 0,25$ и $27,78 \pm 0,72$, что соответствует снижению в 2,1 и 1,8 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,001$, Мана-Уитни $p>0,2$), $1,71 \pm 0,29$ и $27,78 \pm 0,72$, снижение в 2,1 и 1,6 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,05$ и $p<0,001$), и статистически не отличается от показателя группы сравнения ($p>0,2$). Через 6 и 12 месяцев наблюдается ухудшение индексов ONI-s и РМА (отличался от уровня до лечения согласно критерию Вилкоксона $p<0,001$, $p>0,15$). В динамике наблюдения пациентов (6 месяцев) статистически значимый эффект снижения индекса РМА сохранялся при $p<0,001$ согласно критерию Вилкоксона, но спустя 12 месяцев значимого эффекта снижения по сравнению с уровнем до лечения не наблюдалось ($p>0,3$). В клинической подгруппе Ib показатели светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости выше в 1,4 и 1,5, 1,6 раза от изучаемых показателей группы сравнения, во Ib подгруппе значения спонтанной светимости остались на

прежнем уровне (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено при $p > 0,2$), светосумма свечения в 1,2 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,05$), максимальная светимость осталась на том же уровне, что и до лечения (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено, $p > 0,2$). После проведения лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР на момент эпителизации эрозивно-язвенных элементов ($18,5 \pm 1,5$ дня) в Ib подгруппе изучаемые показатели в 1,1, 1,2, 1,0 раза ниже изначальных показателей (согласно критерию Вилкоксона $p > 0,2$, $p < 0,001$ и $p > 0,2$) через 6 месяцев ниже изначальных в среднем 1,1, 1,4, 1,1 раза (согласно критерию Вилкоксона $p > 0,2$, $p < 0,001$ и $p > 0,1$, соответственно), через 12 месяцев динамического наблюдения ниже изначальных в среднем 1,2, 1,9, 1,2 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,1$, $p < 0,001$ и $p > 0,1$). Однако для пациентов подгруппы Ib местное лечение характеризовалось антиоксидантным действием, что не исключило его эффективность (различия значимы по сравнению с показателями до лечения в динамике 12 месяцев наблюдения при $p < 0,001$). Проведения лечения во IIb подгруппе на момент эпителизации эрозивно-язвенных элементов ($19,7 \pm 1,3$ дня) изучаемые показатели снизились в 1,0 ($p > 0,2$), 1,2 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза изначальных показателей, через 6 месяцев динамического наблюдения 1,1 ($p < 0,05$), 1,3 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза, в течение 12 месяцев динамического наблюдения снизились на 1,3 ($p < 0,1$), 1,9 ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p < 0,01$), от изначальных показателей, так как предлагаемый комплекс обладал антипрооксидантными свойствами.

Анализ данных цитогрaмм буккального эпителия с ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов в динамике проводимого лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР отмечается стабилизация изучаемых показателей с приближением их значений к показателям группы сравнения. До проведения лечения выявление частоты выделения клеток с микроядрами при ЭЯФ (L43.82) КПЛ с зоны ретикулярной сетки и гиперемии незначительно выше, чем с этой же зоны при типичной форме КПЛ (L43.80) ($p > 0,2$), но статистически значимо выше в 1,42 раза с зоны поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) КПЛ, чем с зоны ретикулярной сетки.

Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках буккального эпителия после лечения была более выражена при заборе материала с эрозивно-язвенной поверхности. Предложенный метод лечения способствовал снижению частоты клеток с микроядрами и с протрузией микроядра для Ia подгруппы соответственно в 1,28 раза ($p > 0,2$), в 1,59 раза ($p > 0,1$), для IIa подгруппы в 1,47 раза ($p < 0,01$) и в 1,65 раза ($p < 0,01$), повышению частоты клеток с протрузией типа «язык» для Ia в 1,05 раза ($p > 0,2$) и понижению для IIa в 1,36 раза ($p < 0,01$), показателей завершения деструкции ядра в виде кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса, соответственно, для Ia в 1,06 раза ($p > 0,2$), в 1,29 раза ($p < 0,01$) и в 1,13 раза ($p > 0,1$), для IIa в 1,12 раза ($p > 0,2$), в 1,69 раза ($p < 0,001$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$), снижение показателя пролиферации ядра для Ia в 1,02 раза ($p > 0,2$) и для IIa в 1,12 раза ($p < 0,001$), апоптозного индекса для Ia в 1,13 раза ($p > 0,2$) и для IIa в 1,3 раза ($p < 0,001$), соответственно.

