

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Вильданов Марат Нафисович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОЗОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И КРАСНОЙ
КАЙМЫ ГУБ**

14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Герасимова Л.П.

Уфа-2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Этиология, распространенность и клинические проявления кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ	12
1.1.1 Лейкоплакия слизистой оболочки рта и красной каймы губ	16
1.1.2 Красный плоский лишай слизистой оболочки рта и красной каймы губ	18
1.1.3 Системная красная волчанка	22
1.2 Современные методы диагностики кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ	24
1.2.1 Оптические методы диагностики. Система онкоскриннинга «Визилайт Плюс». Люминесцентные методы	25
1.2.2 Изучение биопотенциалов полости рта	30
1.2.3 Лабораторные методы, применяемые в диагностике кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ	31
1.3.1 Методы лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ	35

1.3.2 Фотодинамическая терапия кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	44
2.2.1 Клинические методы обследования	45
2.2.2 Дополнительные методы исследования	48
2.2.3 Лабораторные методы исследования. Хемилюминесцентная диагностика ротовой жидкости	49
2.3.1 Методика традиционного лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта	51
2.3.2 Методика фотодинамической терапии с коррекцией показателей хемилюминесценции ротовой жидкости при плоской форме лейкоплакии слизистой оболочки рта	52
2.4 Оценка эффективности комплексного метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1 Стоматологический статус у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта и красной каймы губ	58
3.2 Анализ эффективности предложенного метода лечения плоской	66

формы лейкоплакии

3.2.1 Анализ показателей хемилюминесценции ротовой жидкости у 66
пациентов с плоской формой лейкоплакии до и после лечения

3.2.2 Анализ процессов заживления, динамики изменений площадей 70
гиперкератоза

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 84

ВЫВОДЫ 93

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 96

ПРИЛОЖЕНИЕ 118

ВВЕДЕНИЕ

Предраковые заболевания слизистой оболочки рта, к которым относят и кератозы, продолжают оставаться актуальной проблемой современной стоматологии. Это связано со сложностью диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Среди заболеваний слизистой оболочки рта патологические процессы, связанные с нарушением процессов ороговения, обнаруживаются, по данным разных авторов у 13,5-15% больных (Гилева О.С., 2013, Михальченко В.Ф., 2016, Луцкая И.К., 2014). Кератозы в полости рта могут быть проявлением многих заболеваний слизистой оболочки рта, таких как красный плоский лишай (КПЛ), лейкоплакия (Л), красная волчанка, гальваноз полости рта.

Распространенность многих из существующих болезней слизистой оболочки рта увеличивается с возрастом людей (люди предпенсионного и пенсионного возраста в виду специфики возраста и общего состояния здоровья). Особенно это относится к опасным для жизни болезням, имеющим тенденцию трансформироваться в злокачественные опухоли (Гажва С.И., 2012, Шкаредная О.В., 2012). На состояние слизистой оболочки и красной каймы губ оказывают «факторы риска» (состояние ЖКТ, курение, некачественно изготовленные протезы, явления гальванизма, острые края зубов, пломб, и др.) связанные с социально-экономическими условиями жизни людей, состоянием соматического здоровья, привычками (Токмакова С.И., 2012, Луницына Ю. В., 2012, Шпулина О.А., 2010).

Явления кератоза в полости рта могут встречаться при различной патологии слизистой оболочки рта, при этом в диагностике совершенно недостаточно основываться на наличие элементов дисколорита на слизистой оболочке, а следует использовать различные методики, указывающие на те или иные патологические процессы. Причем, эти методики должны быть малоинвазивными, простыми и эффективными. К одной из таких методик относится система онкоскрининга «Визилайт Плюс», позволяющая точнее выявлять границы гиперкератоза, заподозрить атипизм клеток, тщательнее

выбирать участки слизистой оболочки для биопсии (Wilder-Smith P., 2010, Holtzman J., 2010, N. Bhatia, 2013, Richards-Kortum R., 2010, Позднякова Т.И., 2013, Смирнова Ю.А., 2013).

Свободнорадикальное окисление (СРО), с точки зрения современной науки, является одним из механизмов осуществления метаболических и физиологических процессов в живых организмах. Нарушение данного процесса является причиной развития разных по этиологии патологий (Козлов Ю.П., 2016).

В современном представлении, при патологических процессах в результате влияния негативных факторов, создаются условия и предпосылки для нарушения нормальных процессов свободнорадикального окисления, что является универсальным механизмом повреждения. Нарушение свободнорадикального окисления является неспецифической причиной и молекулярной основой патогенеза многих заболеваний (Владимиров Ю.А., 2009).

В настоящее время доказано значение свободнорадикального окисления в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта. Свободные радикалы (СР) обладают высокой реакционной способностью, способные инициировать цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы повреждают и разрушают белки, нуклеиновые кислоты, вызывая «оксидативный стресс» - процесс альтерации клетки в результате окисления. В норме скорость течения реакций свободнорадикального окисления поддерживается на определенном уровне различными ферментными системами (Головина Н.В., 2015, Кондрашев С.В., 2015, Филиппова А.А., 2015, Гарнова Н.Ю., 2015).

При острых и хронических воспалительных процессах концентрация свободных радикалов в биологических жидкостях увеличивается, что может стать основанием для инициирования свободнорадикального перекисного окисления липидов. При низкой концентрации свободных радикалов снижаются свойства микробицидности ротовой жидкости, способствующие

микробной инвазии. Поэтому, как усиление динамики течения реакций свободнорадикального окисления, так и его замедление в ротовой жидкости может играть определенную роль в развитии патологии слизистой оболочки рта (Фархутдинов Р.Р., 2011).

Сбой нормального течения свободнорадикального окисления приводит к нарушению скорости процессов образования активных форм кислорода, к уменьшению функциональной активности фагоцитирующих клеток, ослаблению механизмов фагоцитоза. Свободные радикалы и образующиеся токсические продукты окисления способствуют повреждению тканей и вызывают/поддерживают воспалительный процесс, что может отражаться в патогенезе кератозов слизистой оболочки рта.

Перспективным методом лечения многих стоматологических заболеваний, в том числе кератозов слизистой оболочки рта, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия как метод имеет несомненные достоинства: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций (Козлов Ю.П., 2016, Котелевцев С.В., 2016, Новиков К.Н., 2016); основан на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС), и, в большинстве случаев, видимого света определённой длины волны.

Абсорбция молекулами фотосенсибилизатора квантов света при наличии кислорода приводит к фотохимическим реакциям, в результате которых молекулярный кислород преобразуется в синглетный, а также формируется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и свободные радикалы в измененной ткани вызывают некроз и апоптоз клеток. В доступной нами литературе не было найдено сведений о взаимосвязи свободнорадикального окисления и проводимой фотодинамической терапии в полости рта.

Изучение взаимосвязи стоматологического статуса пациентов с кератозами слизистой оболочки рта с характером изменения свободно-

радикального окисления в ротовой жидкости, степени влияния фотодинамической терапии на состояние свободнорадикального окисления в ротовой жидкости, коррекция выявленных нарушений и поиск способов повышения эффективности лечения и диагностики кератозов слизистой оболочки рта у данной группы лиц является актуальной проблемой, имеющей научное и практическое значение.

Ввиду вышесказанного, это вызывает необходимость проведения дальнейшего исследований по оптимизации диагностики и лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Цель исследования: Совершенствование методов диагностики и лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

Задачи исследования:

1. Изучить стоматологический статус и уровень тревожности у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта и красной каймы губ; выявить факторы риска при кератозах слизистой оболочки рта и красной каймы губ.
2. Разработать и использовать методику измерения площадей кератозов в процессе диагностики.
3. Исследовать слизистую оболочку рта при кератозах методикой «Визилайт» Плюс».
4. Изучить состояние параметров хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии.
5. Разработать комплексный метод лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ включающий фотодинамическую терапию и коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости и определить его эффективность.

Научная новизна:

1. Впервые разработан комплекс малоинвазивной диагностики у больных с кератозами слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

2. Впервые разработана методика измерения площадей очагов плоской формы лейкоплакии на слизистой оболочке рта и красной кайме губ и изучены параметры свободнорадикального окисления ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии.

3. Впервые предложен комплексный метод лечения плоской формы лейкоплакии с помощью фотодинамической терапии, включающий коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

Практическая значимость:

1. Предложена методика измерения площадей очагов кератозов слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

2. Предложенный комплекс лечения позволит эффективнее проводить лечение больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ.

3. Применение метода регистрации хемилюминесценции позволяет оценить состояние свободно-радикального окисления в ротовой жидкости пациентов с плоской формой лейкоплакии.

4. Выявленный оксидативный стресс в ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ обосновывает применение геля прополиса в комплексном лечении.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При исследовании стоматологического статуса у пациентов к кератозами слизистой оболочки рта выявлен высокий уровень распространенности кариеса, выраженные воспалительные изменения в пародонте, низкий уровень гигиены полости рта, наличие среднего и высокого уровня личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру.

2. Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта достоверно повышены по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса.

3. Предложенный комплекс лечения плоской формы лейкоплакии, включающий фотодинамическую терапия и коррекцию параметров свободнорадикального окисления ротовой жидкости с применением геля с прополисом позволяет эффективно проводить лечение с полной элиминацией очагов поражения.

Внедрение результатов исследования в практику. Работа выполнена в плане научных исследований ФГБОУ ВО БГМУ. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. Метод лечения используется в клинической стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО БГМУ, в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения республики Башкортостан Стоматологической поликлинике №4, г. Уфы.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены: на Республиканской научно-практической конференции стоматологов (Уфа, 2014, 2016), на всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Казань, 2016).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, на совместном заседании проблемной комиссии «Стоматология» ФГБОУ ВО БГМУ РФ и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ 30.05.2017 г. (протокол №3).

Личный вклад автора. Личный вклад состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения работы: в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических исследований, статистической обработке и анализе данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций и докладов основных результатов исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 5 в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень, рекомендованный ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами. Диссертация состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Главы собственных исследований», «Обсуждения полученных результатов», «Выводов», «Практических рекомендаций», библиографического списка, включающего 195 источников, из них 130 отечественных и 65 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология, распространенность и клинические проявления кератозов слизистой оболочки рта

Эпителий слизистой оболочки рта (СОР) является важнейшим препятствием на пути проникновения в организм аллергенов, антигенов и канцерогенов, и также областью возможного внедрения микроорганизмов. Он постоянно подвергается различными видами воздействий: механическое травмирование, широкий спектр температурных изменений и изменений значений pH, раздражающее и повреждающее действие различного рода веществ, продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов, вирусов и др. [66, 98, 21].

Поддержание целостности эпителия СОР обеспечивается тем, что эпителиоциты непрерывно образуются в самом глубоком слое, благодаря делению малодифференцированных предшественников, затем смещаются в вышележащие слои, подвергаются дифференцировке и в конечном итоге слущиваются с его поверхности [16, 63]. Нарушение барьерной функции эпителия СОР приводит к развитию различных патологических процессов воспалительного характера, гиперплазии, гиперкератозов [155, 136, 163].

Среди всех заболеваний СОР патологические состояния, связанные с нарушением процессов ороговения (и/или эрозирования), встречаются у $13,5 \pm 1,67\%$ больных, сложность диагностики и эффективного лечения требует постоянного совершенствования методик и дальнейшего изучения заболеваний данной группы [145, 131]. Распространенность многих из существующих болезней СОР увеличивается с возрастом людей. Особенно это относится к опасным для жизни болезням, имеющим тенденцию трансформироваться в злокачественные опухоли [3, 177].

В стоматологическом исследовании населения Республики Беларусь старших возрастных групп (55-64 г., 65-74 г., 75 лет и старше) выявлена

высокая заболеваемость (от 41,2 до 48,4%) СОР с тенденцией увеличения ряда болезней (КПЛ, лейкоплакия и др.) с возрастом, с учетом потенциальной опасности этих болезней для жизни [13].

Одно из самых крупных исследований по изучению эпидемиологии более чем 60 заболеваний СОР было проведено в (Швеция), во время которого было подвергнуто скрининговому исследованию полости рта 20333 человека в возрасте старше 15 лет. Значительно высокая распространенность лейкедемы (49,07%), географического языка (8,45%), КПЛ (1,85%) была обнаружена в результате исследования. Установлено, что распространенность заболевания лейкоплакией и раком полости рта у населения Швеции составляет 11,6% и 4% соответственно, а кандидоз полости рта встречается у 18,1% обследованных [138].

Широкие семилетние эпидемиологические исследования с участием 20358 человек, проведенные в Индии по изучению зависимости распространенности лейкоплакии от употребления табака, позволили установить, что прирост заболеваемости составил до 330 новых случаев в год [159].

Распространенность предраковых заболеваний, в том числе красного плоского лишая, в Югославии составила 1,6% с преобладанием типичной формы (71,8%) у женщин в возрасте 50-59 лет [136].

Изучение структуры заболеваемости СОР у жителей Свердловской области было проведено у 278 пациентов (208 женщин 70 мужчин,) в возрасте от 22 до 85 лет (средний возраст $54,2 \pm 6,4$ года). Среди всех обратившихся пациентов с заболеваниями СОР преобладали дисбиозы II-III степени (45,1%), у 1,2% пациентов был обнаружен кандидоз слизистой оболочки (грибы рода *Candida albicans*) рта в хронической форме, КПЛ диагностирован у 14,5% обратившихся, из них 82% составила типичная форма КПЛ, хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС)

встречался в 6,9% случаев, различная травма слизистой (острая и хроническая) встречалась у 3,8% пациентов. Среди заболеваний СОР, обладающих злокачественным потенциалом были обнаружены лейкоплакия - 6,2%, папилломатоз - 1,4%, актинический хейлит - 0,9% [119].

По результатам лечебно-консультативного приема 2225 пациентов с заболеваниями СОР, установлено, что в структуре заболеваний СОР у жителей Перми и Пермского края преобладают: красный плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит и лейкоплакия, выявленные у 31,5%, 17,5% и 15,0% пациентов, соответственно [56].

Результаты ретроспективного анализа 645 пациентов в Волгоградской области, проведенного Михальченко В. Ф. и соавт., показали, что в структуре заболеваний СОР и красной каймы губ преобладали: стомалгия, глоссалгия, типичная форма красного плоского лишая и хронический рецидивирующий стоматит, выявленные у $20,62\% \pm 0,816$, $13,79\% \pm 0,39$ и $8,68\% \pm 0,62$ пациентов, соответственно. Далее по частоте встречаемости были выявлены: красный плоский лишай эрозивно-язвенная форма ($6,2\% \pm 0,38$), лейкоплакия типичная форма ($4,8\% \pm 0,372$), десквамативный глоссит ($4,18\% \pm 0,37$), веррукозная форма лейкоплакии ($3,25\% \pm 0,45$), многоформная эксудативная эритема ($2,94\% \pm 0,32$), травматический стоматит ($2,01\% \pm 0,16$) и травматическая эрозия слизистой ($1,7\% \pm 0,62$), кандидоз полости рта ($1,24\% \pm 0,54$) [71].

Кератозы - собирательное понятие, к которым относят все заболевания СОР, сопровождающиеся нарушением процессов ороговения гипер-, паракератотического и дискератотического генеза. На слизистой оболочке (СО) уплощенным клеткам, потерявшим ядро не свойственно удерживаться даже в виде слоя: с приближением к наружной поверхности они отторгаются в ротовую полость. Воспалительные явления на слизистой оболочке усиливают процесс отторжения. Описанный процесс ороговения клеток

слизистой оболочки является нормальным состоянием в данной области и рассматривается как физиологическая норма [137, 161].

Однако в некоторых случаях процесс ороговения может нарушаться. Причиной тому может быть целый перечень неблагоприятных воздействий внешней среды местного характера (экзогенные факторы), а также нарушение, связанное с самим организмом (эндогенные факторы). К экзогенным факторам можно отнести механические (острые края зубов, неправильно изготовленные протезы, привычка прикусывать губу или щеку, грубая пища и др.), термические (тепловой фактор курения, горячий воздух, вдыхаемый человеком на некоторых видах производств), химические (курение [110, 126, 25], этиловый спирт [20], острая пища со значительным количеством различных пряностей, а также опасные вещества, связанные с трудовой деятельностью (кислоты, щелочи, пары йода, брома)) и физические (изменения значения рН в полости рта, наличие гальванических токов, вызванных разнородными металлами в конструкции зубных протезов [70, 115, 77]), метеорологические (комплекс неблагоприятных агентов внешней среды, повышенная соляризация, низкие и высокие температуры), биологические (различные виды микроорганизмов и грибов, факультативно и облигатно патогенных для человека). К эндогенным факторам относят: анатомо-физиологические предпосылки (возраст, гормональные изменения, некоторые общесоматические заболевания (анемии, заболевания желудочно-кишечного тракта, кожные болезни и др.) влияют на процессы кератинизации [23], стрессовые состояния (многие исследования отмечают роль стресса в возникновении кератоза (КПЛ) [12,36], аллергические и аутоиммунные [18, 68, 43].

Кератоз в полости рта может проявляться при многих заболеваниях СОР, наиболее часто кератоза встречается при красном плоском лишае, лейкоплакии, красной волчанке, гальванозе полости рта [28].

1.1.1 Лейкоплакия слизистой оболочки рта и красной каймы губ

Лейкоплакия – хроническое воспаление СОР, сопровождающееся повышенным ороговением (гиперкератоз); развивается как ответная реакция на слизистую оболочку на травму, чаще химическую (курение), механическую [35, 75]. Способствует развитию заболевания высокий уровень свободного тестостерона в сыворотке крови [107]. Заболевание чаще встречается у людей среднего и старшего возраста. Очаги поражения часто локализуются на слизистой оболочке губ, щек (в углах рта, по линии Кляйна, по линии смыкания зубов), на языке, дне полости рта, твердого и мягкого неба.

Лейкоплакия составляет до 80% всех предраковых состояний СОР рта, и встречается у 3% населения США старше 35 лет; распространенность данной нозологии имеет корреляцию с увеличением возраста и количеством выкуриваемого табака [172].

Выделяют следующие клинические формы лейкоплакии [194]: плоская; веррукозная (бляшечная и бородавчатая); эрозивно-язвенная; лейкоплакия Таппейнера (никотиновый стоматит); мягкая (белый губчатый невус Пашкова) [96].

Эти формы могут трансформироваться одна в другую. Плоская форма встречается наиболее часто. Эта форма как правило не вызывает субъективных ощущений, иногда могут быть жалобы на чувство жжения, стянутости, необычный вид СО. Основным элементом поражения – гиперкератотическое пятно, представляющее собой участок помутнения эпителия с четкими границами [10]. Очаги гиперкератоза различной формы и размера, не возвышаются над уровнем слизистой оболочки. Окраска зависит от интенсивности ороговения и варьирует от бледно-сероватой до и белой. Поверхность плоской формы лейкоплакии обычно слегка шероховатая и сухая, уплотнений в основании очага нет, нет и видимых воспалительных

реакций по его периферии. По данным литературы, частота малигнизации плоской формы составляет 1-7%. Потенциал к озлокачеству выше при веррукозной форме и самый высокий у эрозивно-язвенной [194].

Веррукозная форма является следующим этапом развития плоской лейкоплакии. При этой форме выявляется более выраженный процесс ороговения, при котором обнаруживается сильное утолщение рогового слоя. При этом участок лейкоплакии намного возвышается над уровнем СО и заметнее отличается по цвету, при пальпации определяется поверхностное уплотнение. Больные с данной формой лейкоплакии жалуются на чувство стянутости, шероховатости слизистой оболочки, болезненность и чувство жжения и во время приема пищи [17].

Эрозивная лейкоплакия характеризуется тем, что на фоне очагов простой или веррукозной лейкоплакии появляются трещины, язвы, эрозии. Больные предъявляют жалобы на болезненность, усиливающуюся под действием многих раздражителей. Некоторые исследования показывают риск к озлокачеству в 20% [112]. Клиническими признаками озлокачества являются усиление процессов ороговения; быстрое расширение размеров очага и увеличение его плотности; появление уплотнений в основании бляшки, эрозии; сосочковые разрастания на поверхности эрозий; заметная кровоточивость при травме; появление незаживающих, резко болезненных трещин [3].

Выделяют типичную и атипичную формы мягкой лейкоплакии. Данный тип Л чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста (до 30 лет), однако, могут наблюдаться у 5% детей [62].

При типичной форме СОР представляет собой шелушащиеся, слегка отечные, мягкие участки серовато-белого цвета, которые сравнительно легко снимаются при поскабливании шпателем без образования эрозий. Эти участки СОР нередко травмируются пациентом во время разговора и еды и

могут сопровождаться дискомфортом во время приема острой и горячей пищи.

Атипичная форма мягкой лейкоплакии характеризуется диффузным помутнением СО щек и губ или может проявляться в виде слегка возвышающейся над поверхностью СОР белой опалесцирующей полосы на уровне смыкания зубов. При этом больные жалуются на шероховатость слизистой оболочки, шелушение.

При мягкой лейкоплакии не наступает полной кератинизации с образованием безъядерных роговых клеток, не повышается митотическая активность базальных клеток, отсутствует стадия формирования кератогиалина и не наблюдается воспалительной реакции в строме [73, 86].

1.1.2 Красный плоский лишай слизистой оболочки рта и красной каймы губ

Красный плоский лишай – хроническое воспалительное заболевание слизистых оболочек и кожи, полиэтиологической природы, проявляющееся образованием ороговевших папул. В настоящее время ведущей в патогенезе является иммунологическая теория, характеризующаяся нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [159, 101]. Предполагают аутоиммунную природу заболевания (опосредованное через Т-лимфоциты), с нарушением локальных иммунных механизмов, которые развиваются на фоне дефицита эстрогенов; часто присутствует психоэмоциональный фактор (стресс). В периферической крови пациентов отмечается снижение общего количества Т-лимфоцитов, преимущественно за счет Т-супрессоров, а также их функциональной активности, особенно при длительном течении заболевания. Выявлены конкурентные взаимоотношения между клеточным и гуморальным иммунитетом [144, 183]. Некоторые исследования указывают на связь заболевания с нарушениями печени, гепатитом С [150, 160],

приемом лекарственных препаратов, психоэмоциональной напряженностью, гальванозом в полости рта [184]. Однако, в большинстве случаев этиология КПЛ остается неизвестной [88].