Лечение в подгруппе IIb способствовало снижению частоты клеток с микроядрами и с протрузией микроядра (для IIb соответственно в 1,14 раза ($p > 0,2$) и в 1,57 раза ($p > 0,2$), для IIb соответственно в 1,12 раза ($p > 0,1$) и в 1,21 раза ($p < 0,1$)), повышению частоты клеток с протрузией типа «язык» для IIb в 1,13 раза ($p > 0,2$) и

понижению для IIb в 1,25 раза ($p>0,2$), снижения показателей завершения деструкции ядра в виде кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса, соответственно, для IIb в 1,06 раза ($p>0,2$), в 1,16 раза ($p<0,05$) и в 1,08 раза ($p>0,2$), для IIIb в 1,07 раза ($p>0,2$), в 1,32 раза ($p<0,001$) и в 1,17 раза ($p>0,2$), снижение показателя пролиферации ядра для IIb в 1,02 раза ($p>0,2$) и для IIIb в 1,05 раза ($p<0,05$), апоптозного индекса для IIb в 1,09 раза ($p>0,2$) и для IIIb в 1,14 раза ($p<0,1$).

Динамика снижения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках буккального эпителия с поверхности эрозий и язв более выражена для пациентов с предложенным лечением. Межгрупповые сравнения после лечения согласно критерию Мана-Уитни в отношении микроядра, протрузии микроядра значимо больше снижаются в группе IIa по сравнению с IIb ($p<0,05$ и $p<0,1$, соответственно), кариопикноз и кариорексис значимо больше снижаются в подгруппе IIa по сравнению с IIb ($p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно), кариорексис значимо больше также снижаются в группе Ia по сравнению с IIb ($p<0,05$), показатели пролиферации ядра значимо больше снижаются в подгруппе IIa по сравнению с IIb ($p<0,001$), апоптозный индекс значимо больше снижаются как в подгруппе Ia по сравнению с IIb, так и в подгруппе IIa по сравнению с IIb ($p<0,1$ и $p<0,05$, соответственно).

Предложенный комплекс лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР пациентов IIa подгруппы способствовал снижению в 1,02 раза (согласно критерию Вилкоксона $p>0,2$) частоты встречаемости в цитограмме буккального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии показателя перинуклеарной вакуоли с приближением значений до группы сравнения (согласно критерию Мана-Уитни $p>0,2$), в клинической подгруппе IIIb на фоне лечения по федеральным клиническим рекомендациям (2020) снижение в 1,04 раза ($p>0,2$). Значимо согласно тесту Вилкоксона снижается число клеток с перинуклеарной вакуолью буккального эпителия с поверхности эрозий и язв как в подгруппе IIa при предложенном лечении в 1,15 раз ($p<0,001$), так и в подгруппе IIIb с лечением согласно федеральным рекомендациям в 1,04 раза ($p<0,05$). При этом в подгруппе IIa значимо больше снижается число клеток с перинуклеарной вакуолью буккального эпителия, взятых с поверхности эрозий и язв, по сравнению с группой IIIb при $p<0,05$.

На основании вышеизложенного, нами разработаны алгоритм дифференцированного подхода к диагностике ЭЯФ КПЛ, а также разработаны и внедрены методы лечения основанные на выявлении факторов риска, оценки клинического состояния слизистой оболочки рта, коррекции микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов с использованием озонотерапии, доказана их клиническая эффективность (Рисунок 3, 4).