По классификации А.Л. Машкиллейсона [5], выделяют шесть клинических форм КПЛ СОР и красной каймы губ: типичную, экссудативно-гиперемическую, гиперкератотическую, буллёзную, эрозивно-язвенную и атипичную.

Клиническая картина

Основной патоморфологический элемент КПЛ - это папула молочно-белого или сероватого цвета, но при экссудативно-гиперемической форме появляется и эритема застойного типа, при эрозивно-язвенной форме — эритема, эрозия или язва, при буллёзной форме — эрозия, пузырь, эритема, при гиперкератотической форме папулы объединяются в бляшки [88].

Излюбленным местом КПЛ на СОР являются дистальные отделы слизистой оболочки щёк (78,5–90,0%), языка (30,0–51,3%), слизистая оболочка альвеолярного отростка/десневой край (13,0–27,5%), значительно реже (1,9–9,3%) КПЛ отмечается на СО нёба и красной каймы губ [191].

КПЛ слизистой оболочки рта характеризуют следующие особенности: хроническое рецидивирующее течение, полиморфизм клинических проявлений и потенциал к опухолевой трансформации. При этом озлокачествление встречается в 1,1–6,3% случаев [162]. КПЛ зачастую отличается торпидностью к проводимому традиционному лечению [163].

Выделяют острую и хроническую стадии заболевания. В острой стадии КПЛ при типичной форме возникают новые папулы, при экссудативно-гиперемической увеличивается гиперемия и экссудация, при эрозивно-язвенной форме возникают новые эрозии или увеличиваются в размере существующие. Даже незначительная травма СОР может провоцировать

появление новых высыпаний или обострение симптомов (положительный симптом Кёбнера). При хронической стадии заболевания симптом Кёбнера отрицательный, процесс не прогрессирует, высыпания на какое-то время могут исчезать, но после возникают снова [2].

Характеристика клинических форм красного плоского лишая

Типичная форма. На СОР серовато-белые папулы размером от 0,2 до 2–3 мм сливаются в рисунок в виде кружева, сетки (сетка Уикхема) и располагаются на бледно-розовой (реже застойно гиперемизированной) СО щёк, губ, в ретромюлярной области, на боковых поверхностях языка. Поверхность папул слегка возвышается над уровнем СО. Цвет папул обусловлен ороговением эпителия. На СО языка образуются бляшки, которые имеют вид белых полей размером от 0,5 до 2 см и более. На этих участках сосочки языка или не обнаруживаются, или их высота значительно снижена. Также возможно расположение папул в области дёсен параллельно их краю. В полости рта и на ККГ поражения располагаются чаще симметрично [173].

Экссудативно-гиперемическая форма. На гиперемизированной СО щёк, дна полости рта, губ, а также на боковых поверхностях языка появляются множественные серо-белые папулы размером до 2-3 мм. Они могут быть одиночными или сливаются в рисунки, однако на гиперемизированном фоне «сетка Уикхема» просматривается не четко. Она становится заметнее после смазывания СО раствором, содержащим йод, калия йодид и воду (проба Шиллера–Писарева). При данной форме нарушения целостности эпителия не обнаруживаются [138].

Эрозивно-язвенная форма. На СОР на гиперемизированном неправильной формы фоне расположены различных размеров болезненные эрозии, от точечных до обширных, которые, покрытые плотным фибринозным налётом, на фоне характерного папулёзного рисунка (кружева,

сетки и др.) КПЛ. Поднижечелюстные и подбородочные лимфатические узлы, как правило, мягкие, подвижные, но могут быть несколько увеличены [176, 180, 154].

Буллёзная форма. СОР в цвете не изменена или слегка гиперемирована. Отмечаются пузыри диаметром от 5 до 15 мм с мутным или геморрагическим содержимым. Множественные папулы создают характерный рисунок. Подэпителиальные пузыри могут существовать от нескольких часов до нескольких дней [175].

Гиперкератотическая форма. На СОР отмечаются одиночные участки гиперкератоза различной площади и очертаний, с чёткими конутрами, на фоне характерных папулёзных элементов [147]. Данная форма заболевания чаще располагается на спинке языка и СО щек [5].

Атипичная форма. СО альвеолярной части десны в области передней группы зубов верхней челюсти и верхней губы гиперемирована, отёчна, эпителий истончён. Могут возникать эрозии. Папулы едва различимы, серовато-белого цвета. Устья мелких слюнных желёз на СО верхней губы расширены [105, 2].

Согласно результатам различных эпидемиологических исследований КПЛ встречается у 0,1-2% населения, чаще у женщин в возрастной категории от 40 до 65 лет [185], с соотношением 1,4 на 1 женщин к мужчинам соответственно. Доля КПЛ среди всех заболеваний СОР рта составляет 30–35 % [190]. В последнее время отмечается «омоложение» данной патологии. Скорее всего, это объясняется нарушением экологии, существенными ослаблениями реактивности организма, возросшим контактом с вирусной, бактериальной инфекцией, а также повышенной частотой психоэмоциональных напряжений. Случаи развития КПЛ отмечены у детей [156]. Одновременные поражения кожи и СОР выявлены у 25 % больных, а

изолированная локализация на СОР без поражения кожи - у 75 % больных [106].

1.1.3 Системная красная волчанка

Явления гиперкератоза встречаются при системной красной волчанке (СКВ). Данное заболевание относится к ревматическим болезням. В современном представлении рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое отличается полиморфизмом проявлений, гиперпродуктивностью широкого спектра органоспецифических аутоантител и различных компонентов ядра, иммунных комплексов, способствующих развитию иммунновоспалительных повреждений внутренних комплексов [38]. Чужеродными для собственного организма становятся нейтрофилы крови и базальная мембрана кожи. Провоцирующими факторами являются повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, хронические инфекции [8].

Заболеваемость СКВ составляет в среднем 40–50 (от 4 до 250) случаев на 100 000 населения в год [102]. Заболевание чаще развивается в течение второго и третьего десятилетий жизни у девушек и молодых женщин. Около 20% пациентов заболевают в возрасте до 16 лет. Частота СКВ у детей до 15 лет составляет 1 случай на 100 000. Соотношение девочек и мальчиков среди больных составляет 3–4,5:1 [51, 104].

Различают две формы данного заболевания: хроническую (дискоидную) – относительно доброкачественную клиническую форму и острую (системную) – тяжело протекающую. При обеих формах могут поражаться красная кайма губ и СОР. Изолированные поражения СОР красной волчанкой практически не встречаются; заболевание чаще начинается в возрасте от 20 до 40 лет, причем женщины болеют значительно чаще мужчин [29, 34].

Проявления СКВ в челюстно-лицевой области рассматриваются как часть общего патологического процесса со своеобразной, присущей этой области клинической картиной. Известны такие признаки СКВ, как люпус-вакулит на лице в форме бабочки, периорбитальные петехии, некротические язвы полости рта [29, 103].

СКВ в челюстно-лицевой области проявляется следующим образом: гиперемические сливающиеся пятна, телеангиэктазии, отдельные петехиальные элементы, очаги васкулита, образующие характерный рисунок — «бабочку». Под действием солнечного света к вышеперечисленным симптомам может присоединиться воспаление поверхностных слоев кожи и тогда наблюдается так называемый люпус-дерматит [102].

На других участках слизистой оболочки полости рта проявления васкулита при СКВ представлены энантемой твердого неба, «волчаночными» пятнами на слизистой оболочке щек и т.д. Данные элементы (симметричные «волчаночные» пятна на слизистой оболочке рта, эрозивная энантема твердого неба) являются патогномоничными симптомами СКВ. Все вышеперечисленные элементы могут подвергаться некротизации или гиперкератозу [33, 125].

Клиническая картина поражения пародонта при СКВ представлена гингивитом (на начальных стадиях заболевания; пародонтитом (в развернутой клинической картине болезни), иногда — пародонтозом (при длительном течении заболевания и при хорошей гигиене полости рта) [51].

1.2 Современные методы диагностики кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ

По данным специалистов [3, 90, 123], на долю онкологических заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) приходилось 2,4% от числа всех злокачественных новообразований (ЗН) у населения РФ, а «грубый» и стандартизованные показатели смертности от ЗН ЧЛО (губа, язык, большие слюнные железы, другие и неуточненные части полости рта, ротоглотка) в РФ составили 8,88 и 5,64 на 100 000 населения.

Ранняя диагностика и профилактика заболеваний человека - главное направление развития медицинской науки, причем предпочтения желательно отдавать тем методам диагностики, которые информативны, малоинвазивны, безопасны, просты и эффективны [167].

Сложность диагностики заболеваний СОР обусловлена значительным количеством нозологических форм, неясностью этиологии и патогенеза и сильной схожестью многих клинических проявлений. Кератоз в полости рта может быть проявлением различных заболеваний СОР и для последующего лечения важен вопрос проведения информативной дифференциальной диагностики [31].

При этом в диагностике совершенно недостаточно опираться на наличие видимых патологических элементов на СОР, необходимо использовать различные методики, подтверждающие или опровергающие те или иные заболевания СО [39].

Выявлен высокий процент диагностических ошибок и недостаточный уровень онкологической настороженности у врачей-стоматологов, что вызывает необходимость внедрения новых методов диагностики предраковых заболеваний СОР. По данным Гилевой О.С. и соавт., самый высокий процент диагностических ошибок был зафиксирован при гиперкератотической (85,7%) и типичной (57,1%) формах КПЛ СОР.

Корректный, представленный развернуто диагноз заболевания был сформулирован только в 5,0% направлений на консультацию. Низкое качество диагностики КПЛ СОР подтверждало высокое число недообследованных пациентов (74,6%) и случаев гипердиагностики КПЛ СОР, чаще определяемого как «рак СОР» (9,8%) [87]. По данным Имянитова Е.Н., [42] на начальной стадии развития предрака, ранние изменения на СОР пропускаются более 10% врачей при осмотре.

При диагностике заболеваний СОР и ККГ правильный диагноз ставится только в 30-35% случаев. Поэтому знание нормального состояния СО является неотъемлемым условием точной диагностики ее заболеваний [40, 90].

При обследовании пациентов с заболеваниями СОР начинают с выяснения жалоб, сбора анамнеза, внешнего осмотра, состояния регионарных лимфоузлов, ККГ, СО преддверия и собственно СОР, зубных рядов, прикуса. Особое внимание обращают на морфологические элементы СО [67, 72, 123].

1.2.1 Оптические методы диагностики. Система онкоскрининга «Визилайт Плюс». Люминесцентные методы

Стоматоскопия является наиболее приемлемым методом диагностики предраковых состояний в стоматологической практике. Для воспроизведения выразительности четкого рисунка слизистой оболочки полости рта, помимо исследования неокрашенной СОР, можно изучать ее после витальной окраски [97].

Йодная проба (проба Шиллера). Используют 2% водный раствор Люголя. При определении степени йоднегативности следует принимать во внимание, что СОР окрашивается раствором Люголя неодинаково. На слизистой в области губ, щек, переходных складок, подъязычной области

наблюдается темно-коричневое окрашивание, а красная кайма губ, десны, слизистая оболочка твердого неба, спинки языка могут дать йоднегативность, так как покрыты эпителием, имеющим небольшой слой ороговения [166].

Система онкоскрининга «Визилайт Плюс»

Увеличение числа пациентов с онкологической патологией СОР и ККТ требует от врача-стоматолога использования современных скрининговых методов диагностики для визуализации и выявления тех или иных заболеваний СОР, которые зачастую могут сопровождаться отсутствием каких-либо объективных жалоб у пациента [85, 133, 171].

В 2001 году была разработана система ViziLite® (Zila Pharmaceuticals, Inc. Phoenix, AZ, USA). После полоскания рта специальным раствором уксусной кислоты, СОР исследуется хемилюминесцентным светом с длиной волны 430, 540, 580 нм. Этот метод позволяет усилить видимые различия между нормальной СО и белыми поражениями. Данный метод прост, неинвазивен и помогает врачу лучше определить поражения и более точно их границы. Тем не менее, метод неспособен определить этиологию поражения – воспалительного ли характера, злокачественного или доброкачественного ли характера имеет поражение [132]. По данным Lingen и соавт., метод имеет 77,3% чувствительности и 27,8% точности диагностики [145].

В 2005 году была представлена модифицированная система данного метода, получившего название «Визилайт Плюс» (Vizilite Plus with TBlue system). Основну метода (хемилюминесцентное свечение «фонарика» и специальный раствор уксусной кислоты) дополнил синий метакхроматический краситель (ТиБлю) для маркировки обнаруженных при помощи «фонарика» очагов поражения [14, 189]. ТиБлю – ацидофильный краситель тиозиновой группы, окрашивающий кислые компоненты тканей, такие как, сульфаты, карбоксилаты, фосфатные радикалы, ДНК и РНК, а

также диспластические клетки, в которых повышено количество нуклеиновых кислот, по сравнению с нормальными клетками [192]. Прокрашенные участки красителем ТиБлю хорошо заметны и необходимая область для биопсии может быть найдена более точно. С данным красителем визуализация поражения улучшена на 60% [135]. В 2009 года компания Zila Pharmaceuticals, Inc. выпустила новый прибор источника хемилюминесцентного света – MicroLux DL как дополнительное средство для идентификации поражений СОР. Главным плюсом данного источника света – возможность его многократного использования [164].

Люминесцентные методы

Метод люминесцентной диагностики основан на способности тканей и их клеточных элементов под действием света определенной волны изменять свой естественный цвет. Данный метод основан на том факте, что различные ткани «светятся» по-разному, в зависимости от состава их компонентов. Рассеивание света зависит от индекса рефракции различных компонентов клеток, тогда как поглощение зависит от молекулярного состава данных компонентов [170, 168].

В человеческих тканях можно выделить различные флуоресцирующие продукты - флюорофоры: триптофан, порфирины, коллаген, эластин, никотинамид динуклеотид, флавины. Флуоресценция позволяет определить метаболическое состояние тканей и выявить диспластические клетки [153]. Структурные изменения в диспластических тканях это: утолщение эпителия, гиперхроматизм и увеличение ядерного плеоморфизма, увеличение микроваскуляризованности; молекулярные изменения ассоциированы с нарушением распространенности флюорофоров и разрушением связей в коллагене и матрице эластина. Данные изменения ведут либо к увеличению поглощения или к увеличению рассеивания света, которые и регистрируются при исследовании [165].

Количество аутофлуоресценции тканей весьма незначительно и в нормальных условиях не может быть заметно. Однако при подсвечивании тканей ультрафиолетовым или голубым светом в темном помещении и наблюдении через специальные очки, которые фильтруют свет, отличный от длины флуоресцирующих тканей, флуоресценция хорошо заметна. Длина волны флуоресцирующих тканей в полости рта, при которой наиболее заметно свечение находится в пределах 400-460 нм, то есть это ультрафиолетовый и голубой свет [152].

Исследования Pavlova I., Redden W. и др. показали, что разница в интенсивности свечения флуоресценции нормальной СОР и диспластического эпителия может быть более чем в 12 раз; области границы биопсии «нормального» свечения и биопсия области флуоресцирующего свечения показали, что, с большей долей вероятности обнаруживаются диспластические клетки в областях флуоресцирующего свечения [149].

Для люминесцентной (флуоресцентной) диагностики существуют приборы и микроскопы: осветитель для люминесцентной диагностики дерматологический ОЛДД-01, VELScope® (Led dental, Inc. White Rock, BC, Canada), Identafi ® 3000 Ultra (Trimira, LLC, Houston, Texas).

Осветитель для люминесцентной диагностики дерматологический ОЛДД-01. Принцип действия основан на появлении свечения очагов поражения под действием длинноволнового УФ излучения диапазона 320-400 нм. Здоровая слизистая поверхность отсвечивает бледным синевато-фиолетовым цветом, очаги поражения лейкоплакии дают ярко-голубое свечение. Свечение беловато-желтым свидетельствует о наличии типичной формы красного плоского лишая; участки гиперкератоза при красной волчанке, даже плохо различимые визуально, - имеют белоснежно-голубоватое. Важно, чтобы за 3-4 дня до начала исследования прекратилось применение мазевой терапии, это вызвано тем, что целый ряд мазей дают интенсивное свечение в лучах Вуда.

Применение люминесцентной спектроскопии позволяет обнаруживать раковые и предраковые заболевания СОР [148, 169].

Обнаружению патологических изменений на СОР могут служить скрининговые бесконтактные методы на основе аутофлуоресценции, представителем которой является прямая визуализация аутофлуоресценции тканей (ПВАФТ) [91]. Приборы использующие этот принцип: VELScore, Identafi 3000 Ultra.

В приборе VELScore используется голубой свет с пиком интенсивности свечения при длине волны 436 нм, такая длина волны особенно стимулирует флуоресценцию зеленого свечения. Используется специальный «пистолет», который направляется на изучаемый участок СОР, при этом врач проводит исследование в специальных очках, которые отсекают окружающий свет [151].

Identafi 3000 Ultra прибор, который может работать в трех режимах излучаемого света: белого, ультрафиолетового и зелено-янтарного. Прибор использует два оптических принципа: отражение света и флуоресценция тканей. При использовании белого света проводят обычный осмотр полости рта; ультрафиолетовый свет (длина волны 405 нм) используется для подсвечивания автофлуоресцирующих тканей (исследование проводят в специальных очках); наконец, зелено-янтарный свет (длина волны 545 нм) подсвечивает кератинизированную СОР и подслизистые кровеносные сосуды. Интенсивность свечения несколько меньше, чем у прибора VELScore [186]. Ангиогенез, как правило, является начальным этапом в развитии раковых образований и его значительное увеличение встречается в диспластических тканях. Таким образом, оценка состояния кровеносных сосудов позволяет выявлять злокачественные процессы [134]. В сравнении с VELScore, прибор более компактен и более удобен в плане доступа к удаленным участкам СОР.

Разнообразие цвета различных патологических очагов в люминесцентном (автофлуоресцентом) исследовании в значительной мере помогает установить точный диагноз заболевания. Полученные данные позволяют считать метод люминесценции вполне надежным и доступным для поликлинических условий при дифференциальной диагностике кератозов СОР [15, 7].

1.2.2 Изучение биопотенциалов полости рта

При наличии электрохимически активных металлов в полости рта у больных может развиваться ряд общесоматических и локальных патологических процессов [109].

Современные данные свидетельствуют, что при гальванозе в полости рта инициируются электрохимические процессы, которые приводят к изменению микроэлементного состава слюны, сдвигу кислотно-щелочного баланса, появлению разности потенциалов, снижению активности ферментов слюны, проницаемость СОР увеличивается [30].

Разность потенциалов (РП) как показатель электрохимического процесса определяется химическим (микроэлементным) составом слюны. Увеличение концентраций микропримесей Cr, Mn, Ti Fe, Ni, в слюне лиц с гальванозом доказывает наличие электрохимической коррозии материалов ортопедических конструкций зубных протезов. При гальванозе рН смещается в кислую сторону ($\text{pH} = 6,5\text{—}5,5$), вместе с этим повышается разность потенциалов от 55 до 160 мВ и выше. В слюне больных без гальваноза рН смещена в кислую сторону лишь незначительно ($\text{pH} = 6,7\text{—}6,8$), в норме без протезов рН равняется $7,06 \pm 0,38$. При гальванозе меняется активность различных ферментов слюны. При гальванозе активность лактатдегидрогеназы усиливается в 2 раза, кислот фосфотазы и щелочной

фосфотазы в 3 раза, что говорит о повреждении клеточных структур, в частности, лизосомной и цитоплазмальной мембран [24, 84, 113].

Наличие в полости рта элементов протезов из разных металлов является фактором возникновения электрических токов, которые приводят к появлению красного плоского лишая, хейлитов, лейкоплакии, глосситов и других заболеваний СОР [52].

Встречаются также и изменения неврологического статуса: головные боли, канцерофобии, раздражительность, общая слабость и пр. [49].

При наличии в полости рта металлических протезов следует измерить биопотенциал микротоков полости рта. Условно нормой считают микротоки до 10 мкА [75]. Пациентам в группе риска и/или имеющих патологию СОР рекомендуется изготовление протезов из благородных металлов, цельнокерамических конструкций или термопластов [9].

1.2.3 Лабораторные методы, применяемые в диагностике кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ

Обязательным является проведение микроскопического исследования соскобов с пораженных участков и съемных протезов при сходной симптоматике кератозов и кандидоза СОР [35].

В ротовой полости дрожжеподобный грибок рода *Candida* обнаруживается в виде круглых или овоидных клеток диаметром 2—6 мкм с четкими контурами, которые окружены зоной просветления, или в виде псевдомицелия, реже мицелия (псевдогифы и гифы) гриба, который имеет вид нитей толщиной 1—6 мкм, для которых характерны ветвящиеся фигуры. Дрожжеподобные клетки и псевдомицелий при паразитизме почкуются. В норме грибы рода *Candida* встречаются в виде единичных дрожжеподобных клеток в препарате — соскобе. При заболевании кандидозом или осложнении

кандидозом при патологии СОР грибок чаще обнаруживается в виде дрожжеподобных клеток и в виде мицелия (псевдомицелия) с фигурами деления во многих полях зрения [37]. При остром начале заболевания чаще встречаются клеточные формы, при хроническом течении — псевдомицелий. Подобная микроскопическая картина может наблюдаться без клинических признаков кандидоза при приеме антибиотиков. Данное состояние оценивается как проявление дисбактериоза и является сигналом о возможном возникновении кандидоза [80].

Имеются данные об использовании метода регистрации микроядер и ядерных аномалий в слущивающихся клетках СОР [27].

Метод оценки микроядер — один из наиболее практичных цитогенетических тестов. Изучения микроядер позволяет выявлять цитогенетические аномалии у лиц, которые подвергаются воздействию различных химических соединений [26].

Определение степени дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки рта является малоинвазивной дополнительной методикой.

В мазках СОР в различном соотношении обнаруживаются эпителиальные клетки ранней и поздней стадии дифференцировки. По Lange (1973) индекс дифференцировки клеток здорового человека колеблется в пределах 450-560. Индекс дифференцировки клеток СОР в острый период язвенно-воспалительных процессов снижается до 250-300, при гиперкератозах увеличивается до 600-650, а на различных этапах лечения постепенно приближается к нормальным значениям [121].