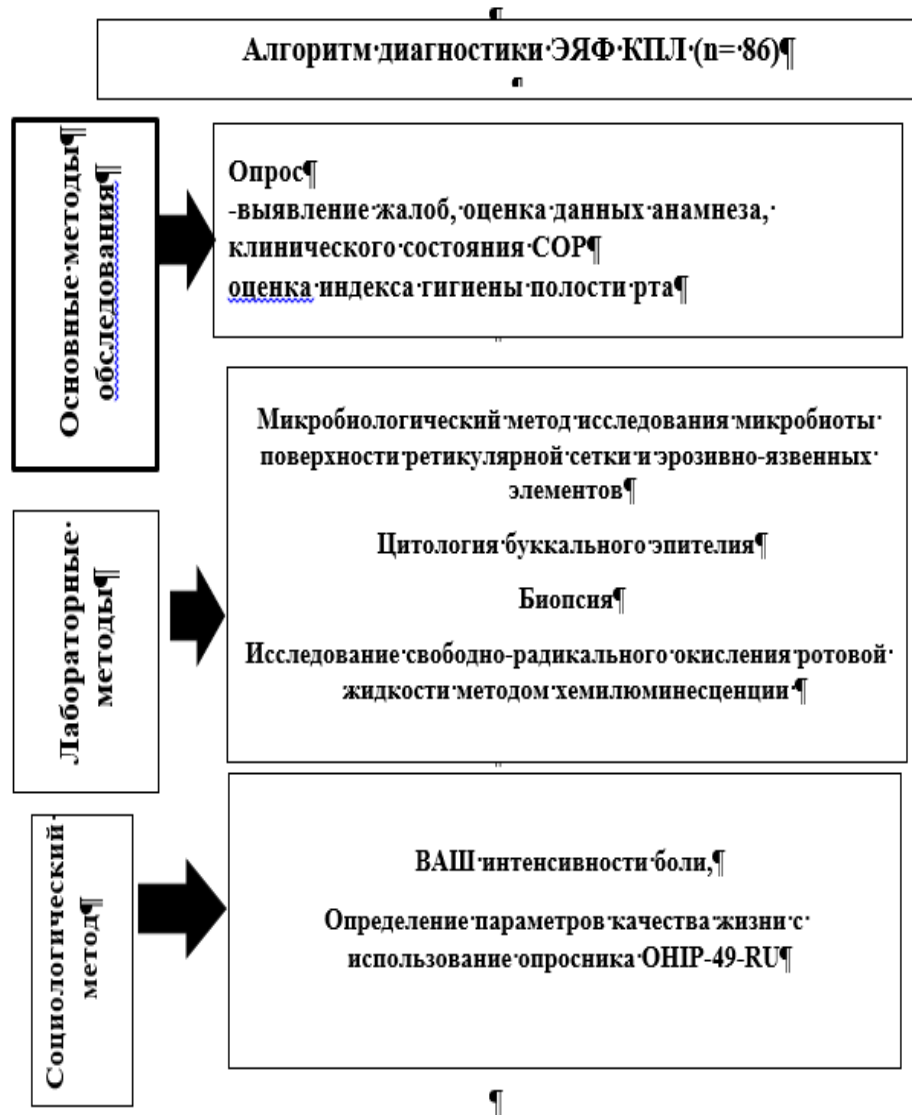


Рисунок 3 - Алгоритм диагностики ЭЯФ-КПЛ-СОР.