Оценка нарушений свободно-радикальных процессов

Свободно-радикальное окисление (СРО), с точки зрения современной науки, является одним из механизмов осуществления метаболических и физиологических процессов в живых организмах. Нарушение данного процесса является причиной развития разных по этиологии патологий [69, 19].

Свободные радикалы (СР) – обладают высокой реакционной способностью и способны запускать цепные реакции окисления. Они выполняют множество жизненно важных функций: участвуют в трансформации энергии и ее аккумуляции, обмене веществ, выработке иммуномедиаторов, синтезе простагландинов и клеточной пролиферации [19, 117]. Продукты СРО обеспечивают работу фагоцитарного звена иммунитета [100, 139].

Содержание СР в тканях повышается при облучении, действии кислорода, активации фагоцитоза; уменьшается при подавлении обменных процессов. Доказано, что избыток СР и пероксидных продуктов может вызвать альтерацию биологических мембран, изменять активность ферментов, липидов, нуклеиновых кислот [19, 117].

СР участвуют в патологических процессах двумя способами: первый – непосредственное действие СР и продуктов окисления на биоактивные молекулы и биологические мембраны; второй – опосредованное влияние СР на различные аспекты жизнедеятельности клеток [53].

Течение процессов СРО в нормальном состоянии зависит от состояния многоступенчатого уровня регуляции. Все химические соединения по влиянию на СРО можно разделить на две группы: антиоксиданты – подавляют образование СР; и прооксиданты – вещества, способствующие образованию СР [19]. Системами поддерживающими скорость течения процессов СРО являются: различные ферменты, принимающие участие в связывании и утилизации пероксидных продуктов, а также ферменты, которые участвуют в подавлении и образовании активных форм кислорода; тканевые биооксиданты, низкомолекулярные соединения, ингибирующие или ускоряющие СРО [54].

В современном представлении, при патологических процессах поддействием негативных факторов, возникают предпосылки и условия для нарушения нормального течения процессов СРО, что является универсальным механизмом повреждения. Нарушение СРО является

неспецифической причиной и молекулярной основой патогенеза многих заболеваний [4, 117, 178].

Влияние изменения СРО изучено при многих патологических процессах в организме, в том числе и при воспалительных заболеваниях пародонта [22, 41, 46]. Однако нами в доступной литературе не обнаружено сведений о течении процессов СРО при кератозах СОР.

Хемилюминесцентный метод регистрации свободных радикалов.

Изучение процессов СРО в норме и при патологии является актуальной проблемой, имеющее научное и практическое значение. Метод хемилюминесценции биологического материала, основан на регистрации сверхслабого свечения, которое возникает при взаимодействии СР, и является высокочувствительным и отвечает критериям экспресс-анализа [19, 78, 116].

В случае необходимости интенсивность свечения биоматериала может быть увеличена индукторами, которые не влияют на скорость СРО, а только усиливают квантовый выход (люминол, ХЛ зонды, эозин и др.); или индукторами, которые увеличивают скорость СРО и тем самым увеличивают интенсивность свечения (облучение, температура, ионы металлов переменной валентности и др.) [55].

Методом ХЛ исследуются процессы СРО в слюне и ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях [1, 22, 82, 92].

Данный метод является перспективным в оценке влияния лекарственных средств, различных физиотерапевтических способов лечения, условий труда на течение СРО [47]. Регистрация СР с помощью метода ХЛ позволяет осуществлять быстрый скрининг антиоксидантных и прооксидантных свойств химических, биологических и физических факторов [11, 108, 114, 128].

1.3 Методы лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ

Проблема высокой распространенности и нуждаемости в лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта является одной из приоритетных для современной стоматологической практики. Данные ВОЗ свидетельствуют, что от 80 до 100% населения различных возрастных групп имеют ту или иную форму патологии слизистой полости рта, которая приводит к значительным изменениям зубочелюстной системы, неблагоприятно сказывается на пищеварительном процессе, способствует снижению резистентности организма, негативно влияет на психоэмоциональную сферу больного, а значит, ухудшает качество его жизни [57, 58, 120, 124].

В настоящее время существует методики лечения данной патологии. Однако в связи с этим ведется научный поиск новых методов и средств, повышающих эффективность терапевтического воздействия на патологический очаг в слизистой оболочке рта. Приоритетным направлением в медицине становится разработка и применение таких методик и лекарственных препаратов, которые сочетают в себе максимальную безопасность и высокую биологическую активность по отношению к тканям организма [67, 122].

Лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта преимущественно консервативное с регрессом патологических очагов при прекращении действия раздражающих факторов [62, 94].

Местное лечение включает санацию полости рта, рациональное и грамотное оказание стоматологической помощи. Рекомендовано назначение поливитаминных комплексов витаминов А и Е в виде растворов для приема внутрь и аппликационного применения [80].

В случае, если у пациента лейкоплакия трансформировалась в веррукозную или эрозивно-язвенную форму, производят хирургическое удаление пораженного участка (иссечение, электро- или криокоагуляцию) с обязательным гистологическим исследованием [44, 50, 59].

Для лечения и профилактики рецидивов лейкоплакии СОР различными авторами предлагаются фитоадаптогены, иммуностимуляторы, гидроколлоидные повязки, озонотерапия [79, 111].

Вместе с тем, высокой остается частота случаев неизлеченности заболевания, что требует поиска новых подходов в лечении, основанных на принципиально иных механизмах воздействия на патологические очаги лейкоплакии [32].

Лечение КПЛ представляет собой трудную задачу ввиду сложного патогенеза и окончательно не ясной этиологии. Внимание уделяется обнаружению сопутствующей патологии, прежде всего заболеваниям желудочно-кишечного тракта, печени, дефициту витаминов, инфекционной аллергии, нарушениям деятельности нервной системы, инфекциям и др. [64, 128]. Анализируя и суммируя сведения о принятых в Европе новых методах терапии КПЛ СОР, установлено, что все способы лечения КПЛ являются преимущественно паллиативными [175].

При местной терапии КПЛ применяются различные лекарственные растворы и мази: антисептики, протеолитические ферменты, глюкокортикоиды (гидрокортизоновая мазь 1,0%, преднизолоновая мазь 0,5%), а также комбинированные биоматериалы [65, 83, 143]. Однако, предпочтение отдаются тем лекарственным средствам, которые обладают высокой адгезией к СО и тем самым, обеспечивающие высокую концентрацию препарата на период лечения [142]. Одним из таких препаратов является гелевая композиция аквакомплекса титана

глицеросольвата (тизоль) с гиалуронидазой, показавший высокую лечебную эффективность в составе комплексной терапии КПЛ [99].

Применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта позволяет ускорить заживляемость тканей при эрозивно-язвенных процессах, снизить частоту рецидивов, стабилизировать воспалительный процесс, ускорить процессы регенерации и репарации тканей [89, 129].

Количество лекарственных средств, использующихся при местной терапии эрозивно-язвенных поражений СОР, в последние годы заметно расширилось за счет различных комбинированных биоматериалов, содержащих протеолитические ферменты, эмоксипин, солкосерил, даларгин, пармидин, токоферола и ретинола ацетат на основе коллагена, метилцеллюлозы, полиэтиленоксида [65, 83, 179]. При этом выбор лекарственного препарата базируется на определении лечебного коэффициента соотношения эффективность/безопасность (польза/риск) [167].

В связи с этим приоритет при лечении деструктивных поражений СОР отдается использованию саморассасывающихся биополимерных пленок, обладающие значительным преимуществом перед жидкими, мазевыми и гелевыми лекарственными формами, поскольку обеспечивают высокую адгезию к СО, обеспечивая длительное действие лекарственных средств, изолирующие очаги поражения от травмирующих агентов, патогенных микроорганизмов и просты в использовании [6]. Учитывая психоэмоциональную составляющую в патогенезе КПЛ СОР, при всех клинических формах назначаются седативная терапия, электросон, гипнотерапия [41].

Принимая во внимание сложности этиологии и патогенеза КПЛ, можно сказать, что успешное лечение возможно при комплексном и индивидуальном подходе. В настоящий момент все имеющиеся схемы лечения КПЛ не являются совершенными [168, 195].

1.3.1 Фотодинамическая терапия кератозов СОР

В настоящее время отмечается увеличение интереса к использованию лазерных технологий в лечении различных форм кератозов [74]. По данным ряда авторов [140, 141, 193], одним из возможных способов решения данной проблемы является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ является новым методом лечения в различных отраслях медицины, получившим развитие с 1960 годов, и определяется как «инактивация клеток, микроорганизмов или молекул посредством света». ФДТ применяется как метод лечения многих заболеваний: раковые и предраковые заболевания, воспалительные заболевания СОР, периимплантиты; как дополнительный метод дезинфекции корневых каналов в эндодонтии; ФДТ способна инактивировать различные микроорганизмы, что применимо при инфекциях ротовой полости [157, 181].

ФДТ как метод имеет несомненные достоинства: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций [157]; основан на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС), и, как правило, видимого света определённой длины волны.

Сенсибилизатор может вводиться в организм внутривенно, аппликационно или перорально. ФС обладает свойством избирательного накопления в опухоли или иных целевых тканях — данное свойство имеет особое значение в реализации механизма фотосенсибилизации. Причина избирательности накопления ФС в измененных (опухолевых) тканях окончательно не выяснена. Предполагается, что некоторые физиологические особенности измененной (опухолевой) ткани способствует такой избирательности, например аномальное строение стромы с обширными интерстициальными пространствами, низкий внеклеточный pH, большое количество синтезируемого коллагена и липидов, повышенное содержание

липопротеидов низкой плотности, высокое содержание лактата и низкий уровень глюкозы и др. [157,141].

Затем поражённые патологическим процессом ткани облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения ФС. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, излучающие свет определённой длины волны и высокой интенсивности. Абсорбция молекулами ФС квантов света при наличии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой молекулярный кислород превращается в синглетный, а также образуется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и СР вызывают в клетках опухоли процессы некроза и апоптоза. ФДТ также приводит к нарушению трофических процессов и гибели опухоли за счёт повреждения её системы микрососудов [60].

Таким образом, ФДТ является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов – ФС, света и кислорода [181], и эффекты данного вида лечения обусловлены комбинацией прямого фотоповреждения измененных клеток, разрушения сосудистой сети и активации иммунного ответа [146].

В исследовании Sieron A. и соавт., была отмечена эффективность ФДТ при лечении Л. Авторы использовали в качестве ФС 10% раствор 5-АЛК; облучение очагов проводили светом длиной волны 635 нм, плотность энергии 100 Дж/см². Полная регрессия отмечалась у 10 из 12 пациентов [181].

При лечении веррукозной формы Л Chen H.M. и соавт. в своем исследовании использовали 20% гель 5-АЛК. Длина волны света облучения составила 635±5 нм, плотность энергии - 100 Дж/см². Облучение очагов проводили в три сеанса; у всех 5 пациентов отмечалась полная регрессия через 3 мес. В период наблюдения – 3-11 мес локальных рецидивов не было выявлено. В исследовании эффективности лечения веррукозной Л (8

пациентов) и плоской лейкоплакии (8 пациентов) COP, Chen H.M и соавт., использовали 20% гель 5-АЛК и следующие характеристики облучения: длина волны - 635 ± 5 нм, плотность энергии - 100 Дж/см^2 . Было проведено по 5 сеансов ФДТ. Результаты лечения веррукозной Л - у всех пациентов после 2-5 сеансов отмечена полная регрессия; в период наблюдения (5-14 мес.) локальных рецидивов нет; у 8 пациентов с плоской Л отмечена полная регрессия после 2 сеансов (через 9 и 11 мес. выявлен локальный рецидив), частичная регрессия у 16 пациентов [192].

Применимость ФДТ в лечении лейкоплакии COP была показана в исследовании Tsai J.C. и соавт. Применяя 5-амино-левулиновую кислоту в качестве ФС и нанося ее местно, авторы исследования облучали очаги поражения светодиодным лазером мощностью 100 Дж/см^2 . Клиническая ситуация улучшалась с каждым сеансом ФДТ и полностью улучшилась после третьего сеанса [157].

Работу по изучению эффективности ФДТ при Л Jerjes W. и соавт., проводили на 128 пациентах. Использовали 5-АЛК в дозировке 60 мг/кг и фоскан в дозировке 0,1 мг/кг в качестве ФС. Длина волны светового потока варьировалась от 630 до 652 нм; мощность – $100\text{-}200 \text{ Дж/см}^2$. Полная регрессия была достигнута в – 81% случаев, частичная – в 8,2% случаев. Рецидивы выявлены в 11,6% случаев [182].

Эффективность ФДТ при КПЛ изучали Jajarm H.H. и соавт. Пациенты (25 человек) получали ФДТ с использованием толуидинового голубого в качестве ФС. Выявлено достоверное уменьшение площади очагов поражения ($p < 0,005$). В период наблюдения локальных рецидивов нет [130].

В исследовании Неймана О.И. и соавт. показали, что ФДТ с фотолоном предраковых заболеваний COP и орофарингеальной зоны, в том числе лейкоплакии, эритроплакии, болезни Боуэна, папиллома языка, сопровождается выраженным терапевтическим, удовлетворительным

функциональным и косметическим эффектом. Пациентам ФС вводили внутривенно капельно из расчета 2,0 мг/кг массы тела в затемненном помещении. Раствор для инъекции готовили *ex tempore* из расчета 100 мг фотолон на 100 мл физиологического раствора. Процедуру ФДТ проводили через 3 часа после введения препарата. Для проведения облучения использовали устройство полупроводниковое лазерное с длиной волны 661 нм. Для подвода излучения применяли волоконно-оптический катетер для ФДТ с линзовым рассеивателем для наружного облучения. Терапевтический эффект наблюдали у всех 18 пациентов (100 %). В 100 % случаев получен положительный клинический результат. Опыт применения ФДТ с фотолоном для лечения предраковых заболеваний СОР орофарингеальной области показал, что данная методика может использоваться как альтернативный способ лечения данной патологии [118].

В исследовании Истомина Ю.П. и соавт., была подтверждена эффективность ФДТ плоской формы Л. Авторы вводили ФС «Фотолон» внутривенно капельно в дозах от 1,7 мг/кг до 2,5 мг/кг. Сеанс облучения (длина волны 660 ± 5 нм) проводили через 2,5-3 ч после введения препарата: плотность энергии лазерного излучения варьировала от 25 до 100 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,32 Вт/см², продолжительность облучения одного поля, в зависимости от размеров очага лейкоплакии – от 2 до 13,5 мин. Эффективность лечения оценивали через 1-2 мес после ФДТ на основании клинических данных. В данном исследовании показана высокая эффективность примененного метода: в 95% случаев достигнута полная регрессия очагов Л., в 5% - частичная [45].

В своем исследовании Sieron A. и соавт. проводили ФДТ при лейкоплакии используя аминолевулиновую кислоту, а в качестве источника света использовали аргонный лазер с плотностью энергии 100 Дж/см². Всего было ими проведено 6-8 сеансов ФДТ. Из 12 наблюдаемых пациентов

положительный клинический результат был достигнут у 10 пациентов, у одного из которых через 6 месяцев наблюдался рецидив [177].

Клиническая эффективность лечения КПЛ с помощью ФДТ была показана в исследованиях Kvaal S.I. и соавт., так, используя ФС 5-амино-левулиновую кислоту авторы показали значительное улучшение клинических симптомов после однократного применения ФДТ без видимых локальных и системных побочных эффектов [158].

В лечении 13 пациентов с КПЛ Aghahosseini F. и соавт., при проведении ФДТ использовали в качестве ФС 5% раствор метиленового синего. Облучение проводили лазером, длина волны светового потока которого составила 632 нм, мощность – 120 Дж/см². Авторы отмечали среднее уменьшение патологического очага на 44,3%. ФС фенофтиазин (метиленовый синий), введенный в организм пациента перорально или внутривенно, имеет антибактериальные свойства без токсических эффектов и поэтому может быть вариантом выбора в лечении кератозов СОР [157].

ФТД с применением метиленового синего показала значительное уменьшение симптомов КПЛ, уменьшение площади поражений и увеличение периодов ремиссий [187].

ФС фотолон – (разработан АО «Белмедпрепараты» РБ совместно с НПО «Биотехновация» РФ, производное хлорина е6 — водорастворимый комплекс натриевой соли хлорина е6 (70 %) и медицинского поливинилпирролидона), который успешно был применен в лечении предраковых заболеваний СОР, и ФДТ с его использованием, также показала высокую эффективность в лечении КПЛ, снижая основные симптомы заболевания в 81% случаев. Во время ФДТ не было необходимости в анальгезирующих средствах или анестетиках, поэтому данный ФС особенно благоприятен у лиц пожилого возраста [140].

Рабинович О.Ф. и соавт. в своем исследовании 54 пациентов с тяжелыми формами КПЛ показали необходимость включения ФДТ в сочетании с иммунокорригирующей терапией [76].

В настоящее время единственным значимым побочным эффектом ФДТ, который встречается в литературе, является фоточувствительность вследствие внутривенного введения ФС. Тем не менее, ФДТ в лечение кератозов СОР является перспективным методом лечения [47, 48, 188].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Всего в исследование было включено 170 пациентов, обратившихся с теми или иными жалобами на изменение состояния СОР. Из этого числа, выявлено 93 пациента с кератозами СОР (с КПЛ – 17 человек, с Л - 76), женщин было 82 человека, мужчин - 11 человек. Клиническое исследование проводили на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ и на базе стоматологической клиники «Дентал Студия» (г. Уфа), лабораторная часть исследования проведена на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ (г. Уфа). Все пациенты направлялись на дополнительную консультацию к врачам общего профиля (гастроэнтерологи, неврологи).

Основную группу составили 64 женщины с Л (средний возраст $50,2 \pm 3,9$ лет), которые, в свою очередь разделили на две подгруппы:

1) Группу пациентов, получавшие традиционное лечение по поводу плоской формы лейкоплакии составили 34 человека.

2) Группу пациентов, получавшие комплекс лечения, включавший ФДТ и коррекцию СРО, по поводу лечения плоской формы лейкоплакии составили 30 человек.

Критериями включения служили: пол – женский, отсутствие вредных привычек (курение, употребление алкоголя), наличие патологии ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, в состоянии ремиссии), возраст от 45 до 57 лет.

Контрольную группу составили 15 женщин, без патологии СОР, по состоянию здоровья и возраста ($49,4 \pm 2,7$ лет) соответствовали исследуемой группе. Исследование этой группы проводили с целью уточнения параметров нормы ХЛ ротовой жидкости.

Все пациенты подписывали информированное согласие на проводимое обследование и лечение. Обследование состояния больных по вопросу

назначаемого лечения проводилось по следующей схеме: клинические методы исследования, лабораторные методы.

2.2.1 Клинические методы обследования

После тщательного сбора анамнеза, осмотра, проводили изучение результатов дополнительных методов исследования. При комплексном стоматологическом обследовании использовались стандартные схемы на основе рекомендаций ВОЗ (1985), также рассчитывались индексы КПУ, ОНI-S.

Клиническое обследование пациентов проводилось при естественном или искусственном освещении стандартным набором инструментов в стоматологическом кабинете и включало внешний осмотр, оценку состояния преддверия рта и слизистой оболочки рта, зубов, пародонта, вид прикуса, наличие или отсутствие зубных протезов. Оценивали качество пломб, наличие контактных пунктов.

При осмотре слизистой рта отмечали цвет, форму, наличие патологических элементов, локализацию очагов поражения. Оценивали контуры очагов, возвышение над поверхностью окружающей слизистой оболочки. Отмечали состояние слизистой оболочки вокруг очага (измененная или не измененная).

Для оценки состояния зубов использованы показатели распространенности и интенсивности поражения кариесом. Интенсивность поражения кариесом определяли с помощью индекса КПУ.

Определяли гигиеническое состояние полости рта с помощью гигиенических индексов по бальной системе – с помощью упрощенного индекса гигиены полости рта – ИГР-У (ОHI-S) по Green J.C., Vermillion J.K. (1964). Для определения ОHI-S исследовали щечную поверхность 16 и 26

зубов, губную поверхность 11 и 31 зубов, язычную поверхность 36 и 46 зубов, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налета обозначали как 0, зубной налет до 1/3 поверхности зуба – 1, зубной налет от 1/3 до 2/3 – 2, зубной налет покрывает более 2/3 поверхности эмали – 3. Затем определяли зубной камень по такому же принципу.

Формула для расчета индекса. ОНІ – $S = \sum(3H/n) + \sum(3K/n)$

где n – количество зубов, 3H – зубной налет, 3K – зубной камень.

Значения показателей индекса: 0,0-0,6 – хорошая гигиена полости рта; 0,7-1,6 – удовлетворительная гигиена полости рта; 1,7-2,5 – неудовлетворительная гигиена полости рта; 2,6-3,0 – плохая гигиена полости рта.

Размеры очагов поражения фиксировали с помощью применения гибкой прозрачной пленки с нанесенной на нее миллиметровой разметкой, изготовленной из полипропиленовых или полиэтиленовых материалов, низкой температуры плавления (220 °C), с последующим печатанием на нее миллиметровой разметки. Полученная пленка нарезалась на удобные по форме и размеру части, которые затем стерилизовались «холодным способом» (обработка 70% спиртом). Данную пленку плотно прикладывали к очагу поражения, край поражения отмечали непосредственно на самой пленке химическим карандашом или маркером, далее пленку убрали и производили подсчет площади очага поражения; пример использования методики показан на рисунках 1 и 2. Полученные данные обрабатывали на компьютере.



Рисунок 1 – Плоская форма лейкоплакии слизистой оболочки языка

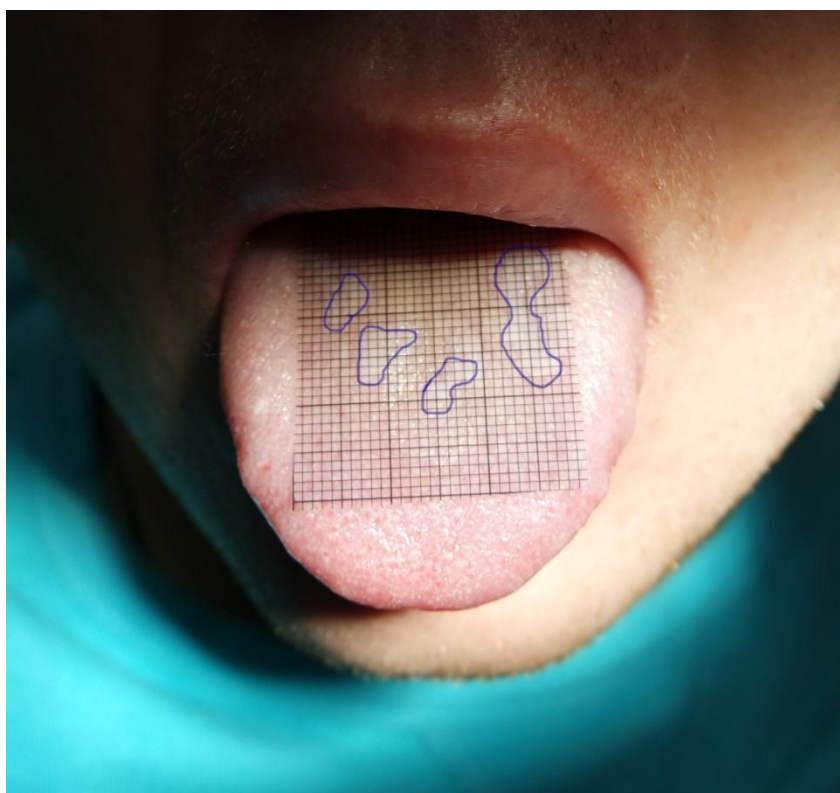


Рисунок 2 – Нанесение прозрачной пленки с разметкой на очаги плоской формы лейкоплакии и обвод их контуров

2.2.2 Дополнительные методы исследования

При наличии у пациентов протезов с металлическими элементами производили замер биопотенциалов с помощью микроамперметра.

Проводили люминесцентную диагностику. Для этого нами был использован осветитель для люминесцентной диагностики дерматологический ОЛДД-01. Принцип действия заключается в возникновении свечения очагов поражения под воздействием длинноволнового УФ излучения диапазона 320-400 нм. Работа осветителем проводилась в затемненном помещении. Исследуемую поверхность освещали на расстоянии 25-35 см., при этом фиксировали границы и характер свечения у каждого пациента. Согласно характеру свечения дифференцировались виды кератозов (КПЛ, лейкоплакия, СКВ).

Измерение pH ротовой жидкости проводили с помощью электронного pH-метра. Для этого пациент утром, натощак, набирал в емкость слюну 1,5 мл, в которую погружали pH-метр, через 30 секунд и фиксировали показатели.

У 76 пациентов с различными формами Л применяли тест «Визилайт Плюс», для этого пациент ополаскивал рот специальным раствором «Визилайт Плюс», далее осматривали полость рта пациента с фонариком «Визилайт Плюс» в специальных очках «Визилайт Плюс».



Рисунок 3 – Система онкоскриннга «Визилайт» Плюс»

У 2 пациентов выявлено свечение белым светом и у них использовали систему для маркировки поражений слизистой оболочки ротовой полости красителем «TBlue».

Психологическое анкетирование уровня личностной тревожности. Проводилось психологическое исследование уровня личностной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, адаптированной на русский язык Ю.Л. Ханиным [Столяренко Л.Д., 2002]. При интерпретации показателей использовались следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкий уровень; 31-44 балла – средний уровень; 45 и более – высокий уровень.

2.2.3 Лабораторные методы исследования. Хемилюминесцентная диагностика ротовой жидкости

Лабораторная часть исследования проводилась на базе аккредитованной Центральной научно-исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета с использованием аттестованных методов и оборудования. Параметры хемилюминесценции

ротовой жидкости были определены на приборе ХЛ-003 (Рисунок 4). Прибор позволяет регистрировать сверхслабое свечение длиной волны 0,3-0,6 мкм; чувствительность составляет 10⁴-10⁷ фотон/с.



Рисунок 4 – Прибор ХЛ-003

Интенсивность свечения исследуемого образца сравнивали с эталоном СФХМ-1 ЖС-19 (ГОСТ 9411-81), испускающий свет в видимой области спектра и прокалиброванный в абсолютных единицах (квант/с*4р*мг) по стандартному радиолюминесцентному источнику. Интенсивность свечения эталона составляла $5,1 \times 10^5$ квант/с. Для удобства эта величина была принята за одну условную единицу.

Исследуемая проба помещалась в термостатированную кюветную камеру прибора. Сверхслабое свечение пробы воспринималась фотоэлектронным умножителем в виде отдельных порций (квантов) света. Электрические импульсы с выхода ФЭУ поступали на вход усилителя-формирователя. Нормированные по уровню импульсы, частота которых была пропорциональна интенсивности свечения пробы, попадали на вход микропроцессора обработки данных, в котором проводились необходимые расчеты текущей интенсивности свечения, суммарной интенсивности и

других параметров. Результаты расчетов выводились на цифровой дисплей, регистрирующее устройство и через интерфейс связи, на внешнюю ЭВМ.

Кинетика хемилюминесценции регистрировалась с помощью компьютерного интерфейса. Специальная программа обрабатывала получаемые с прибора электрические сигналы во временном интервале, определенном исследователем. Таким образом, весь процесс измерения ХЛ и обработка результатов проводились в автоматическом режиме, что позволяло повысить точность и объективность получаемой информации. Программа определяла следующие параметры хемилюминесценции: светосумму свечения за время измерения, спонтанную светимость, вспышку, максимальную светимость. В качестве наиболее информативных показателей ХЛ были взяты светосумма S (площадь от изолинии до кривой ХЛ), и максимальная амплитуда медленной вспышки $I_{\max}$ (от изолинии до самой высокой точки кривой).

Ротовую жидкость в объеме 0,1 мл смешивали с 2 мл физиологического раствора с люминолом ($10^{-5}M$). Люминол (5-амино, 2,3-дегидро-4 фталазиндион) в присутствии активных форм кислорода окисляется и дает электрон - возбужденные карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом. Они резко повышают интенсивность свечения, связанного с образованием АФК. Регистрация свечения велась в течение 3 мин.

У пациентов с Л исследование ротовой жидкости проводили утром натощак до лечения, после проведения ФДТ, через 1,5, 4, 6 мес.

2.3.1 Методика традиционного лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта и красной каймы губ

Включала местное и общее воздействие у 34 пациентов с плоской формой Л.

1. Коррекция гигиены полости рта, которая включала использование индикатора микробного налета (жидкость № 3, ВладМиВа), обучение рациональной гигиене полости рта, с подробной демонстрацией

методик очищения зубов на модели, коррекция навыков ухода за полостью рта.

2. Профессиональная гигиена полости рта (механическое, ультразвуковое удаление микробного зубного налета и Air Flow, с постоянным орошением 0,05% раствором хлоргексидина), полирование зубов.

3. Ликвидация травмирующих факторов, таких как острые края зубов и пломб, края протезов. Удаление непригодных для протезирования корней зубов.

4. Замена металлических протезов при гальванизме.

5. В течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день), проводили полоскание полости рта отваром багульника болотного (2-3 раза в день).

6. Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг), 3 раза в день).

7. В течение последующих 30 дней делали аппликации масляным раствором витамина А на очаги Л.

8. Санация полости рта, при каждом повторном посещении.

9. При необходимости назначали консультацию и лечение у стоматолога – ортопеда и ортодонта.

2.3.2 Методика фотодинамической терапии с коррекцией показателей хемилюминесценции ротовой жидкости при плоской форме лейкоплакии слизистой оболочки рта

У 30 пациентов с плоской формой Л лечение состояло из двух этапов:

1) Коррекция показателей СРО ротовой жидкости;

2) ФДТ на очаги Л с аппликациями геля прополиса.

ФДТ проводилась по следующей методике, в качестве источника облучения использовали комплекс «Алод-01» (рис.5, 6) с длиной волны 662 нм, плотностью мощности рабочего излучения матрицы в фокальной плоскости 2-10 дж/см² и площадью пятна облучения 0,5-2 см²:



Рисунок 5 – Лазерный комплекс «Алод-01»

1. Коррекция гигиены полости рта, которая включала использование индикатора микробного налета (жидкость № 3, ВладМиВа), обучение рациональной гигиене полости рта, с подробной демонстрацией методик очищения зубов на модели, коррекция навыков ухода за полостью рта.

2. Профессиональная гигиена полости рта (механическое, ультразвуковое удаление микробного зубного налета и Air Flow, с постоянным орошением 0,05% раствором хлоргексидина), полирование зубов.

3. Ликвидация травмирующих факторов, таких как острые края зубов и пломб, края протезов. Удаление непригодных для протезирования корней зубов.

4. Замена металлических протезов при гальванозе.

5. Коррекция СРО ротовой жидкости и психоэмоционального состояния пациентов. Для коррекции показателей ХЛ ротовой жидкости в течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день). Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг)., 3 раза в день).

6. На высушенный и изолированный от слюны очаг гиперкератоза наносили фотосенсибилизатор «Фотодитазин» на 20-25 минут.

7. Не смывая ФС, облучали монохроматическим светом длиной волны 662 нм и плотностью энергии 80-100 Дж/см². Воздействие осуществляли в непрерывном режиме излучения экспозицией 20-25 минут.

8. Курс лечения составил 1-3 сеанса с интервалом 1-2 дня.

9. Аппликации геля с прополисом 2 раза в день, в течение 30 дней, начиная с первой процедуры ФДТ.

10. Санация полости рта, при каждом повторном посещении.

11. При необходимости назначали консультацию и лечение у стоматолога – ортопеда и ортодонта.

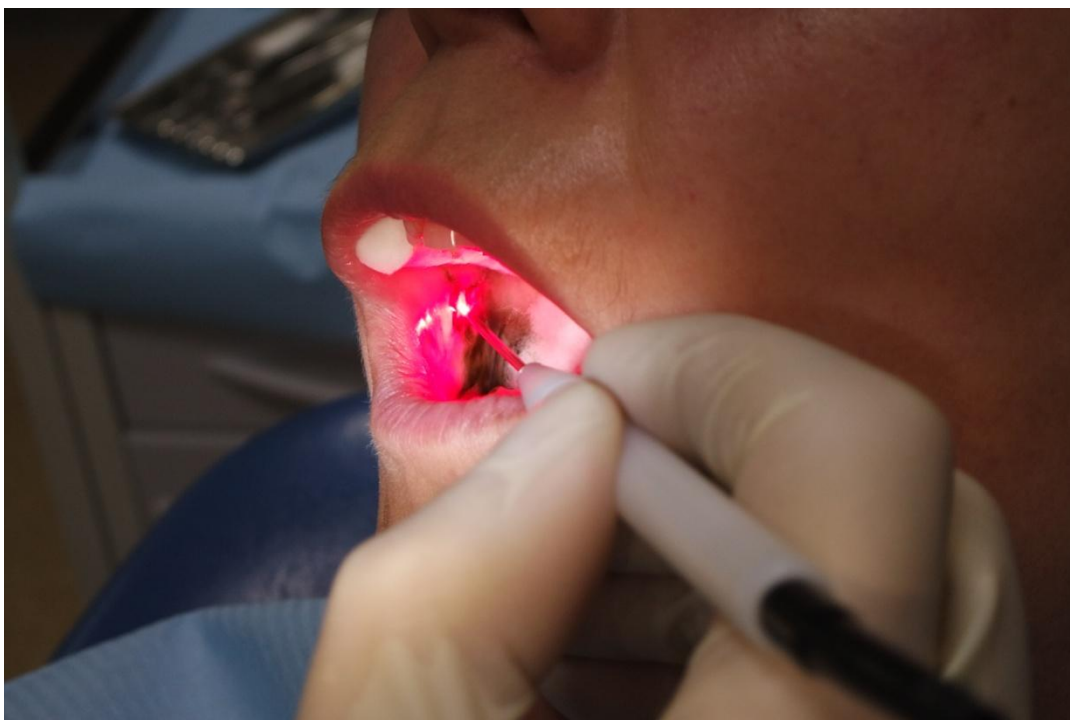


Рисунок 6 – Этап проведения ФДТ у пациентки с лейкоплакией слизистой оболочки щеки

2.4 Оценка эффективности комплексного метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта

Оценка эффективности применения ФДТ проводилась по следующим критериям:

1. Субъективное улучшение самочувствия пациента (уменьшение болезненности, чувства стянутости и т.д.);
2. Временная оценка заживления по сравнению с группой, получавших традиционное лечение;
3. Клиническая картина (уменьшение очага поражения), люминесцентная диагностика;
4. Лабораторные методы (оценка показателей хемилюминесценции ротовой жидкости).

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработки информации	Объем исследований
Оценка стоматологического статуса	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	170 пациентов
Оценка соматического здоровья	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	93 пациента
Исследование психологического статуса	Тестирование, статистический	93 пациента
Люминесцентная диагностика	Данные клинического осмотра, статистический	93 пациента
Исследование СОР с помощью системы «Визилайт» Плюс	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	76 пациентов
Хемилюминесцентная диагностика	Лабораторный	64 пациента с лейкоплакией, 15 человек без патологии СОР
Измерение pH слюны	Данные клинического осмотра, статистический	64 пациента
Измерение биопотенциалов в полости рта	Данные клинического осмотра, аналитический	23 пациента
Оценка эффективности лечения с помощью ФДТ	Данные клинического осмотра, лабораторные исследования, статистический	30 пациентов

Математическая и статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ данных осуществляли с использованием компьютера и стандартных программ прикладной статистики.

При описании количественных признаков использовали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), при описании качественных признаков вычислялись относительные доли и стандартная ошибка доли. Для сравнения независимых групп по количественному признаку использовался критерий Стьюдента (t) (Реброва О. Ю., 2002).

Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,05. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между показателями отвергалась и принималась альтернативная гипотеза.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Стоматологический статус у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта и красной каймы губ

В результате комплексного стоматологического обследования из 170 пациентов, обратившихся с теми или иными жалобами на изменения состояния СОР, были выявлены 93 пациента с кератозами СОР, средний возраст которых составил $57 \pm 13,48$ года, женщин было 82 (88%), мужчин – 11 (12%).

Жалобы на изменение цвета СО, чувство стянутости и шероховатости СО предъявляли 64 пациента. Поверхностное уплотнение, стянутость и болезненность ощущали 3 пациента. Сильные болевые ощущения, особенно при приеме пищи и разговоре, отмечали 26 пациентов; 14 пациентов были с металлическими протезами, не отвечающими медико-биологическим требованиям, предъявляли жалобы на металлический привкус во рту, жжение и пощипывание языка. В анамнезе у 11 мужчин отмечалось табакокурение более 15 лет.

Среди сопутствующей соматической патологии нами была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 81 (87,1%) пациента, в виде гастроэзофагиальнорефлюксной болезни, гастрита, хронического холецистита.

При осмотре СОР и языка очаги изменения цвета (от беловатого до серовато-белого) различной локализации с четкими контурами были выявлены у 64 пациентов. Значительное ороговение, возвышающееся над окружающей СО с измененным цветом выявлено у 12 пациентов, у 9 из них отмечались эрозии. Перламутровые папулы, располагающиеся в виде кружевного рисунка на фоне неизменной СОР, были выявлены у 5

пациентов; папулы на фоне отечной, гиперемированной СОР выявлены у 12 пациентов, у 5 из них отмечались эрозивные и/или язвенные поражения.

В ходе комплексного стоматологического обследования 93 пациентов распространенность кариеса составила 100%, то есть каждый обследованный имел хотя бы один из признаков проявления кариеса зубов (кариозные, пломбированные или удаленные зубы; у 11 пациентов (11,8%) было отсутствие всех зубов); установлено значение индекса КПУ $14 \pm 7,25$ с преобладанием компонента «У» ($10,7 \pm 8,54$), что связано с возрастными изменениями ($r=0,71$). Обобщенные данные индексной оценки отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Индексная оценка состояния полости рта у пациентов с кератозами СОР

Показатели состояния полости рта	Пациенты с кератозами полости рта (n=93)
Индекс КПУ	$14 \pm 7,25$
Компонент «К»	$0,4 \pm 0,15$
Компонент «П»	$2,9 \pm 0,65$
Компонент «У»	$10,7 \pm 8,54$
Индекс ОНІ-S	$3,35 \pm 0,84$

Нами выявлено, что вне зависимости от вида кератоза у обследованного контингента пациентов гигиена полости рта была ниже показателей нормы. Значение упрощенного индекса гигиены полости рта – ИГР-У (ОНІ-S) составило $3,35 \pm 0,84$, что соответствует плохому уровню гигиены. Составляющие индекса гигиены у пациентов свидетельствовали о

значительном количестве зубного налета и зубного камня - компонент зубного налета составил $1,45 \pm 0,31$, компонент зубного камня – $1,9 \pm 0,53$.

Среди сопутствующей соматической патологии нами была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 81 (87,1%) пациента, в виде гастроэзофагиальнорефлюксной болезни, гастрита, хронического холецистита.

У 16 (16,9%) пациентов была выявлена сопутствующая патология в виде кандидоза полости рта, у 51 (54,2%) пациента – наличие заболеваний пародонта той или иной степени тяжести (хронический генерализованный пародонтит, пародонтоз, хронический гингивит).

У большинства пациентов (94%) имелись различные виды протезов в полости рта: у 32 (34,4%) пациентов было комбинированное сочетание металлокерамических протезов, металлических коронок и мостовидных протезов; 19 (20,4%) были с металлическими коронками и/или мостовидными протезами; у 17 (18,2%) – бюгельные протезы; 11 пациентов пользовались полными съемными пластиночными протезами; у 10 пациентов были металлокерамические протезы; 4 пациентам было показано изготовление протезов на момент обследования.

У 23 (13,5%) пациентов с металлическими протезами выявлено наличие разнородных металлов, что привело к появлению гальваноза, значение которого составило $10,7 \pm 4,7$ мкА (при норме = 0, при измерении токов амперметром на базе кафедры). рН ротовой жидкости (концентрация водородных ионов) у данных пациентов был сдвинут в кислую сторону и составил $5,62 \pm 0,3$.

При люминесцентной диагностике в затемненном помещении выявлены различные виды свечения очагов поражений кератоза в лучах Вуда: ярко-голубое свечение отмечалось у 64 пациентов, соответствующее плоской форме ЛП; у 3 пациентов голубоватое свечение менее явным, а клиническая

картина соответствовала веррукозной форме лейкоплакии; у 9 пациентов – отмечалось темно-коричневое окрашивание очага, по краям которого просматривалось голубоватое окрашивание, что клинически соответствует эрозивной форме лейкоплакии; у 5 пациентов отмечалось беловато-желтое свечение, соответствующее типичной форме КПЛ; у 12 пациентов беловато-желтое свечение сочеталось с темно-коричневым окрашиванием, что клинически соответствовало эксудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формам КПЛ.

Примененный тест «Визилайт» Плюс» показал отсутствие атипии эпителия в полости рта - не наблюдалось участков флуоресцентного свечения у 91 пациента, у 2 пациентов отмечались участки флуоресцентного свечения – им был проведен второй этап теста «Визилайт Плюс» с помощью красителя «TBlue», показавший атипию клеток; данные пациенты были направлены в Республиканский онкологический диспансер г. Уфы для лечения озлокачествленных участков гиперкератозов.

По результатам комплексного клинического обследования было выявлено пациентов с лейкоплакией –76 (81,7%), из них 64 пациентки с плоской формой Л; с красным плоским лишаем –17 (18,3%) человек; данные по структуре кератозов СОР и ККГ отражены в таблице 3; клинические примеры представлены на рисунках 7-11.

Таблица 3 – Структура кератозов у обследованной группы пациентов

Лейкоплакия (формы) (n=76)			Красный плоский лишай (формы) (n=17)		
Плоская (n=64)	Веррукозная (n=3)	Эрозивная (n=9)	Типичная (n=5)	Эксудативно- гиперемическая (n=7)	Эрозивно- язвенная (n=5)
68,8%	3,2%	9,6%	5,3%	7,5%	5,3%

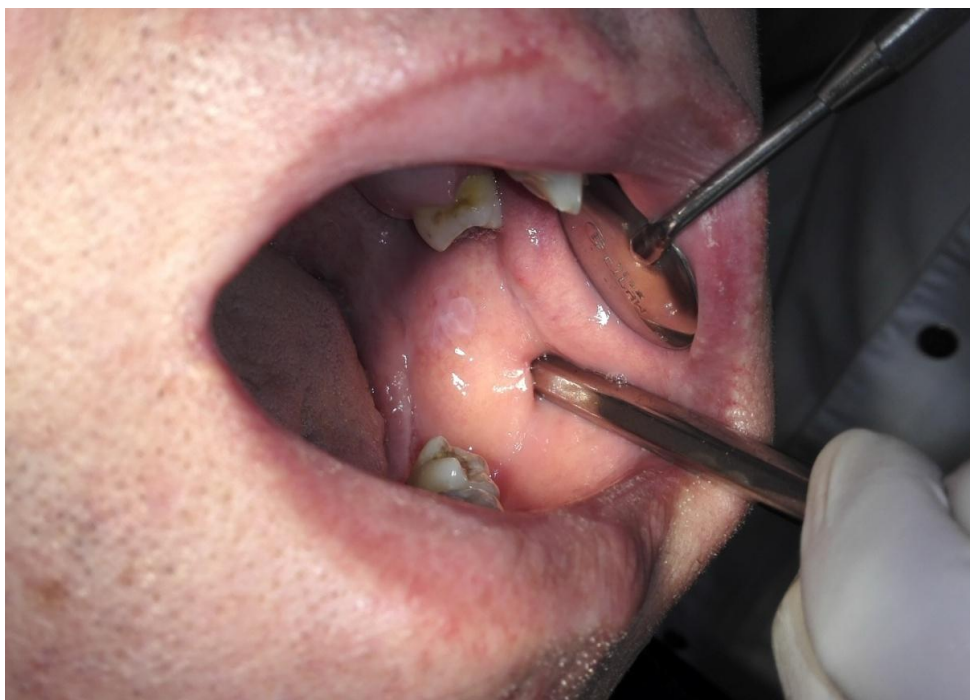


Рисунок 7 – Плоская форма лейкоплакии на слизистой оболочке щеки
слева



Рисунок 8 – Веррукозная форма лейкоплакии слизистой оболочки
альвеолярного гребня на нижней челюсти справа



Рисунок 9 – Эрозивно-язвенная форма лейкоплакии на слизистой оболочке щеки справа



Рисунок 10 – Эрозивная форма красного плоского лишая в ретромолярной области слева



Рисунок 11 – Эрозивная и экссудативно-гиперемическая формы красного плоского лишая в ретромолярной области справа

После проведенного психологического исследования личностной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, у всех пациентов с кератозами СОР уровень тревожности составил $33 \pm 4,2$ баллов, что соответствовало среднему уровню тревожности. У 14 пациентов с эрозивной формой лейкоплакии и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая уровень тревожности был высоким и составил в среднем $64,5 \pm 3,7$ баллов, что подтверждает взаимосвязь психологического состояния пациента и болезни.