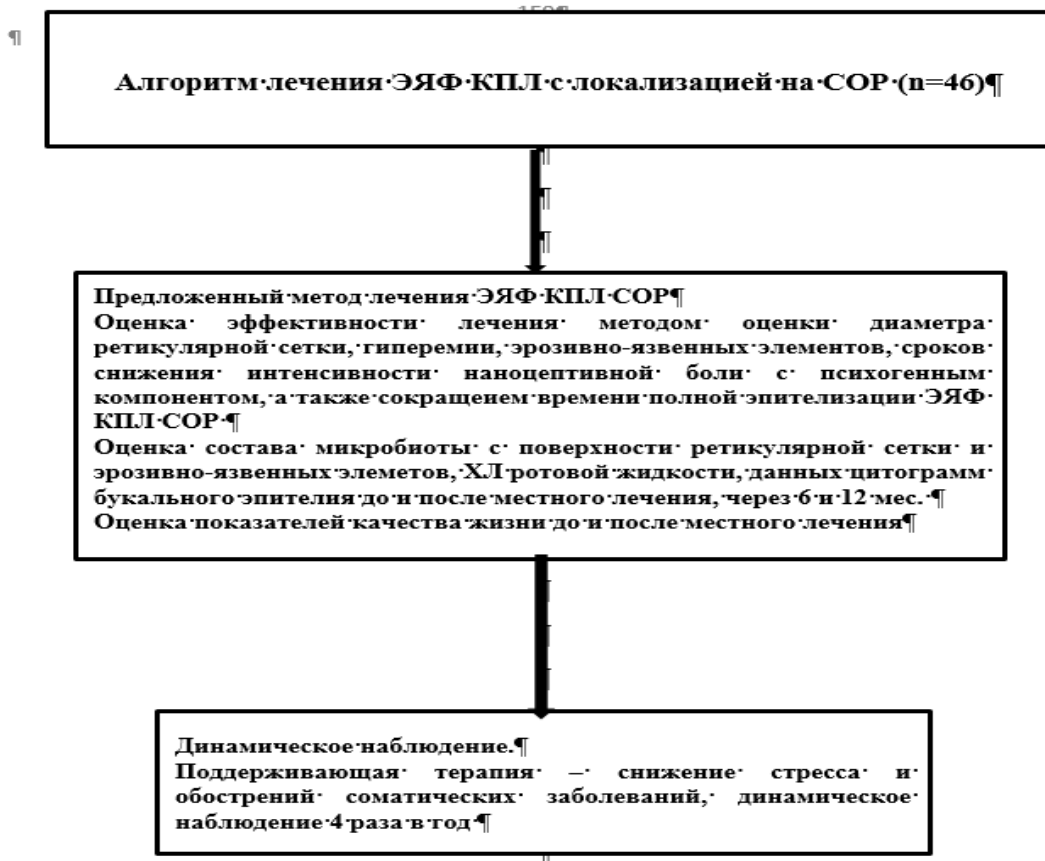


Рисунок 4 - Алгоритм лечения пациентов с ЭЯФ-КПЛ-СОР.

Таким образом, в процессе проведенного нами комплексного клинического обследования включающего оценку состояния слизистой оболочки рта, топографических особенностей расположения патологических элементов при ЭЯФ КПЛ, размера ретикулярной сетки, эрозивно-язвенных элементов, оценки состава микробиоты и буккального эпителия ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, уровня интенсивности ноцицептивной боли и симптомов неврологической боли, качества жизни в динамике проводимого метода лечения. Выраженный клинический эффект в виде нивелирования изучаемых особенностей наблюдался в клинических подгруппах с предложенным методом лечения ЭЯФ КПЛ, что дало возможность сокращение сроков эпителизации, отсутствия рецидивов по сравнению с традиционным лечением.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного анализа медицинской документации кожно-венерологического диспансера и стоматологических поликлиник города Уфы и Омска частота встречаемости эрозивно-язвенной, формы в 3,4 раза чаще типичной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта ($p < 0,05$).
2. По результатам микробиологических исследований в составе микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в 3 раза чаще выявлено наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida spp* в

количестве от 4,0 до 6,0 Lg КОЕ/ед ($p < 0,05$, $p < 0,001$). В цитограмме буккального эпителия зоны эрозивно-язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта превалирует частота показателей завершения ядра - кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса в 1,3 раза ($p < 0,1$), частота показателя некроза клетки – перинуклеарной вакуоли в 0,89 раз ($p < 0,1$). В пробах ротовой жидкости пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта наблюдается повышение спонтанной и максимальной светимости в 1,3 и 1,6 раза, светосумма свечения – в 1,5 раза ($p < 0,001$), что связано с повышением свободно-радикального окисления и взаимосвязанно со степенью тяжести кандидоза ($p < 0,05$).