Чаще всего из кератозов встречалась плоская форма лейкоплакии. У данной группы пациенток (64 женщины, с патологией ЖКТ вне обострения) были получены следующие данные по локализации и площади очагов

лейкоплакии. Данные по локализации плоской формы Л представлены на рисунке 12.

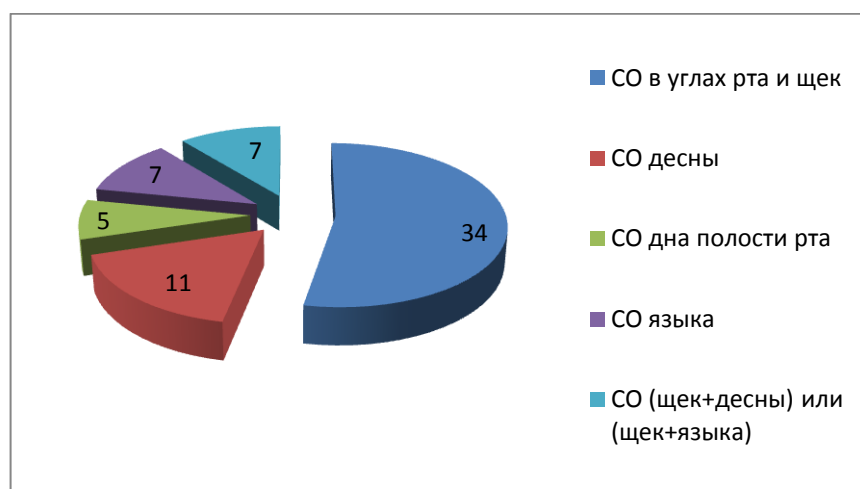


Рисунок 12 – Локализация очагов гиперкератозов плоской формы лейкоплакии

В большинстве случаев (34 пациентки, 53,2%) очаги располагались на СО щек и углах рта, у 11 пациенток (17,2%) очаги поражения были выявлены на СО десен, очаги поражения на СО дна полости рта обнаружены у 5 пациенток (7,8%), на СО языка очаги были выявлены у 7 пациенток (10,9%). Сочетанное расположение очагов было отмечено у 7 пациенток (10,9%). Данные по площади и локализации очагов Л отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Локализация и площадь очагов лейкоплакии

Расположение	Количество пациентов (n=64)	Площадь очагов (см ²)
СО в углах рта и щек	34	4,8±0,7
СО десны	11	0,7±0,2
СО дна полости рта	5	1,0±0,1
СО языка	7	1,3±0,3
СО (щек+десны) или (щек+языка)	7	6,2±1,0

3.2 Анализ эффективности предложенного метода лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта

Результаты лечения лейкоплакии СОР в I и II группах оценивали по жалобам пациентов, изменениям площади очагов поражения, динамике изменений параметров ХЛ ротовой жидкости, срокам заживления между группами. В I группе пациентов с плоской формой лейкоплакией проводили традиционное лечение. II группа пациентов получала лечение, по разработанной нами методике, которая включала ФДТ и коррекцию СРО ротовой жидкости.

3.2.1 Анализ показателей хемилюминесценции ротовой жидкости у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта до и после лечения

В качестве наиболее информативных показателей ХЛ были взяты следующие параметры: светосумма S (площадь от изолинии до кривой ХЛ), и максимальная амплитуда медленной вспышки $I_{\max}$ (от изолинии до самой высокой точки кривой).

С целью уточнения параметров нормы состояния СРО изучали ХЛ ротовой жидкости контрольной группы (15 женщин, средний возраст $49,4 \pm 2,7$ лет, по состоянию здоровья соответствовали исследуемой группе). Величина спонтанного свечения слюны колебалась от 2,2 до 6,1 усл. ед., в среднем составляла $3,1 \pm 0,4$ усл. ед., светосумма свечения S от 3,4 до 8,3 усл. единиц, в среднем $6,01 \pm 1,44$ усл. ед, максимальная интенсивность свечения $I_{\max}$ от 1,1 до 3,4 усл. ед. в среднем $2,42 \pm 0,77$. В качестве наиболее информативных показателей были взяты средние значения светосуммы излучения и ее максимальное значение, которые в дальнейших исследованиях послужили в качестве контроля.

На рисунке 13 представлена типичная запись ХЛ ротовой жидкости пациента из группы контроля и пациента с лейкоплакией СОР. В ней можно

выделить спонтанное свечение, медленную вспышку, переходящую в стационарное свечение.

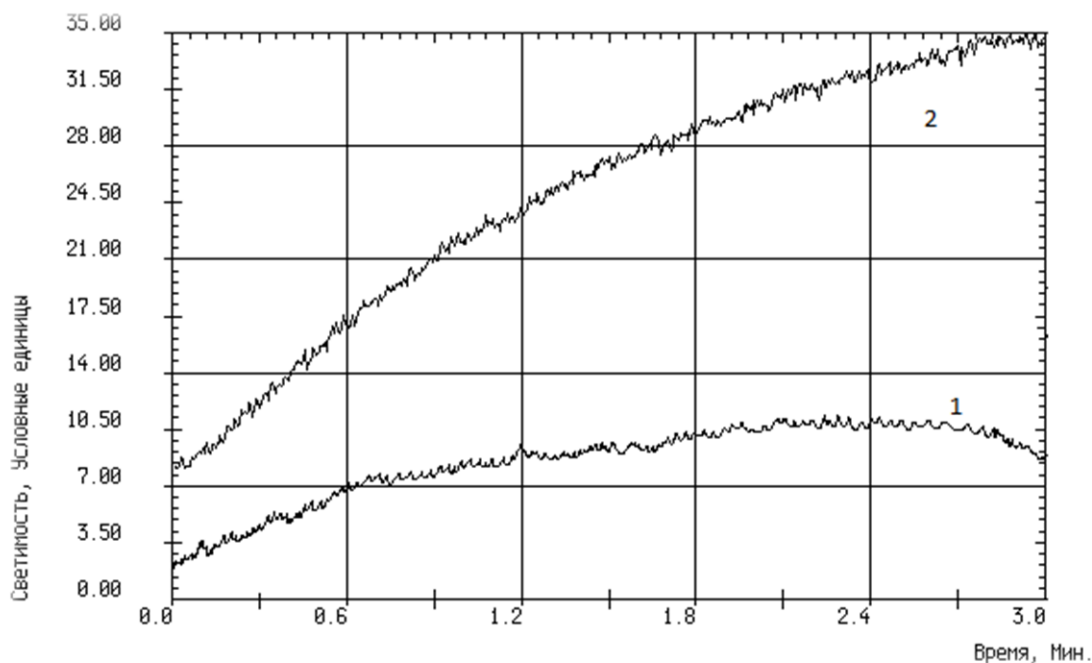


Рисунок 13 – Запись хемилюминесценции ротовой жидкости пациентов:
1 – контрольной группы; 2 – пациентов с плоской формой лейкоплакии СОР

Исследование ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии выявило следующие результаты: величина спонтанного свечения ротовой жидкости в этой группе колебалась от 5,5 до 8,4 усл. ед., в среднем составляла $6,1 \pm 0,8$ усл. ед., светосумма свечения S в среднем $29,3 \pm 4,4$ усл. ед., максимальная интенсивность свечения $I_{\text{тах}}$ в среднем $10,1 \pm 1,65$ усл. ед. Данные по параметрам ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой Л отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Хемилюминесценция ротовой жидкости (усл. ед.) у пациентов с плоской формой лейкоплакии и контрольной группы

Показатели ХЛ ротовой жидкости	Хемилюминесценция ротовой жидкости	
	Контрольная группа (n=15)	Основная группа (n=64)
S – светосумма	6,01±1,44	29,3±4,4*
I max – максимальная интенсивность	2,42±0,77	10,1±1,65*

Примечание: отличие достоверно с контролем $p < 0,01$ *.

Выявлено, что процедура ФДТ достоверно повышает показатели ХЛ ротовой жидкости в сравнении с показателями до лечения: значение S (светосумма) в 1,6 раза ($47,9 \pm 6,7$ усл. ед.); значение I max (максимальная интенсивность) в 1,7 раза ($17,1 \pm 3,7$ усл. ед.). На рисунке 14 представлена запись ХЛ у пациента с плоской формой Л и запись ХЛ после проведения ФДТ.

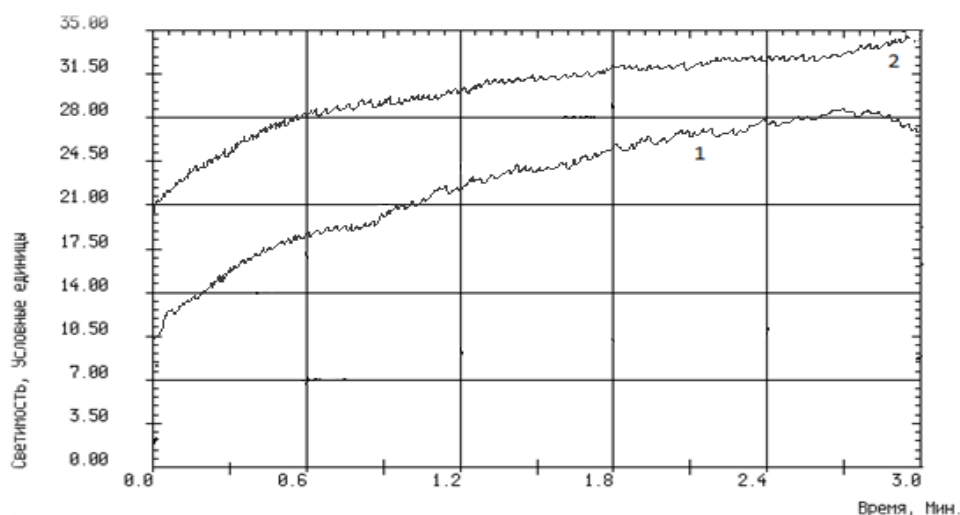


Рисунок 14 – Запись хемилюминесценции ротовой жидкости пациентов:
1 – пациент с лейкоплакией СОР до лечения; 2 – тот же пациент после процедуры ФДТ

Показатели ХЛ ротовой жидкости до лечения у всех пациентов (I и II группы) были достоверно выше показателей нормы. После проведенной коррекции процессов СРО во II группе пациентов, показатели ХЛ достоверно уменьшились, но не достигли показателей нормы. Проведенная процедура ФДТ достоверно повышала показатели ХЛ ротовой жидкости во II группе пациентов. Через 1,5 мес. лечения в обеих группах отмечалось снижение показателей ХЛ, но во II группе значения показателей ХЛ были сопоставимы с показателями нормы, что связано с полной клинической элиминацией очагов поражения. Через 6 мес. во II группе показатели остались сопоставимы с показателями нормы, в I группе отмечалось повышение как значения S, так и значения I_{max}. Обобщенные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика показателей ХЛ ротовой жидкости при лечении Л

	Показатели ХЛ	Показатели нормы	Показатели до лечения	После коррекции СРО	После ФДТ	Через 1,5 мес.	Через 6 месяцев
I группа пациентов	S	6,01±1,44	29,3±4,4*	-	-	9,7±2,5**	10,9±2,1***
	I _{max}	2,42±0,77	10,1±1,65*	-	-	5,2±0,7**	8,2±2,9***
II группа пациентов	S	6,01±1,44	29,3±4,4*	15,1±2,9**	47,9±6,7	6,3±1,8**	6,5±1,1***
	I _{max}	2,42±0,77	10,1±1,65*	7,9±1,3**	17,1±3,7	3,1±0,8**	2,5±0,83***

Примечание: * - отличие достоверно ($p<0,05$) с показателями до лечения, ** - отличие достоверно ($p<0,05$) с показателями нормы и до лечения, *** - отличие достоверно ($p<0,05$) между показателями I и II группами.

3.2.2 Анализ процессов заживления, динамики изменения площадей гиперкератозов

По окончании традиционного курса лечения (1,5 мес.) плоской формы Л полного клинического выздоровления не было отмечено ни у одного пациента; частичное улучшение клинической ситуации выявлено у 11 пациентов (32,4%), в процессе лечения пациенты этой группы жалоб не предъявляли. Через 2 месяца наблюдений полная элиминация очагов гиперкератоза отмечена у 4 (11,8 %) пациентов, у 15 (44,1 %) пациентов – частичное уменьшение очагов гиперкератоза, у 15 (44,1%) пациентов какой-либо положительный результат отмечен не был. В данной группе пациентов по истечению 2 месяцев традиционный курс лечения был повторен. Через 4 мес. полное клиническое выздоровление отмечено у 8 (23,6%) пациентов, у 19 (55,8%) пациентов было отмечено частичное выздоровление, у 7 (20,4%) пациентов – какое-либо выздоровление не отмечалось. По прошествии 180 (6 мес.) дней, отмечалась аналогичная ситуация. На рисунке 15 представлены обобщенные данные по результатам лечения в обеих группах.

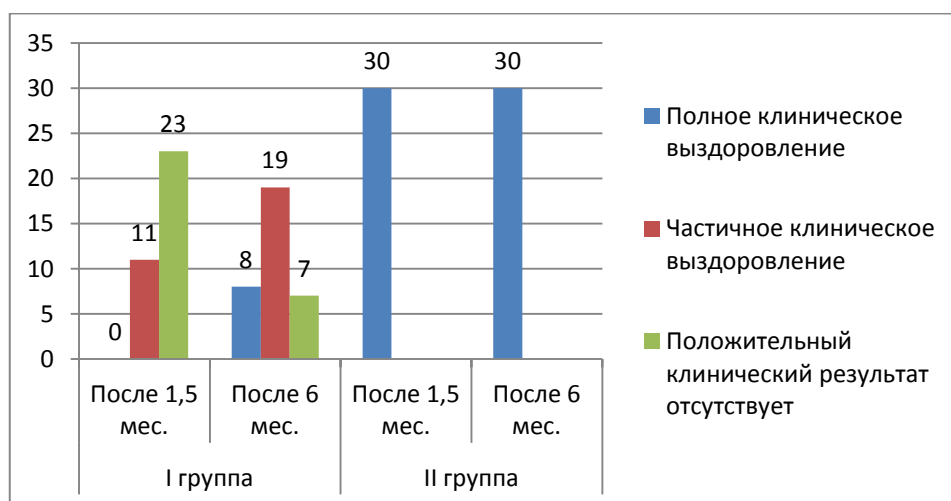


Рисунок 15 – Результаты лечения плоской формы Л в I и II группах пациентов

Пациенты II группы отмечали определенные ощущения во время проведения ФДТ в виде легкого дискомфорта. При этом системных побочных эффектов, таких тошнота, рвота, кожная световая чувствительность не отмечалось ни у одного пациента.

Хорошее заживление было зафиксировано независимо от размера и локализации исходного поражения, хотя сочетанные поражения (поражения плоской формы Л, локализованных в разных областях СОР) требовали несколько сеансов ФДТ. Частичное клиническое выздоровление (при котором, исходный очаг поражения уменьшился на 30% и более) было отмечено уже у 11 (36,6%) пациентов после 14 дней наблюдения; к 30 дню наблюдения полное клиническое выздоровление было отмечено у 26 пациентов (86,6%), частичное заживление у 4 пациентов (13,3%); к 1,5 мес. наблюдений во II группе отмечено полное клиническое выздоровление у всех пациентов. Последующее клиническое наблюдение данной группы пациентов через 4, 6 месяцев не выявило рецидивов.

Динамика заживления очагов Л представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сроки нормализации очагов лейкоплакии

Срок наблюдения (дни)	I группа пациентов (n=34)			II группа пациентов (n=30)		
	ПКВ	ЧКВ	ПРО	ПКВ	ЧКВ	ПРО
3	0	0	34	0	0	30
7	0	0	34	0	11	19
14	0	4	30	26	4	0
30	0	11	23	30	0	0
60	4	15	15	30	0	0
90	8	19	7	30	0	0
180	8	19	7	30	0	0

Примечание: ПКВ – полное клиническое выздоровление (уменьшения очага гиперкератоза на 100%); ЧКВ – частичное клиническое выздоровление (уменьшение очага гиперкератоза на 30%); ПРО – положительный клинический результат отсутствует.

Результаты измерения очагов лейкоплакии в процессе лечения в обеих группах отражены в таблице 8.

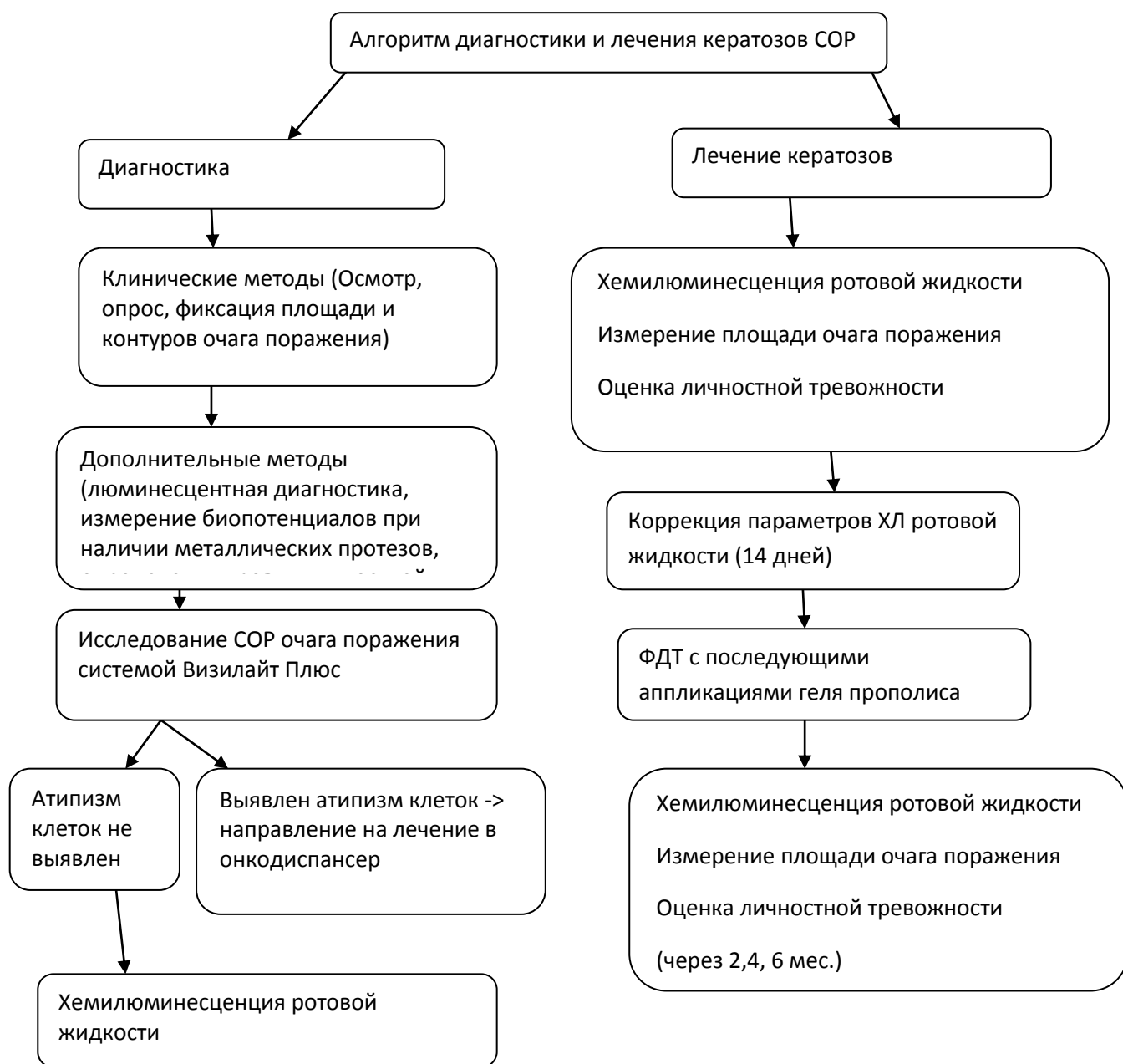
Таблица 8 – Динамика изменения площадей очагов плоской формы лейкоплакии в I и во II группах

	Локализация очагов Л	Площадь до лечения	Через 1,5 мес.	Через 4 месяца	Через 6 месяцев
I группа пациентов	СО в углах рта и щек	4,3±0,9	3,4±0,4	2,8±0,5*	1,5±0,3*
	СО десны	0,6±0,3	0,2±0,1	0	0
	СО дна полости рта	0,9±0,2	0,6±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1
	СО языка	1,4±0,4	0,9±0,2	0,6±0,1*	0,5±0,2*
	Сочетанные области	5,9±0,8	4,8±0,5	3,8±0,6*	3,1±0,4*
II группа пациентов	СО в углах рта и щек	4,9±0,7	0	0	0
	СО десны	0,65±0,4	0	0	0
	СО дна полости рта	1,0±0,2	0	0	0
	СО языка	1,2±0,5	0	0	0
	Сочетанные области	6,3±1,1	0	0	0

* - отличие достоверно ($p < 0,05$) с показателями до лечения.

Таким образом, предложенный метод лечения плоской формы лейкоплакии по сравнению с традиционным методом является более эффективным.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОЗОВ СОР И ККТ



Клинический пример 1

Пациент М., 48 лет. Диагноз: плоская форма лейкоплакии СО щеки справа. Состояние до лечения показано на рисунке 16.

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на изменение цвета СО, чувство стянутости. В анамнезе ГЭФРБ вне обострения, прошла курс лечения по элиминации *H.pylori* 2 месяца назад. Вредные привычки табакокурение, прием горячей пищи отсутствуют.

Данные объективного осмотра: конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, трети лица пропорциональны. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Красная кайма губ физиологической окраски, без видимых патологических изменений.

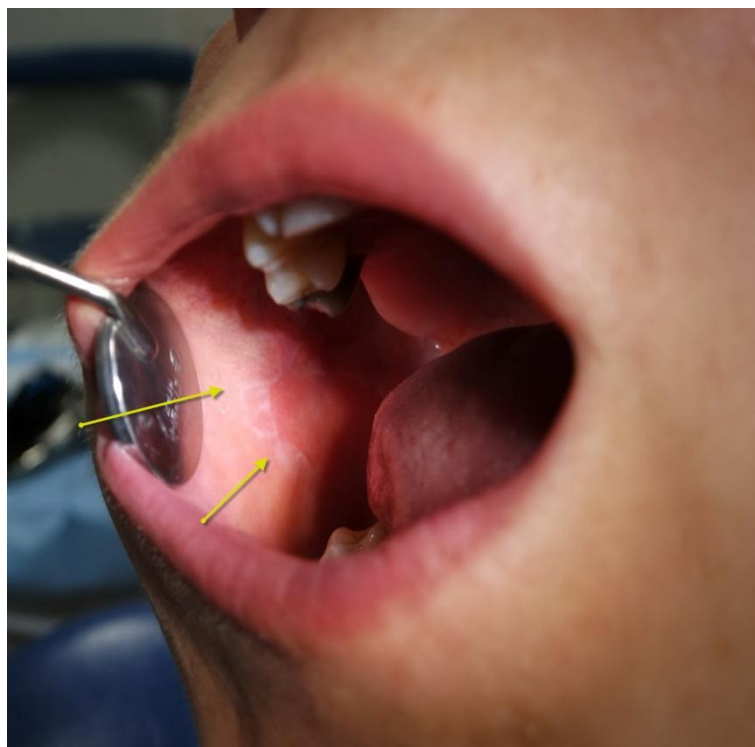


Рисунок 16 – Плоская форма лейкоплакии на СО щеки справа (до лечения).

Прикус: глубокая резцовая окклюзия. I класс по Энгля.

Зубная формула:

О	К	П		С							К	О	О		О
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
О	П	П									О	О	С		О

Индекс КПУ= 9; К=2, П=3, У=4.

ИГР-У (ОHI-S) = 3,4.

Площадь очага гиперкератоза = 3,6 см².

Люминесцентная диагностика – голубое свечение очага.

Значение гальванических токов в полости рта = 0.

рН ротовой жидкости = 5,9.

Результат теста «Визилайт Плюс» - отсутствие атипизма покровного эпителия.

Тест личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру – 28 баллов.

Лабораторные показатели:

ХЛ ротовой жидкости: максимальная вспышка – 9,8 условных единиц, светосумма – 27,6 условных единиц, что свидетельствовало о высокой активности свободнорадикального окисления. В связи с этим, перед основным лечением, была проведена коррекция показателей ХЛ с помощью приема внутрь витаминов А, Е и группы В.

После чего, проведена ФДТ по схеме: экспозиция фотосенсибилизатора 20 минут, облучение очага 25 минут; 2 сеанса через 2 дня. После первого сеанса ФДТ назначены аппликации геля с прополисом, 2 раза в день, в течение 30 дней. Получены следующие клинические результаты.



Рисунок 17 –Этап нанесения фотосенсибилизатора на очаг поражения.

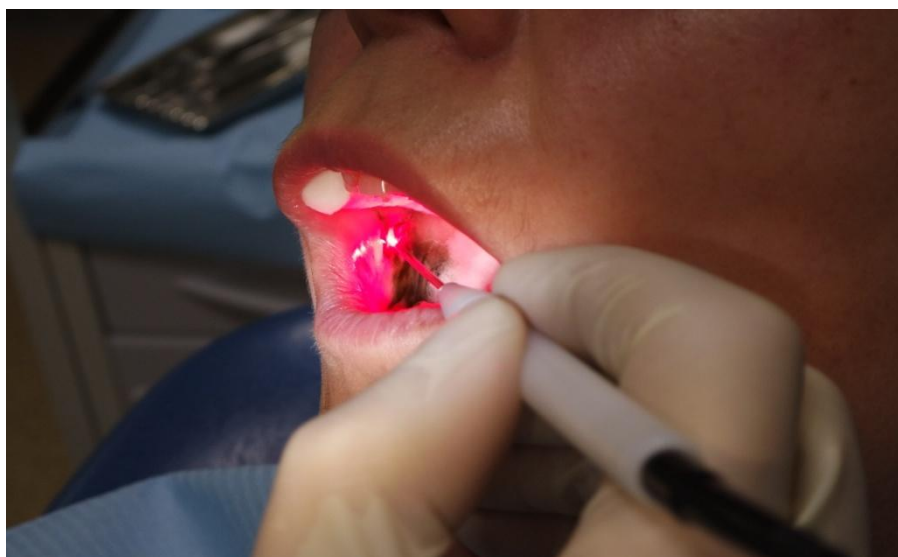


Рисунок 18 – Этап облучения при ФДТ

Изменение площади очага гиперкератоза у данного пациента отражено в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика изменения площади очага поражения

	До лечен ия	Через 3 дня	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 1,5 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяце в
Площадь очага	3,6	3,6	2,8	1,7	0	0	0	0

Динамика состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости после проведенного местного лечения отражена в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика параметров ХЛ ротовой жидкости пациента М.

Показа тели ХЛ	После коррек ции СРО	После провед ения ФДТ	Через 1,5 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяце в
S	14,5	42,3	5,8	5,9	6,2
I max	8,1	16,9	3,1	2,6	2,4

Полученные данные свидетельствуют об антиоксидантном действии ФДТ с последующими аппликациями геля с прополисом с нормализацией активности свободнорадикального окисления ротовой жидкости и клинической ремиссией. Отдаленные наблюдения (через 1,5, 4, 6 месяцев) показали стабильность параметров ХЛ ротовой жидкости.

В результате проведенной фотодинамической терапии плоской формы лейкоплакии в сочетании с аппликациями геля с прополисом удалось достичь положительных как клинических результатов, так и лабораторных показателей ХЛ. Отмечено отсутствие негативных субъективных ощущений, полная элиминация очага гиперкератоза СО щеки, снижение уровня СРО и

приближение его к показателям нормы. На рисунке 19 показано состояние пациентки М. после лечения.



Рисунок 19 – Пациент М., после лечения

Клинический пример 2

Пациент Н., 51 год. Диагноз: плоская форма лейкоплакии СО языка справа. Состояние до лечения показано на рисунке 20.

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на изменение цвета СО. В анамнезе ГЭФРБ вне обострения, прошла курс лечения по элиминации Н.рулогі 1,5 месяца назад. Вредные привычки табакокурение, прием горячей пищи отсутствуют.

Данные объективного осмотра: нижняя треть лица снижена, кожные покровы физиологической окраски. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Красная кайма губ физиологической окраски, без видимых патологических изменений.



Рисунок 20 – Плоская форма лейкоплакии на СО языка справа (до лечения)

Прикус: глубокая резцовая окклюзия. I класс по Энгля.

Зубная формула:

О	П	О		С	С					К	К	О	О		О
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
О	О	О									О	О	О		О

Индекс КПУ= 11; К=2, П=1, У=8.

ИГР-У (ОHI-S) = 3,0.

Площадь очага гиперкератоза = 0,9 см².

Люминесцентная диагностика – голубое свечение очага.

Значение гальванических токов в полости рта = 0.

рН ротовой жидкости = 6,1.

Результат теста «Визилайт Плюс» - отсутствие атипизма покровного эпителия.

Тест личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру – 31 балл.

Лабораторные показатели:

ХЛ ротовой жидкости: максимальная вспышка – 10,1 условных единиц, светосумма – 29,6 условных единиц, что свидетельствовало о высокой активности свободнорадикального окисления. В связи с этим, перед основным лечением, была проведена коррекция показателей с помощью приема внутрь витаминов А,Е и группы В.

После чего, проведена ФДТ по схеме: экспозиция фотосенсибилизатора 20 минут, облучение очага 25 минут; 3 сеанса через 2 дня. После первого сеанса ФДТ назначены аппликации геля с прополисом, 2 раза в день, в течение 30 дней. Получены следующие клинические результаты.

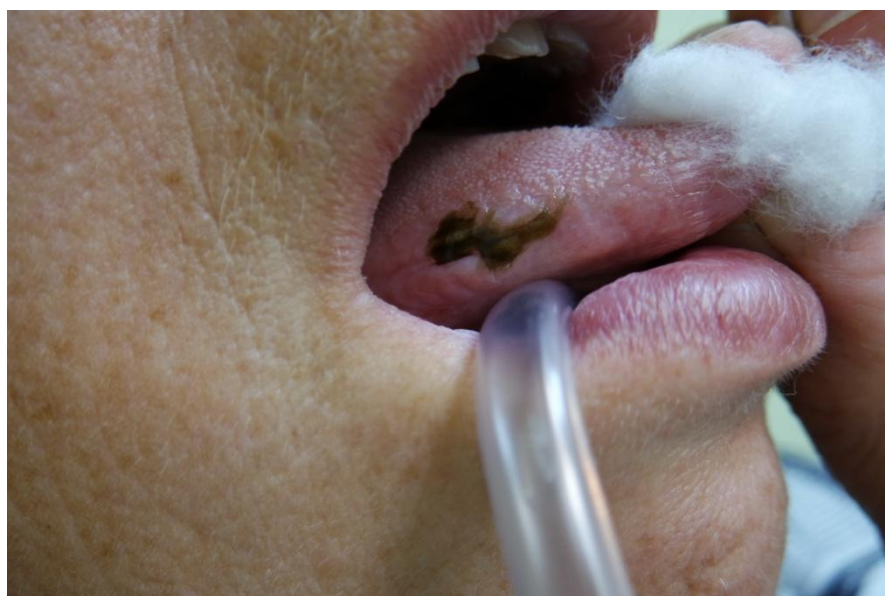


Рисунок 21 –Этап нанесения фотосенсибилизатора на очаг поражения

Изменение площади очага гиперкератоза у данного пациента отражено в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика изменения площади очага поражения

	До лечен ия	Через 3 дня	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 1,5 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяце в
Площадь очага	0,9	0,9	0,8	0,4	0	0	0	0

Динамика полученных данных состояния свободнорадикального окисления ротовой жидкости после проведенного местного лечения отражена в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика параметров ХЛ ротовой жидкости пациента Н.

Показа тели ХЛ	После коррек ции СРО	После провед ения ФДТ	Через 1,5 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяце в
S	13,5	38,3	5,7	5,9	6,0
I max	7,9	14,8	4,7	3,3	3,5

Данные свидетельствуют об антиоксидантном действии ФДТ с последующими аппликациями геля с прополисом с нормализацией активности свободнорадикального окисления ротовой жидкости и клинической ремиссией. Отдаленные наблюдения (через 1,5, 4, 6 месяцев) показали стабильность параметров ХЛ ротовой жидкости.

В результате проведенной фотодинамической терапии плоской формы лейкоплакии в сочетании с аппликациями геля с прополисом удалось достичь положительных как клинических результатов, так и лабораторных показателей ХЛ. Отмечено отсутствие негативных субъективных ощущений, полная элиминация очага гиперкератоза СО языка, снижение уровня СРО и

приближение его к показателям нормы. Состояние после лечения показано на рисунке 22.



Рисунок 22 – Пациент Н., после лечения

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предраковые заболевания СОР на сегодняшний день продолжают оставаться актуальной проблемой стоматологии ввиду большого потенциального риска для жизни пациента, сложности диагностики и лечения. К данной группе заболеваний относят и кератозы СОР, в частности лейкоплакию СОР, красный плоский лишай, красная волчанка.

Среди всех заболеваний СОР и ККГ патологические процессы, связанные с нарушением ороговения, встречаются, по данным разных авторов у 13,5-15% больных (Гилева О.С., 2013, Михальченко В.Ф., 2016, Луцкая И.К., 2014). Кератоз в полости рта может быть проявлением многих заболеваний СОР, таких как красный плоский лишай, лейкоплакия, красная волчанка, гальваноз полости рта).

Этиологические факторы в развитии кератозов могут быть экзогенными, такие как механические (острые края зубов, неправильно изготовленные протезы, привычка прикусывать губу или щеку, грубая пища и др.), термические (тепловой фактор курения, горячий воздух, вдыхаемый человеком на некоторых видах производств), химические (курение, этиловый спирт, острая пища со значительным количеством различных пряностей, а также опасные вещества, связанные с трудовой деятельностью (кислоты, щелочи, пары йода, брома)) и физические (изменения значения рН в полости рта, наличие гальванических токов, вызванных разнородными металлами в конструкции зубных протезов, метеорологические (комплекс неблагоприятных агентов внешней среды, повышенная соляризация, низкие и высокие температуры), биологические (различные виды микроорганизмов и грибов, факультативно и облигатно патогенных для человека). К эндогенным факторам относят: анатомо-физиологические предпосылки (возраст, гормональные изменения, некоторые общесоматические заболевания (анемии, заболевания желудочно-кишечного тракта, кожные болезни и др.) влияют на процессы кератинизации), стрессовые состояния,

аллергические и аутоиммунные. (Гажва С.И., 2012, Шкаредная О.В., 2012, Токмакова С.И., 2012, Луницына Ю. В., 2012, Шпулина О.А., 2010).

Ранняя диагностика потенциально опасных для жизни заболеваний является важным направлением развития медицинской науки, где предпочтение отдается малоинвазивным, информативным скрининговым методам. Один из таких методов является система «Визилайт Плюс».

Целью исследования было совершенствование методов диагностики и оптимизация лечения кератозов СОР и ККГ.

Исследования выполнены на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИПДО (зав. д.м.н., проф. Герасимова Л.П.). В ходе проведения обследования и лечения были использованы следующие методы диагностики: клиническое обследование по ВОЗ (1985), индексная оценка КПУ, ИГР-У (ОНИ-S), дополнительные методы: измерение и мониторинг площадей гиперкератозов, выявление очагов гиперкератоза и наличия атипичных клеток системой «Визилайт Плюс», люминесцентная диагностика, изучение СРО методом хемолюминесценции, изучение рН слюны, определение личностной тревожности по методике Спилбергера.

В исследование были включены 170 пациентов, обратившихся с теми или иными жалобами на изменения состояния СОР, из них 93 пациента были с кератозами СОР, 76 пациентов с различными формами Л; с КПЛ было – 17 человек; средний возраст которых составил $57 \pm 13,48$ года, женщин было 82 (88%), мужчин – 11 (12%).

Плоская форма лейкоплакии встречалась чаще остальных форм и количество пациентов составило – 64. Из этого числа путем рандомизированной выборки были выделены 2 группы пациентов; первая группа – 34 пациента, вторая – 30. Схема лечения I группы пациентов заключалась в следующем: в течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по

1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день), проводили полоскание полости рта отваром багульника болотного (2-3 раза в день). Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг), 3 раза в день). В I группе пациенты в течение последующих 30 дней делали аппликации масляным раствором витамина А на очаги Л.

Схема лечения II группы пациентов состояла из двух этапов:

А) Коррекция СРО ротовой жидкости и психоэмоционального состояния пациентов перед ФДТ. Для коррекции показателей ХЛ ротовой жидкости в течение 14 дней пациенты принимали: аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день). Для снижения повышенной нервной возбудимости был назначен Фитоседан №2 – 2 раза в день, днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг)., 3 раза в день).

Б) ФДТ на очаги Л СОР; последующие аппликации геля прополиса (1 мес, 2 раза в день).

Контрольную группу пациентов для уточнения параметров ХЛ ротовой жидкости составили 15 женщин, без патологии СОР, по состоянию здоровья и возраста ($49,4 \pm 2,7$ лет) они соответствовали исследуемой группе.

Комплексное стоматологическое исследование пациентов с кератозами (93 пациента) начинали с определения их стоматологического статуса. Были выявлены следующие жалобы: на изменение цвета СО, чувство стянутости и шероховатости СО предъявляли 64 пациента. Поверхностное уплотнение,

стянутость и болезненность ощущали 3 пациента. Сильные болевые ощущения, особенно при приеме пищи и разговоре, отмечали 26 пациентов; 14 пациентов были с металлическими протезами, не отвечающими медико-биологическим требованиям, они предъявляли жалобы на металлический привкус во рту, жжение и пощипывание языка. В анамнезе у 11 мужчин отмечалось табакокурение более 15 лет.

Распространенность кариеса составила 100%, то есть каждый обследованный имел хотя бы один из признаков проявления кариеса зубов (кариозные, пломбированные или удаленные зубы; у 11 пациентов (11,8%) было отсутствие всех зубов); установлено значение индекса КПУ $14 \pm 7,25$ с преобладанием компонента «У» ($10,7 \pm 8,54$), что связано с возрастными изменениями ($r=0,71$).

Нами выявлено, что вне зависимости от вида кератоза у обследованного контингента пациентов гигиена полости рта была ниже показателей нормы. Значение упрощенного индекса гигиены полости рта – ИГР-У (ОНИ-S) составило $3,35 \pm 0,84$, что соответствует плохому уровню гигиены. Составляющие индекса гигиены у пациентов свидетельствовали о значительном количестве зубного налета и зубного камня - компонент зубного налета составил $1,45 \pm 0,31$, компонент зубного камня – $1,9 \pm 0,53$.

У 16 (16,9%) пациентов была выявлена сопутствующая патология в виде кандидоза полости рта, у 51 (54,2%) пациента – наличие заболеваний пародонта той или иной степени тяжести. Таким образом, мы выявили связь между уровнем гигиены полости рта и воспалительными процессами в тканях пародонта.

У большинства пациентов (94%) имелись различные виды протезов в полости рта: у 32 (34,4%) пациентов было комбинированное сочетание металлокерамических протезов, металлических коронок и мостовидных

протезов; 19 (20,4%) с металлическими коронками и/или мостовидными протезами; у 17 (18,2%) – бюгельные протезы; 11 пациентов пользовались полными съемными пластиночными протезами; у 10 пациентов были металлокерамические протезы; 4 пациентам было показано изготовление протезов на момент обследования.

У 23 (13,5%) пациентов с металлическими протезами выявлено наличие разнородных металлов, что привело к появлению гальваноза, значение которого составило $10,7 \pm 4,7$ мкА (при норме = 0, при измерении токов микроамперметром на базе кафедры). рН ротовой жидкости (концентрация водородных ионов) у данных пациентов была сдвинута в кислую сторону и составила $5,62 \pm 0,3$.

Среди сопутствующей соматической патологии нами была выявлена патология желудочно-кишечного тракта вне обострения у 81 (87,1%) пациента, в виде гастроэзофагиальнорефлюксной болезни, гастрита, хронического холецистита.

Нами в ходе исследования была подтверждена взаимосвязь психологического состояния пациента и патологии СО. Так, изучение личностной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, у всех пациентов с кератозами СОР уровень тревожности составил $33 \pm 4,2$ баллов что соответствовало среднему уровню тревожности. У 14 пациентов с эрозивной формой лейкоплакии и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая уровень тревожности был высоким и составил в среднем $64,5 \pm 3,7$ баллов. Что позволило включить в комплекс лечения пациентов с лейкоплакией седативные лекарственные средства и снизить уровень тревожности.

В патогенезе воспалительных процессов СОР многими исследователями отмечается роль нарушения свободнорадикального окисления. В норме течение процессов СРО происходит на определенном

уровне, которое контролируется различными ферментными системами, например супероксиддисмутазой, каталазой и др. (Владимиров, Ю.А. 2009).

Увеличение концентрации свободных радикалов способствует повреждению тканей СО, низкая концентрация же способствует микробной инвазии. Известно что, увеличение свободных радикалов, так и уменьшение их концентрации может играть важную роль в развитии патологии СОР. Однако, в доступной нами литературе мы не нашли исчерпывающей информации по течению процессов СРО при кератозах СОР (Козлов Ю.П., 2016).

Одним из перспективных методов выявления и регистрации СР является способ, основанный на регистрации хемилюминесценции - свечения, возникающего при взаимодействии радикалов. Данный метод не нуждается в особых лабораторных условиях и отвечает требованиям экспресс анализа. Хемилюминесценцию ротовой жидкости измеряли на приборе ХЛ-003. Кинетика хемилюминесценции регистрировалась с помощью компьютерного интерфейса. Специальная программа обрабатывала получаемые с прибора электрические сигналы во временном интервале, определенном исследователем (Фархутдинов Р.Р., 2007).

С целью уточнения параметров нормы состояния СРО изучали ХЛ ротовой жидкости контрольной группы (15 женщин, средний возраст $49,4 \pm 2,7$ лет, по состоянию здоровья и возраста соответствовали исследуемой группе). В качестве наиболее информативных показателей были взяты средние значения светосуммы излучения и ее максимальное значение, составившие $S=6,01 \pm 1,44$; $I_{\max}=2,42 \pm 0,77$, которые в дальнейших исследованиях послужили в качестве контроля.

Исследование ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой лейкоплакии выявило следующие результаты: $S=29,3 \pm 4,4$ усл. ед., $I_{\max}=10,1 \pm 1,65$ усл. ед. В сравнении с контрольной группой по показателю S

было увеличение в 4,8 раза, по показателю I max в 4,1 раза. Данные результаты показали, что при плоской форме лейкоплакии наблюдается нарушение процессов СРО.

Нами выявлено, что процедура ФДТ достоверно повышает показатели ХЛ ротовой жидкости : значение S (светосумма) в 1,6 раза ($47,9 \pm 6,7$ усл. ед.); значение I max (максимальная интенсивность) в 1,7 раза ($17,1 \pm 3,7$ усл. ед.).

Выявленные повышенные показатели ХЛ ротовой жидкости у пациентов с плоской формой Л, по сравнению с контрольной группой пациентов, а также прооксидантное действие ФДТ продиктовали необходимость коррекции процессов СРО.