3. Полученные данные о составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости позволили разработать и оптимизировать метод диагностики эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

4. У пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта выявлен высокий уровень интенсивности ноцицептивной боли, что способствовало снижению показателей качества жизни ($p < 0,001$).

5. Предложенный метод местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая способствовал уменьшению диаметра эрозивноязвенных элементов на $2,3 \pm 0,7$ дня ($p < 0,001$), ускорению эпителизации на $5,6 \pm 0,4$ дня ($p < 0,001$), элиминации *Candida spp.*, на 14 день в 1,7 раза ($p < 0,1$), ($p < 0,001$), приближению значений свободно-радикального окисления ротовой жидкости к показателям условной нормы ($p < 0,01$), снижению частоты клеток с ядерными абберациями в 1,3 раза ($p < 0,01$). В эпителиальном слое слизистой оболочки отсутствовали признаки воспалительно-клеточной инфильтрации, что явилось критерием стабилизации клинического состояния слизистой оболочки, удлинения сроков ремиссии и нормализации функциональных и психологических показателей качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта рекомендуется исследование: микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов для выявления *Candida spp.*, ядерных аббераций в буккальном эпителии поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободнорадикального окисления ротовой жидкости, уровня интенсивности ноцицептивной боли и качества жизни.

2. В комплекс лечения (7 дней) эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта рекомендуется:

- проводить обработку эрозивно-язвенных поражений, локализующихся на слизистой оболочке рта, 0,2% гелем гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel) в течение 60 секунд.

- затем проводить обработку эрозивно-язвенных элементов с использованием озонотерпии на аппарате Prozone, длительность воздействия 6 сек, расстояние от слизистой 1-2 мм., высушивание слизистой и аппликацию самоадгезивного пластыря Ora-Aid до его полного растворения.

- В период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дня проводимого лечения через каждые 6 часов (3 раза в день) в домашних условиях пациент проводит поочередные разовые

аппликации 0,5% преднизолоновой мази на 5-10 минут, высушивание поверхности и закрытие самоадгезивным пластырем Ora-Aid до полного его растворения.

- На 8, 9, 10, 11, 12, 13 дни лечения в домашних условиях пациент 3 раза в день проводит высушивание поверхности слизистой тампоном и закрытие самоадгезивным пластырем Ora-Aid до полного его растворения.

3. Проведение индивидуальной гигиены рекомендуется проводить с использованием мягкой зубной щетки и зубных паст с природными активными добавками, ионами серебра, лизоцимом либо с увлажняющим компонентом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. The problem of eco-dependent states in the area of public health (on the example of dental health) /Gordeeva A.V., Sitdikova I.D., Galimova I.A., Gurievskaya O.A., Detochkina V.R. // |Revista de la Universidad del Zulia. - 2019. № 27 (Т. 10) - С. 50-58

2. Оценка особенностей клинических проявлений и качества жизни у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р., Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф., Гранот Игаль, Усманов И.Р., Новиков Ю.А. [и др.] // Проблемы стоматологии - 2019. Том 15. №4.- с 38-43

3. Клинические проявления поражения слизистой оболочки рта при различных дерматозах / Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р., Усманова И.Н., Булгакова А.И., Гранот Игаль, Мочалов К.С., Новиков Ю.А. // Проблемы стоматологии - 2020. Том 16. №1. с 5-13

4. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники и лечения патологии слизистой оболочки рта у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Гурьевская О.А., Галимова И.А., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р., Гранот Игаль, Ишмухаметова А.Н., Сарвалиева А.Ф. // Проблемы стоматологии. - 2020. Т. 16. № 2. С. 5-10.

5. Некоторые особенности развития и клинических проявлений различных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Гурьевская О.А., Юнусова Р. Д., Минибаева Р. Г., Соколко Ю.В.// «Интернаука»: научный журнал – № 1(177). Часть 1. Москва, Изд. «Интернаука», 2021. с. 48-51

6. Оценка качества жизни у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Сухобокова Д.Н., Соловьева В.А // Актуальные вопросы стоматоло-гии детского возраста. 4 Всероссийская научно-практ.конф.: Сборник научных статей. Казань, 15 февраля 2021 г. / Под общей редакцией д.м.н., профессора Салеева Р.А. – Казань: КГМУ, 2021. – 77-81.

7. Некоторые особенности клинической манифестации типичных и осложненных форм красного плоского лишая на слизистой оболочке рта по данным наблюдения / Гурьевская О.А., Ливзан М.А., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р., Чепуркова О.А., Гранот И., Тиунова Н.В., Березин К.А. // Проблемы стоматологии. - 2021. Т. 17. № 1. С. 63-69

8. Современный взгляд на этиологию и патогенез плоского лишая и лихеноидных поражений слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р., Гранот Игаль, Пашкова Г.С., Чепуркова О.А., Хуснаризанова Р.Ф. // Проблемы стоматологии. 2021. Т. 17. № 2. С. 5-13.

9. Особенности проявлений различных форм плоского лишая на слизистой оболочке рта по данным клинического наблюдения // Гурьевская О.А., Усманова И.Н. // Dental Forum. 2021. № 4 (83). С. 24

10. Оценка симптомов боли, сухости, жжения при различных формах плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Сенина В.О., Юнусова Р.Д.// Российская стоматология. 2022. Т. 15. № 2. С. 41-43.

11. Особенности состояния критериев качества жизни у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Сенина В.О., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р. // Dental Forum. 2022. № 4 (87). С. 27.

12. Некоторые особенности стоматологического статуса пациентов с проявлениями типичной и эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р., Лакман И.А., Ишмухаметова А.Н., Сенина В.О.// Проблемы стоматологии. 2022. Т. 18. № 3. С. 82-89.

13. К вопросу о применении глюкокортикостероидных препаратов в комплексе лечения красного плоского лишая (обзор литературы) / Гурьевская О.А. // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста. VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник научных статей. Казань, 17 февраля 2023 г. / Под общей редакцией д.м.н., профессора Салеева Р.А. – Казань: КГМУ, 2023. –с. 80-83

14. Оценка распространенности кариеса и патологии тканей пародонта у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Сенина В.О., Тиунова Н.В.// Российская стоматология. 2023. Т. 16. № 1. С. 49-50.

Патент на изобретение

15. Способ местного лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И.Н., Хисматуллина З.Р., Хуснаризанова Р. Ф., Шангареева А. И., Юнусова Р. Д., Сенина В. О. // Патент 2790528 от 22.02.2023г., заявка 2022106381, 10.03.2022 Бюллетень № 6, с. 13

16. Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Гурьевская О.А., Усманова И. Н., Хисматуллина З. Р., Лебедева А. И., Туйгунов М. М., Лакман И. А. Борцова Ю. Л., Сенина В. О., Юнусова Р. Д. // Патент 2789238 от 31.01.2023г., заявка № 2022125655 от 30.09.2022. Бюллетень № 4, с. 18

Сокращения, используемые в диссертации

- ОНИ-S – Oral Hygiene Index - Simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли
- ГК – гиалуроновая кислота
- ГКС – глюкокортикоидные средства
- КЖ – качество жизни
- КПЛ – красный плоский лишай
- ЛС – лечебные средства
- МКБ – международная классификация болезней
- ПР – полость рта
- РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
- pH – водородный показатель
- СО – слизистая оболочка
- СОР – слизистая оболочка рта
- ЭЯФ – эрозивно-язвенная форма