При лечении и профилактике различных болезней в современных протоколах лечения используются антиоксиданты (АО). Они замедляют или полностью ингибируют процессы СРО, действуя на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а так же утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы.

Одним из таких природных АО является прополис. Прополис содержит естественный комплекс биоантиоксидантов: биофлаваноиды, витамины, эфирные масла и т.д., а также микроэлементы, влияющие на СРО: селен, медь, железо, цинк.

Прополис отличается благоприятным соотношением основных компонентов, участвующих в физиологической антиоксидантной защите.

Из многих существующих методов лечения кератозов была выбрана ФДТ. Данный метод лечения обладает многими преимуществами: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и имуннодепрессивных реакций. ФДТ позволяет устранять явления гиперкератоза буккального эпителия СОР, эпителия сосочков языка, покровного эпителия дна полости рта и слизистой

неба; ФДТ направлена на нормализацию состояния покровного эпителия СОР.

В качестве фотосенсибилизатора при ФДТ мы выбрали «Фотодитазин», ввиду двух основных положений: 1) данный сенсибилизатор наносится местно, что очень удобно в условиях амбулаторного приема (снижение временных и трудовых затрат); 2) фотосенсибилизатор местного действия полностью исключает возможность появления системных побочных эффектов.

После курса лечения ФДТ с гелем прополиса у пациенток II группы с плоской формой Л частичное клиническое выздоровление 11 (36,6%) пациенток после 7 дней наблюдения; к 14 дню наблюдения полное клиническое выздоровление было отмечено у 26 пациенток (86,6%), частичное заживление у 4 пациенток (13,3%); к 30 дню наблюдений во II группе отмечено полное клиническое выздоровление у всех пациентов. Последующее клиническое наблюдение данной группы пациентов через 4, 6 месяцев не выявило рецидивов.

Показатели ХЛ ротовой жидкости в I и II группах к концу срока лечения (30 сутки) достоверно снижались. Во II группе были достигнуты показатели нормы, что связано с полной клинической элиминацией очагов поражения. Однако, во II группе, данные изменения были более выраженными и достоверными. Отдаленные наблюдения (через 4, 6 месяцев) показали, что во II группе показатели ХЛ ротовой жидкости были более стабильными, чем показатели I группы.

Предложенный алгоритм диагностики, включающий малоинвазивные методики позволяет достоверно выявлять кератозы, проводить мониторинг изменения площадей очагов гиперкератоза и оценивать эффективность проводимого лечения.

Предложенный комплекс ФДТ плоской формы Л, включающий коррекцию нарушений СРО как неспецифического фактора в развитии патологии кератозов, показал высокую эффективность в сравнении с традиционным методом лечения. Данный комплекс может быть рекомендован к использованию.

ВЫВОДЫ

1. Из 170 обследованных пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта и красной каймы губ было выявлено 93 пациента с кератозами: с лейкоплакией 76 (81,7%) человек, чаще всего встречалась плоская форма (68,8%); с красным плоским лишаем – 17 (18,3%) человек. Среднее значение индекса КПУ составило $14,00 \pm 7,25$; индекса ИГР-У (ОНИ-S) $3,35 \pm 0,84$. У пациентов с кератозами выявлен высокий и средний уровни тревожности по Ч.Д. Спилбергеру. Установлено, что факторами риска у обследованной группы пациентов при кератозах являются: заболевания желудочно-кишечного тракта, гальваноз.
2. Разработанная методика измерения площадей позволила определить размеры очагов лейкоплакии. В большинстве случаев при плоской форме лейкоплакии (53,2%) очаги гиперкератоза располагались на слизистой оболочке щек и углах рта площадью в среднем $4,8 \pm 0,7 \text{ см}^2$, в 17,2% случаев очаги поражения были выявлены на слизистой оболочке десен и составили $0,7 \pm 0,2 \text{ см}^2$, очаги поражения на слизистой оболочке дна полости рта обнаружены в 7,8% случаев и составили $1,0 \pm 0,1 \text{ см}^2$, на слизистой оболочке языка очаги были выявлены в 10,9% случаев и составили $1,3 \pm 0,3 \text{ см}^2$. Сочетанное расположение очагов гиперкератоза было выявлено у 10,9% пациентов общей площадью $6,2 \pm 1,0 \text{ см}^2$.
3. Включение в диагностический процесс скринингового теста «ВизиЛайт Плюс» позволило выявить в 2,1% случаев из всех пациентов с кератозами признаки озлокачествления участков гиперкератоза на слизистой оболочке рта.
4. У всех пациентов с плоской формой лейкоплакии показатели хемилюминесценции отличались в сторону повышения от показателей нормы в 4-5 раз, что свидетельствовало о наличии оксидативного стресса.
5. Разработанный комплекс лечения, включающий фотодинамическую терапию с коррекцией свободнорадикального окисления в ротовой жидкости

с применением геля с прополисом, является патогенетически обоснованным и позволил эффективно провести лечение плоской формы лейкоплакии с полной элиминацией очагов гиперкератоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики кератозов, помимо визуального осмотра, необходимо использовать следующие методы: люминесцентный, хемилюминесцентный, систему онкоскрининга «Визилайт Плюс». На каждом этапе наблюдения и лечения следует фиксировать контуры и площадь очагов поражения.

2. Для лечения плоской формы лейкоплакии рекомендуется следующий комплекс до проведения фотодинамической терапии по схеме: в течение 14 дней аевит (по 1 капс. (100 000 МЕ ретинола пальмитата (витамина А); 100 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е)) 2 раза в день), фексадин (по 180 мг 1 раз в день), Фитоседан №2 – 2 раза в день днем и вечером по 0,5 стакана; нейромультивит (по 1 таб (тиамина гидрохлорид (вит. В1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 200 мг, цианокобаламин (вит. В12) 200 мкг)., 3 раза в день).

3. Для элиминации очагов плоской формы лейкоплакии рекомендуется проведение фотодинамической терапии по алгоритму: на высушенный и изолированный от слюны патологический очаг нанести фотосенсибилизатор «Фотодитазин» на 20-25 минут. Не смывая фотосенсибилизатор, облучать монохроматическим светом длиной волны 662 нм и плотностью энергии 80-100 Дж/см². Воздействие осуществлять в непрерывном режиме излучения, экспозицией 20-25 минут, далее смыть фотосенсибилизатор. Курс лечения повторить 1-3 раза, с промежутками между процедурами 1-2 дня, до полной элиминации очагов плоской формы лейкоплакии. После первого сеанса ФДТ наносить аппликации геля с прополисом 2 раза в день, в течение 30 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО –	антиоксидант
АФК –	активные формы кислорода
КПЛ -	красный плоский лишай
Л –	лейкоплакия
ЛЗХЛ –	люминолзависимая хемилюминесценция
ПОЛ –	перекисное окисление липидов
СО -	слизистая оболочка
СОР -	слизистая оболочка рта
СР –	свободные радикалы
СРО –	свободно-радикальное окисление
ФДТ –	фотодинамическая терапия
ФС –	фотосенсибилизатор
ХЛ –	хемилюминесценция
I max –	максимальная амплитуда медленной вспышки
S –	светосумма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасканова, П.Д. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты мембран эритроцитов, плазмы крови у кроликов с искусственно вызванным пародонтитом и влияние различных методов лечения / П.Д. Абасканова // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 1. – С. 1.
2. Акмалова, Г.М. К вопросу об атипичной форме красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Г.М. Акмалова // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 5 (110). – С. 30-31.
3. Аксамит, Л.А. Клинические проявления предраковых заболеваний на слизистой оболочке рта / Л.А. Аксамит, В.В. Лузина, А.А. Цветкова // Клиническая стоматология. – 2016. – № 4 (80). – С. 22-24.
4. Активные формы кислорода в слюне / О.Н. Кравец, Х.М. Шайдуллина, Л.П. Герасимова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 87-88.
5. Анисимова, И.В. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ (учебное пособие) / И.В. Анисимова, Б.В. Недосеко, Л.М. Ломиашвили. – М.: Мед. книга, 2008. – 194 с.
6. Арутюнов, С.Д. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / С.Д. Арутюнов, В.Б. Акинфиева, Ю.Н. Перламутров // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 17-20.
7. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как новый метод онкоскрининга в стоматологии / Л.Н. Максимовская, А.А. Эрк, Н.Н. Булгакова, Б.В. Зубов // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 80-81.
8. Ахмеров, С.Ф. Системная красная волчанка: вчера и сегодня / С.Ф. Ахмеров // Практическая медицина. – 2008. – № 25. – С. 19-20.
9. Банченко, Г.В. Электромагнитная аллергия – гальваноз / Г.В. Банченко, Г.М. Флейшер, К.А. Суворов // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 2, № 7. – С. 42-51.

10. Белые поражения слизистой оболочки полости рта (плоский лишай, кандидоз, лейкоплакия): тактика стоматолога / Л.Л. Александрова, К.А. Гедимин, М.Б.А. Зриг, Д.В. Шадура // Стоматолог. – 2016. – № 1 (20). – С. 68-70.
11. Бимбас, Е.С. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у подростков при героиновой наркомании / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 30-31.
12. Бишарова, А.С. Красный плоский лишай / А.С. Бишарова // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 44-45.
13. Борисенко, Л.Г. Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп / Л.Г. Борисенко // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – №1. – С. 33-35.
14. Бузов, Д.А. Диагностика рака слизистой оболочки полости рта в крупном индустриальном центре / Д.А. Бузов, М.П. Харитонов, А.В. Дорофеев // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 35-36.
15. 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. – Т. 19, № 1. – С. 27-30.
16. Быков, В.Л. Тканевая инженерия слизистой оболочки полости рта / В.Л. Быков // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 1. – С. 62-70.
17. Веррукозная форма лейкоплакии слизистой оболочки рта. Клиническое наблюдение / Л.Л. Александрова, А.С. Рутковская, О.А. Ромейко, О.О. Якушевич // Стоматолог. – 2013. – № 4 (11). – С. 72-74.
18. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и заболеваний желудочно-кишечного тракта / Г.И. Оскольский, Л.М. Непомнящих, А.В. Юркевич [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 130-133.

19. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341-388.
20. Влияние алкоголя на слизистую оболочку полости рта / Т.Б. Ткаченко, О.Н. Гайкова, Е.И. Бердникова, О.А. Копыл // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 2, № 43. – С. 80-81.
21. Влияние кислотозависимых заболеваний на слизистую оболочку полости рта / И.В. Маев, Э.А. Базилян, Г.И. Лукина [и др.] // Медицина критических состояний. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 33-34.
22. Влияние лечебно-профилактических зубных паст на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах и ротовой жидкости у пациентов с хроническим гингивитом / Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова, А.М. Гадиуллин // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 53-56.
23. Гажва, С.И. Комплексное лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта / С.И. Гажва, О.В. Шкаредная // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 62-65.
24. Гальваноз - показатель нарушения стоматологического здоровья / Л. Гожая, Т. Талалай, А. Мирзоян [и др.] // Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование. – 2011. – № 38. – С. 30-33.
25. Голубь, А.А. Влияние курения и наличия соматической патологии на состояние слизистой оболочки полости рта / А.А. Голубь, Т.С. Чемикосова, О.А. Гуляева // Пародонтология. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 66-69.
26. Голубь, А.А. Выявление микроядер в эпителии слизистой оболочки полости рта у курящих студентов / А.А. Голубь, Т.С. Чемикосова, О.А. Гуляева // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 1. – С. 7-9.
27. Голубь, А.А. Оценка эффективности метода определения ядерных аномалий в эпителиальных клетках для ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.А. Голубь, Т.С. Чемикосова, О.А.

Гуляева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 3. – С. 79-81.

28. Гончарова, Е.И. Клинические аспекты предрака слизистой оболочки рта и красной каймы губ, повышение эффективности диагностики и лечения / Е.И. Гончарова, В.И. Спицына // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 10-14.

29. Гринин, В.М. Клиническая симптоматика проявлений системной красной волчанки на кожных и слизистых покровах челюстно-лицевой области / В.М. Гринин, В.Ю. Сундуков // Клиническая стоматология. – 2011. – № 1 (57). – С. 40-42.

30. Данилина, Т.Ф. Гальваноз как фактор возникновения и развития предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Т.Ф. Данилина, А.В. Жидовинов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 3 (35). – С. 37-39.

31. Доманин, А.А. Диагностика предрака слизистой оболочки полости рта / А.А. Доманин, А.Ф. Солнышкина // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 45-46.

32. Дурягина, Л.Х. Эффективная комплексная терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта - как основа профилактики рецидивов заболевания / Л.Х. Дурягина, И.И. Андрианова, В.М. Колесник // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – № 1-1. – С. 33-36.

33. Егорова, О.Н. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина // Современная ревматология. – 2008. – № 4. – С. 27-33.

34. Елькова, Н.Л. Стоматологический статус больных системной красной волчанкой / Н.Л. Елькова, О.В. Ларина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 19, № 16. – С. 188-190.

35. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.А. Цветкова, С.Д. Арутюнов, Л.В. Петрова, Ю.Н. Перламутров. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 208 с.
36. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Несин, Ж.И. Рахний. – М., 2001. – 271 с.
37. Захаров, А.А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями / А.А. Захаров, Н.А. Ильина // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 12. – С. 353-355.
38. Зейналова, Ж.Г. Особенности поражения челюстно-лицевой области у женщин с системной красной волчанкой / Ж.Г. Зейналова // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). – 2008. – № 4. – С. 47-48.
39. Золотарева, О.В. Анализ диагностики гиперплазий слизистой оболочки полости рта в современных условиях / О.В. Золотарева, И.В. Духанина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 185.
40. Зыкова, Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Е.А. Зыкова // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 3. – С. 49-55.
41. Изменение показателей неспецифических адаптационных реакций у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта под влиянием комплексной терапии / Л.Х. Дурягина, Л.А. Дегтярева, В.П. Седых [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 23-26.
42. Имянитов, Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии / Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2012. – № 2. – С. 153-163.
43. Ирмухамедова, И.Х. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц с гипертонической болезнью / И.Х. Ирмухамедова, М.В. Раджабова, Э.М. Саидшарифова // Вестник Авиценны. – 2010. – № 4 (45). – С. 91-96.

44. Использование эрбиевого лазера в хирургическом лечении веррукозной формы / А.О. Евграфова, И.В. Тарасенко, Т.П. Вавилова, С.В. Тарасенко // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 102-а.
45. 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. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.
46. Кабирова, М.Ф. Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости у рабочих нефтехимического производства / М.Ф. Кабирова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2011. – № 1. – С. 76-78.
47. Казеко, Л.А. Возможность применения фотодинамической терапии для лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ротовой полости / Л.А. Казеко, И.С. Кармалькова // Медицинские новости. – 2012. – № 5. – С. 21-24.
48. Казеко, Л.А. Обоснование использования фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ротовой полости / Л.А. Казеко, И.С. Кармалькова // Стоматолог. – 2012. – № 2 (5). – С. 78-79.
49. Качество жизни пациентов с гальванозом полости рта / Т.Ф. Данилина, В.Н. Наумова, А.В. Жидовинов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 134.
50. Климова, И.С. Лечение веррукозной лейкоплакии с применением радиоволнового скальпеля / И.С. Климова, Л.Ю. Рудакова // Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: матер. краевой науч.-практич. конф. стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. – Чита, 2016. – С. 25-27.
51. Клюквина, Н.Г. Системная красная волчанка: вопросы диагностики и ведения больных / Н.Г. Клюквина // Доктор.Ру. – 2013. – № 2 (80). – С. 44-50.

52. Клюквина, Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения / Н.Г. Клюквина // Современная ревматология. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
53. Козлов, Ю.П. Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах / Ю.П. Козлов, С.В. Котелевцев, К.Н. Новиков // Медицина и высокие технологии. – 2016. – № 1. – С. 28-30.
54. Кольтовер, В.К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам / В.К. Кольтовер // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 1. – С. 37.
55. Комплекс методов для оценки *in vitro* антиоксидантных свойств химических соединений / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, Н.В. Кандалинцева, А.Е. Просенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Прил. 1. – С. 42-44.
56. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению / О.С. Гилева, Ж.С. Яшина, Т.В. Либик [и др.] // Стоматология для всех. – 2013. – № 4. – С. 9-14.
57. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, современные методы местного лечения / С.А. Ханова, С.В. Сирак, В.В. Чеботарев, А.Г. Сирак // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 197-202.
58. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения / К.Ю. Федотова, О.В. Жукова, Л.С. Круглова, Р.И. Пташинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12, № 6. – С. 9-20.
59. Криодеструкция в лечении болезней слизистой оболочки полости рта / А.А. Никитин, Н.З. Спиридонова, В.П. Лапшин, Н.Р. Маковеева // Клиническая стоматология. – 2016. – № 3 (79). – С. 39-45.

60. Кувшинов, А.В. Основные механизмы фотодинамической терапии / А.В. Кувшинов, С.А. Наумович // Современная стоматология. – 2012. – № 1. – С. 18-21.
61. Латышева, С.В. Клинические проявления плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Латышева, Т.В. Будевская, М.В. Качук // Современная стоматология. – 2014. – № 1 (58). – С. 26-29.
62. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения / Л.О. Скородумова, А.А. Мураев, Е.В. Володина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 548-554.
63. Лепехина, Л.И. Тканевой барьер эпителия слизистой оболочки полости рта на этапах развития пародонтита / Л.И. Лепехина, Э.Г. Быков // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 77.
64. Летаева, О.В. Клинико-иммунологические особенности красного плоского лишая / О.В. Летаева // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2011. – № 2. – С. 168-169.
65. Лукиных, Л.М. Оптимизация лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова // Маэстро стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 79-81.
66. Луцкая, И.К. Кератозы слизистой оболочки полости рта / И.К. Луцкая, О.Г. Зиновенко, В.А. Андреева // Здравоохранение (Минск). – 2014. – № 8. – С. 18-25.
67. Луцкая, И.К. Предраковые заболевания красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта / И.К. Луцкая // Consilium Medicum. Дерматология. – 2013. – № 4. – С. 37-40.
68. Луцкая, И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа / И.К. Луцкая // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 6 (6). – С. 32-53.

69. Митрофанова, М.Н. Свободные радикалы и воспаление / М.Н. Митрофанова, Н.П. Медяник // Научная перспектива. – 2014. – № 6. – С. 82-83.
70. Михайлова, Е.С. Синдром жжения в полости рта у больных с ортопедическими конструкциями / Е.С. Михайлова, И.В. Кулик, Б.В. Трифонов // Клиническая стоматология. – 2007. – № 1. – С. 44-48.
71. Михальченко, В.Ф. Анализ заболеваний слизистой оболочки полости рта в волгоградской области / В.Ф. Михальченко, А.В. Михальченко, А.А. Боденкова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 40.
72. Михальченко, В.Ф. Проблемы ранней диагностики онкологических заболеваний в клинике терапевтической стоматологии и пути их решения / В.Ф. Михальченко, И.В. Фирсова, А.Н. Попова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 2 (34). – С. 39-41.
73. Модина, Т.Н. Мягкая лейкоплакия / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, Ю.Ю. Дятлова // Клиническая стоматология. – 2013. – № 3 (67). – С. 46-50.
74. Москалик, К.Г. Современное состояние и перспективы применения лазеров в онкологии / К.Г. Москалик, А.П. Козлов // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 33, № 2. – С. 3-11.
75. Московский, А.В. Особенности ортопедического лечения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / А.В. Московский, Ю.А. Вокулова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 791.
76. 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 (75). – С. 30-35.
77. Оксюзян, А.В. Токсическое влияние сплавов металлов на слизистую оболочку полости рта при ортопедическом лечении металлическими

- конструкциями / А.В. Оксужан, Г.И. Бездетко // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 2. – С. 19-21.
78. Определение антиокислительной активности методом регистрации хемилюминесценции / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе, Ю.Л. Баймурзина, Л.В. Фархутдинова // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. – М., 2005. – С. 125-146.
79. Опыт применения гидроколлоидной раневой повязки granuflex при хирургическом лечении веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки рта / В.А. Семкин, О.Ф. Рабинович, А.В. Кузин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2016. – № 3 (79). – С. 50-54.
80. Орешака, О.В. Некоторые аспекты комплексного лечения плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / О.В. Орешака, Е.А. Дементьева // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 72-74.
81. Особенности поражения тканей пародонта у больных системной красной волчанкой / В.М. Гринин, В.Т. Караханян, В.Ю. Сундуков [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 20-23.
82. Оценка адаптационных механизмов при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей (антиоксидантные аспекты) / Д.А. Доменюк, В.А. Зеленский, Л.В. Ташуева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 10-14.
83. Оценка эффективности местного лечения больных женщин с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, ассоциированного с йоддефицитным состоянием / О.П. Самойлова, В.Д. Молоков, С.И. Носков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). – 2007. – № 5. – С. 44-46.
84. Патологические процессы, инициированные металлокерамическими зубными протезами / В.А. Правдивцев, В.Р. Шашмурина, С.К. Кириллов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 30-34.

85. Позднякова, Т.И. Скрининговые методы диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки рта / Т.И. Позднякова, Ю.А. Смирнова // Dental Forum. – 2013. – № 1. – С. 34-37.
86. Помазкина, А.А. Оценка клинических проявлений лейкоплакии на слизистой оболочке полости рта с помощью операционного микроскопа / А.А. Помазкина, Г.И. Ронь, Н.Н. Костромская // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 6 (129). – С. 81-84.
87. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Позднякова, Л.Я. Сатюкова // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 3-9.
88. Предраковые заболевания и злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта / Д. Мамаюкпуулу, А. Джумабаев, М. Арстанбеков [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № S2. – С. 46-47.
89. Применение Prp-терапии в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Н.Ш. Мартынова, Ю.А. Македонова, В.Ф. Михальченко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 273.
90. Проблема ранней диагностики онкопатологии слизистой оболочки рта (социальные аспекты) / С.И. Гажва, А.В. Грехов, Т.П. Горячева, И.В. Сенина-Волжская // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 107.
91. Прямая визуализация аутофлюоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Т.П. Горячева, А.Г. Григорьев, А.Ю. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1237.
92. Пшембаева, Р.К. Показатели свободнорадикального окисления слюны в частности перекисного окисления липидов у лиц, пользующихся протезами из разных материалов / Р.К. Пшембаева, А.Д. Бидельманова // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 3. – С. 60-62.

93. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко, О.К. Скобелкин, А.Ф. Миронов [и др.] // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований: матер. 7-го Всерос. симп. – М., 2006. – С. 7-19.
94. Рабинович, О.Ф. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова, А.А. Тогонидзе // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 75-81.
95. Рабинович, О.Ф. Проявления дисбактериоза и кандидоза при различных заболеваниях слизистой оболочки полости рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3 (59). – С. 48-51.
96. Разнообразные методологические подходы к классифицированию лейкоплакии / О.Ф. Рабинович, В.Д. Вагнер, И.М. Рабинович [и др.] // Институт стоматологии. – 2013. – № 1 (58). – С. 14-17.
97. Редуто, К.В. Оптические методы исследований в стоматологии / К.В. Редуто, Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2013. – № 1 (56). – С. 13-16.
98. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта (результаты пилотного исследования) / Э.Д. Сурдина, В.А. Исаков, А.В. Цимбалистов [и др.] // Пародонтология. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 13-17.
99. Ронь, Г.И. Повышение эффективности местного лечения при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 338-340.
100. Свободные радикалы воды и кислорода и их влияние на биологические системы / Н.В. Головина, С.В. Кондрашев, А.А. Филиппова, Н.Ю. Гарнова // Естественные и технические науки. – 2015. – № 6 (84). – С. 197-199.
101. Силин, Д.С. К вопросу состояния слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Д.С. Силин, А.И. Конопля, Е.В.

Письменная // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – № 3. – С. 128-133.

102. Системная красная волчанка (поражение кожи, суставов, почек, центральной нервной системы) / А.М. Лалаева, А.Б. Пирятинская, Т.В. Грибанова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 6. – С. 23-26.

103. Системная красная волчанка: взаимосвязь кожных проявлений с активностью заболевания / Н.П. Потехин, Е.А. Филатова, А.Н. Фурсов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 333, № 4. – С. 50-54.

104. Системная красная волчанка: междисциплинарный подход к диагностике / М.М. Тлиш, Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 141-147.

105. Служаев, И.Ф. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, лечение / И.Ф. Служаев, Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 132-136.

106. Служаев, И.Ф. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И.Ф. Служаев, Е.Б. Загородняя, В.В. Садовский // Маэстро стоматологии. – 2009. – № 4 (36). – С. 70-73.

107. Солнышкина, А.Ф. Морфогенез предрака слизистой оболочки полости рта / А.Ф. Солнышкина // Морфология (Архив анатомии, гистологии и эмбриологии). – 2008. – Т. 133, № 3. – С. 104.

108. Состояние антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у детей с хроническими рецидивирующими герпетическими стоматитами, гингивитами на фоне врожденных расщелин губы и неба / Э.С. Суеркулов, Г.И. Юлдашева, А.Б. Мамыралиев [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С. 56-59.

109. Тимофеев, А.А. Заболевания слизистых оболочек полости рта при гальванической патологии в стоматологии / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2014. – № 1 (70). – С. 60.

110. Токмакова, С.И. Влияние табакокурения на слизистую оболочку полости рта / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 124-130.
111. Токмакова, С.И. Сравнительная оценка эффективности воздействия криохирургии и местной озонотерапии при лечении больных с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, К.В. Зяблицкая // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 26-29.
112. Трофимова, И.Б. Эрозивная форма лейкоплакии слизистой оболочки полости рта - редкий вид предрака / И.Б. Трофимова, Л.И. Глебова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 1. – С. 73-74.
113. Уруков, Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов / Ю.Н. Уруков, А.В. Московский, Ю.А. Вокулова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 50.
114. Усиление антиоксидантной защиты и ингибирование перекисного окисления липидов на фоне комплексного лечения детей с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта / Э.С. Суеркулов, Г.И. Юлдашева, Г.С. Чолокова, И.М. Юлдашев // Здоровье ребенка. – 2016. – № 5 (73). – С. 63-66.
115. Усимбекова, Г.М. Влияние термопластмассовых и акриловых материалов на слизистую оболочку полости рта / Г.М. Усимбекова, Г.У. Кубжасарова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3-1. – С. 123-124.
116. Фархутдинов, Р.Р. Использование хемилюминесцентных методов в стоматологии / Р.Р. Фархутдинов, Х.М. Шайдуллина, О.Н. Кравец // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 1. – С. 9-13.
117. Фархутдинов, Р.Р. Свободные радикалы, пролиферация и канцерогенез / Р.Р. Фархутдинов, Ш.И. Мусин, Ш.Р. Кзыргалин // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 2. – С. 109-112.

118. Фотодинамическая терапия с фотолоном предраковых заболеваний слизистой оболочки оротфарингеальной зоны: результаты лечения / О.И. Нейман, Л.С. Яськевич, Ю.П. Истомин, В.Н. Чалов // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 4 (16). – С. 77-80.
119. Харитоновa, М.П. Особенности структуры заболеваемости слизистой оболочки полости рта у жителей Свердловской области / М.П. Харитоновa, Е.В. Халилаева, Л.И. Юрьева // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 2 (46). – С. 14-16.
120. Чекалина, Т.Л. Перспективы лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта / Т.Л. Чекалина, М.М. Пожарицкая, О.А. Бочарова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 38-40.
121. Чемикосова, Т.С. Метод ранней диагностики мутагенного и канцерогенного воздействия профессионального токсического фактора / Т.С. Чемикосова, О.А. Гуляева, А.А. Голубь // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 4, № 45. – С. 70-71.
122. Честных, Е.В. Современные представления о лечении плоского лишая слизистой полости рта (обзор литературы) / Е.В. Честных, О.О. Тумашевич, Е.Л. Захарова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 17-21.
123. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Т.Г. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2013. – 289 с.
124. Чуйкин, С.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 680-687.
125. Шостак, Н.А. Системная красная волчанка в практике врача-интерниста: современные вопросы диагностики и лечения / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 9. – С. 51-56.

126. Шпулина, О.А. Последствия табакокурения на слизистой оболочке рта и красной кайме губ / О.А. Шпулина // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 231.
127. Шумский, А.В. Антиоксидантная терапия «мексидолом» в комплексном лечении кандидоза полости рта / А.В. Шумский, В.А. Железняк // Пародонтология. – 2008. – № 2. – С. 26-29.
128. Шумский, А.В. Современные аспекты общего лечения красного плоского лишая полости рта / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // Стоматолог. – 2007. – № 3. – С. 7-22.
129. Эффективность применения аутогемотерапии при лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта / Ю.А. Македонова, Н.Ш. Мартынова, И.В. Фирсова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 272.
130. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial / H.H. Jajarm, F. Falaki, M. Sanatkhan [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2015. – Vol. 30. – P. 1475-80.
131. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia / F. Dost, K.A. Le Cao, P.J. Ford, C.S. Farah // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. – 2013. – Vol. 116. – P. 725-33.
132. Advancement in diagnostic aids for oral premalignant lesions: a review / P. Gaikward, S. Hiremath, S. Singh, S. Kumar // J. Dent. Sci. Oral. Rehabil. – 2013. – № 1. – P. 11-15.
133. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors / D. Shin, R. Richards-Kortum, N. Vigneswaran, A. Gillenwater // Fut. Oncol. – 2010. – Vol. 6, № 7. – P. 1143-54.
134. Advances in optical adjunctive AIDS for visualization and detection of oral malignant and potentially malignant lesions / N. Bhatia, Y. Lalla, Vu An, C.S. Farah // Int. J. Dent. – 2013. – Vol. 2013. – ID 194029.

135. Aggarwal, A. Oral lumenoscopy: an adjuvant in early screening of oral cancer / A. Aggarwal, R. Ammanagi, V. Keluskar // J. Ind. Acad. Oral Med. Radiol. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 124-27.
136. Allen, K. Screening and referral of oral mucosal pathology: a check-up of Australian dentists / K. Allen, C. Farah // Aust. Dent. J. – 2015. – Vol. 60. – P. 52-58.
137. Bragulla, H.H. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia / H.H. Bragulla, D.G. Homberger // J. Anat. – 2009. – Vol. 214. – P. 516-59.
138. Carrozzo, M. Oral lichen planus: a review / M. Carrozzo, R. Thorpe // Minerva Stomatol. – 2009. – Vol. 58. – P. 519-37.
139. Chapple, I.L. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction / I.L. Chapple, J.B. Matthews // Periodontol. – 2007. – Vol. 43. – P. 160-232.
140. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus / S. Sobaniec, P. Bernaczyk, J. Pietruski [et al.] // Lasers Med. Sci – 2013. – Vol. 28. – P. 311-16.
141. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia / M. Pietruska, S. Sobaniec, P. Bernaczyk [et al.] // Photodiag. Photodyn. Ther. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 34-40.
142. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin A mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus / Z. Dalirsani, A.T. Zenouz, M. Mehdipour [et al.] // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect. – 2010. – Vol. 4. – P. 21-24.
143. Comparison of the effect of mouthwashes with and without zinc and fluocinolone on the healing process of erosive oral lichen planus / M. Mehdipour, A.T. Zenouz, A. Bahramian [et al.] // J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect. – 2010. – Vol. 4. – P. 25-28.
144. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria / M. Rad, M.A. Hashemipour,

A. Mojtahedi [et al.] // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2009. – Vol. 107. – P. 796-800.

145. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer / M.W. Lingen, J.R. Kalmar, T. Karrison, P.M. Speight // Oral Oncol. – 2008. – Vol. 44. – P. 10-22.

146. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment / L. Milla Sanabria, M.E. Rodríguez, I.S. Cogno [et al.] // Biochim. Biophys. Acta / Rev. Cancer. – 2013. – Vol. 1835, № 1. – P. 36-45.

147. Farhi, D. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies / D. Farhi, N. Dupin // Clin. Dermatol. – 2010. – Vol. 28. – P. 100-108.

148. Fluorescence spectroscopy for noninvasive early diagnosis of oral mucosal malignant and potentially malignant lesions / P. Chaturvedi, S.K. Majumder, H. Krishna [et al.] // J. Can. Res. Ther. – 2010. – Vol. 6. – P. 497-502.

149. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site-specific tissue properties / I. Pavlova, W.C. Redden, R.A. Schwartz [et al.] // J. Biomed. Opt. – 2009. – Vol. 14, № 1. – DOI: 10.1117/1.3065544.

150. Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: an Italian case-control study / G. Michele [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 19, № 8. – P. 647-52.

151. Huber, M.A. Assessment of the VELScope as an adjunctive examination tool / M.A. Huber // Tex. Dent. J. – 2009. – Vol. 126. – P. 528-35.

152. Huff, K. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice / K. Huff, P.C. Stark, L.W. Solomon // Gen. Den. – 2009. – Vol. 57. – P. 34-38.

153. In vivo multiphoton microscopy of NADH and FAD redox states, fluorescence lifetimes, and cellular morphology in precancerous epithelia / M.C. Skala, K.M. Riching, A. Gendron-Fitzpatrick [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104. – P. 19494-99.

154. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosalsites / S. Cheng, G. Kirtschig, S. Cooper [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 2. – CD008092.
155. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer / G. Lodi, R. Franchini, S. Warnakulasuriya [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – № 7. – CD001829.
156. Juvenile oral lichen planus: a report of 2 cases / V.L. Woo [et al.] // *Pediatr. Dent.* – 2007. – Vol. 29, № 6. – P. 525-30.
157. Kvaal, S.I. Photodynamic treatment of oral lesions / S.I. Kvaal, T. Warloe // *J. Env. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 127-33.
158. Kvaal, S.I. Photodynamic treatment of oral lichen planus / S.I. Kvaal, E. Angell-Petersen, T. Warloe // *Oral. Surg. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* – 2013. – Vol. 115. – P. 62-70.
159. Lavanya, N. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment / N. Lavanya, P. Jayanthi, K. Ranganathan // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 127-32.
160. Lodi, G. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis / G. Lodi, R. Pellicano, M. Carrozzo // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 601-12.
161. Magin, T.M. Structural and regulatory functions of keratins / T.M. Magin, P. Vijayaraj, R.E. Leube // *Exp. Cell. Res.* – 2007. – Vol. 313. – P. 2021-32.
162. McCartan, B.E. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique / B.E. McCartan, C.M. Healy // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2008. – Vol. 37. – P. 447-53.
163. McCullough, M.J. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management / M.J. McCullough, G. Prasad, C.S. Farah // *Aust. Dent. J.* – 2010. – Vol. 55 (Suppl. 1). – P. 61–65.

164. McIntosh, L. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualization of oral mucosal lesions / L. McIntosh, M.J. McCullough, C.S. Farah // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 227-31.
165. Messadi, D. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions / D. Messadi // *Int. J. Oral. Sci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 59-65.
166. Nagaraju, K. Diagnostic efficiency of toluidine blue with Lugol's iodine in oral premalignant and malignant lesions / K. Nagaraju, S. Prasad, L. Ashok // *Indian J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 21. – P. 218-23.
167. Napier, S.S. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature / S.S. Napier, P.M. Speight // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2008. – Vol. 37. – P. 1-10.
168. Nogueira, P.A. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis / P.A. Nogueira, S. Carneiro, M. Ramos-e-Silva // *Int. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 54. – P. 1005-10.
169. Noninvasive fluorescence excitation spectroscopy for the diagnosis of oral neoplasia in vivo / Jeyasingh Ebenezar, Singaravelu Ganesan, Prakasarao Aruna [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2012. – Vol. 17. – ID 097007.
170. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging / D. Roblyer, C. Kurachi, V. Stepanek [et al.] // *Cancer Prev. Res.* – 2009. – Vol. 2. – P. 423-31.
171. Optical diagnostics in the oral cavity: an overview / P. Wilder-Smith, J. Holtzman, J. Epstein, A. Le // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 717-28.
172. Oral and maxillofacial pathology / B. Neville, D. Damm, C. Allen, J. Bouquot. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. – 984 p.
173. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis / A.M. Canto, H. Müller, R.R. Freitas, P.S. Santos // *Ann. Bras. Dermatol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 669-75.
174. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations / I. Al-Hashimi, M. Schifter, P.B. Lockhart [et al.] // *Oral. Surg.*

Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103 (Suppl. S25). – P. e1–12.

175. Oral lichen planus: a clinical study / D.R. Bajaj, N.A. Khoso, B.R. Devrajani [et al.] // J. Coll. Phys. Surg. Pak. – 2010. – Vol. 20. – P. 154-57.

176. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects / R.T. Chitturi, A.S. Devy, R.M. Nirmal, P.M. Sunil // J. Interdiscipl. Med. Dent. Sci. – 2014. – Vol. 2. – P. 142.

177. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications / A.M. Lynge Pedersen, B. Nauntofte, D. Smidt, L.A. Torpet // Oral Dis. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 721-29.

178. Oxidative stress and its implications for future treatments and management of Alzheimer disease / D.J. Bonda, X. Wang, G. Perry [et al.] // Int. J. Biomed. Sci. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 225-27.

179. Papageorgiou, V.P. Alkannins and shikonins: a new class of wound healing agents / V.P. Papageorgiou, A.N. Assimopoulou, A.C. Ballis // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 3248-67.

180. Pathogenesis of oral lichen planus - a review / M.R. Roopashree, R.V. Gondhalekar, M.C. Shashikanth [et al.] // J. Oral. Pathol. Med. – 2010. – Vol. 39. – P. 729-34.

181. Photodynamic therapy in dentistry - a review / M.K. Sunil, N. Chaudhary, N. Sharma [et al.] // Med.-Legal. Update. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 118-22.

182. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia / W. Jerjes, T. Upile, Z. Hamdoon [et al.] // Lasers Surg. Med. – 2011. – Vol. 43. – P. 192-99.

183. Potentially malignant disorders of oral cavity / A. George, B.S. Sreenivasan, S. Sunil [et al.] // Oral. Maxillofac. Pathol. J. – 2011. – Vol. 2. – P. 95-100.

184. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain / A. Bermejo-Fenoll, M. Sanchez-Siles, P. López-Jornet [et al.] // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45. – P. 54-56.

185. Regezi, J.A. Oral pathology: clinical pathologic correlation / J.A. Regezi, J.J. Sciubba, R.C.K. Jordan. – [S.p.]: Elsevier, 2012. – 97 p.

186. Revathi, S. Non invasive light based diagnostic tools for early detection of cancerous and precancerous lesions / S. Revathi, V. Ramesh, B. Premalatha // Int. J. Rec. Sci. Res. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 11225-27.
187. Sadaksharam, J. Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy – a clinical study / J. Sadaksharam, K.P. Nayaki, N.P. Selvam // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2012. – Vol. 28. – P. 97-101.
188. Saini, R. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders / R. Saini, C.F. Poh // Oral. Dis. – 2013. – Vol. 19. – P. 440-51.
189. Shashidara, R. Chemiluminescence: a diagnostic adjunct in oral precancers and cancer: a review / R. Shashidara, H. Sreeshyla, U. Sudheendra // J. Cancer. Res. Ther. – 2014. – Vol. 10. – P. 487-91.
190. Sousa, F.A. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations / F.A. Sousa, L.E. Rosa // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 74. – P. 284-92.
191. Staubach, P. Lichen planus / P. Staubach // CME Dermatol. – 2009. – Vol. 4. – P. 68-79.
192. Techniques for precancerous lesion diagnosis / S.F. Mendes, G.D.O. Ramos, E.R.C. Rivero [et al.] // J. Oncol. – 2011. – Vol. 2011. – ID 326094.
193. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study / N.P. Selvam, J. Sadaksharam, G. Singaravelu, R. Ramu // J. Can. Res. Ther. – 2015. – Vol. 11. – P. 464-67.
194. Van der Waal, I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology / I. Van der Waal // Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal. – 2015. – Vol. 20. – P. 685-92.
195. Wagner, G. Clinical variants of lichen planus / G. Wagner, C. Rose, M.M. Sachse // J. Deuts. Dermatol. Gesellschaft. – 2013. – Bd. 11. – S. 309-19.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Карта обследования

Методика Ч.Д. Спилбергера на выявление личностной тревожности

Карта обследования

Дата.....

Регистрационный номер.....

База.....

Пол..... ФИО.....

Профессия..... Адрес.....

Возраст..... Стоматологический диагноз.....

Длительность заболевания.....

Сопутствующие заболевания..... Вид прикуса.....

Заболевания слизистой... 1.1 = красный плоский лишай типичная форма, 1.2 = экссудативно-гиперемическая форма, 1.3 = эрозивно-язвенная форма, 1.4 = гиперкератотическая форма.

2.1 = лейкоплакия плоская форма, 2.2 = эрозивно-язвенная форма, 2.3 = веррукозная форма.

3 = гиперкератотическая форма кандидоза

4 = гиперкератоз при гальванозе

Зубные протезы..... 0 = нет, 1 = есть, 2 = разнородные металлы, 3 = нуждаемость в протезах

Зубная формула:

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

КПУ=

	До лечения	После лечения
Описание очага (форма: овальная, ленточная, с неровными краями, выступающая и не выступающая над поверхностью, гиперкератотическая, эрозивная, эрозивно-язвенная)		
Размеры очага		
Измененная/не измененная слизистая оболочка вокруг очага		
Биопотенциал (гальванические токи)		
Люминесцентная диагностика		
Исследование системой Vizilite		
Наличие псевдомицелия гриба candida albicans		
Уровень тревожности		
pH слюны		

Хемилюминесцентная диагностика ротовой жидкости	До лечения	После коррекции СРО	После ФДТ	Через 1,5 мес.	Через 4 мес.	Через 6 мес.
Imax						
S						

Упрощенный индекс гигиены рта Грин-Вермиллиона

Оценка зубного налета (ЗН)

0 = ЗН не обнаружен

1 = Мягкий ЗН покрывает 1/3 поверхности зуба и (или) плотный коричневый налет

2 = Мягкий ЗН покрывает 2/3 поверхности зуба

3 = Мягкий ЗН покрывает более 2/3 поверхности зуба

Оценка зубного камня (ЗК)

0 = ЗК не обнаружен

1 = Наддесневой ЗК покрывает 1/3 поверхности зуб

2 = Наддесневой ЗК покрывает 2/3 поверхности зуба и (или) поддесневой ЗК в виде отдельных конгломератов

3 = Наддесневой ЗК покрывает более 2/3 поверхности зуба и (или) поддесневой ЗК, окружающий пришеечную часть зуба

$ONI-S = (Сумма\ ЗН/n) + (Сумма\ ЗК/n)$,

где сумма значений ЗН - зубной налет и ЗК - зубной камень; n - количество обследованных зубов

16	11	26
...	...	...
...	...	...
до лечения		
...	...	...
...	...	...
46	31	36

16	11	26
...	...	...
...	...	...
после лечения		
...	...	...
...	...	...
46	31	36

**Методика Ч.Д. Спилбергера
на выявление личностной тревожности
(адаптирована на русский язык Ю.Л.Ханиным)**

Инструкция: прочитайте каждое из приведённых предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет.

Шкала личностной тревожности (ЛТ)

№	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почт и всегд а
1	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
2	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
3	Я легко могу расстроиться	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
5	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
6	Я чувствую прилив сил, желание работать	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я всё принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Я чувствую себя беззащитным	1	2	3	4
14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я бываю доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Ключ

Личностная тревожность				
ЛТ	Ответы			
№	1	2	3	4
1	4	3	2	1
2	1	2	3	4
3	1	2	3	4
4	1	2	3	4
5	1	2	3	4
6	4	3	2	1
7	4	3	2	1
8	1	2	3	4
9	1	2	3	4
10	4	3	2	1
11	1	2	3	4
12	1	2	3	4
13	1	2	3	4
14	1	2	3	4
15	1	2	3	4
16	4	3	2	1
17	1	2	3	4
18	1	2	3	4
19	4	3	2	1
20	1	2	3	4

Интерпретация результатов

При интерпретации показателей используются следующие ориентировочные оценки тревожности:

- до 30 баллов – низкая,
- 31 – 44 балла – умеренная;
- 45 и более - высокая.