

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГУРЬЕВСКАЯ ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

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

3.1.7. – стоматология

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Усманова И.Н.

Уфа – 2023

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА	12
1.1 Современные аспекты этиопатогенеза, клиники эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая	12
1.2 Состояние микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта	19
1.3 Современные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	30
2.1 Дизайн исследования	33
2.2.1 Формирование клинических групп	34
2.2.2 Атофлуоресцентная стоматоскопия слизистой оболочки рта	35
2.2.3 Анализ историй болезни пациентов, медицинских карт стоматологического больного с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта	36
2.2.4 Социологический метод изучения качества жизни у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта (анкеты ОНIP 49-RU)	37
2.2.5 Оценка уровня интенсивности ноцицептивной боли у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта на основании критериев Международной классификация орорфациальной боли, 1-е издание (МКОБ), адаптированной русскоязычной версии, 2020)	37
2.2.1 Метод исследования микробиоты поверхности эрозивно язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта	39
2.2.2 Метод исследования проб ротовой жидкости у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта	39
2.2.3 Цитологическое исследование буккального эпителия поверхности эрозивно язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта	39
2.2.4 Гистологические, иммуногистологическое и электронномикроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки щеки с наличием эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая	40
2.3 Фотодокументирование	42
2.4 Методы комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта	42
2.4.1 Традиционный комплекс этиопатогенетического лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта	42
2.4.2 Преодолаемый способ лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта	43
2.5 Статистические методы исследования	49
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА	51
3.1 Частота выявляемости больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта по данным анализа историй болезни ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г. Уфа) и БУЗОО Клинический кожно-венерологический диспансер (г. Омск) за период с 2016 г по 2021г.	51
3.2 Оценка стоматологического статуса у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в зависимости от гендерной принадлежности и возраста и	52

факторов риска	
3.3 Оценка клинического состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов с красным плоским лишаем в зависимости от гендерной принадлежности и возраста, факторов риска	54
3.4 Оценка количественного и качественного состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта	66
3.5 Оценка показателя интенсивности уровня ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале, качества жизни по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта	72
3.6 Дифференцированный подход в оценке рисков развития и утяжеления патологического процесса на слизистой оболочке рта у пациентов с эрозивно-язвенной формой (L43.82) красного плоского лишая слизистой оболочки рта	76
3.7 Гистологические, иммуногистологическое и электронномикроскопическое исследование слизистой оболочки щеки в области расположения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая	83
3.8. Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки полости рта при эрозивно-язвенной и типичной формах красного плоского лишая (КПЛ).	89
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА	93
4.1 Клиническая оценка эффективности предложенного метода лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта	93
4.1.1 Оценка динамики клинических показателей в основных клинических группах с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода лечения	93
4.1.2 Динамика изменения уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале ВАШ и параметров качества жизни по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода лечения	100
4.1.3 Динамика изменения состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода проводимого лечения	107
4.1.4 Динамика изменения клинических и лабораторных показателей в зависимости от метода лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта	113
4.1.5 Морфологические изменения слизистой оболочки в этапе проводимого лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта	140
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	143
ВЫВОДЫ	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	162
Приложения	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Красный плоский лишай (КЛП) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое может поражать кожу и слизистую оболочку полости рта. В связи с анатомическими, физиологическими и функциональными особенностями полости рта, проявления на слизистой оболочке рта дерматоза требуют специальных оценок с точки зрения диагностики и лечения (Анисимова И.В. и др., 2019; Акмалова Г.М., 2016; Аксамит Л.А., 2016; Усманова И.Н., 2016; Рутковская А.С., 2017, Городилова Е.С. и др., 2016; Гилева О.С. и др., 2017; Рабинович О.С. и др., 2017, 2018, 2019; Тлиш М.М.и др., 2021, Слесаренко Н.А.и др., 2017; Титаренко М.А. и др., 2018).

Согласно современным тенденциям в медицине выбор методов диагностики и способов терапии должен основываться на принципах малоинвазивности, носить органосохраняющий характер и быть реализованным с эффективным результатом (Городилова Е.А. и др., 2016; Максимовская Л.Н., 2016; Бекжанова О.Е. и др., 2017; Гилева О.С. и др., 2019; Орехова Л.Ю. и др., 2019, Гнатовская Н.А., 2019; Бондаренко О.В. и др., 2017; Рабинович О.Ф., 2018, 2019; Гилева О.С.и др., 2019; Орехова Л.Ю.и др., 2019; Халявина И.Н. и др., 2019; Гнатовская Н.А., 2019; Yamamoto N. et al., 2017).

Состояние дисбиоза полости рта является причиной развития различной патологии слизистой оболочки рта, в том числе и красного плоского лишая слизистой оболочки рта (Козлов Ю.П. и др., 2016; Вильданов М.М., 2017; Орехова Л.Ю. и др., 2018, 2019).

Одним из современных методов лечения хронических воспалительно-деструктивных состояний слизистой оболочки рта, по данным литературы являются методы физиотерапевтического воздействия (Вильданов М.М., 2017; Куклина Е.А., 2019; Степанов М.А., 2020).

Коррекция выявленных нарушений и поиск способов повышения эффективности диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая является актуальной проблемой, имеющей научное и практическое значение.

Ввиду вышесказанного, это обуславливает необходимость проведения дальнейшего исследования по оптимизации диагностики и разработки комплекса местного лечения пациентов с красным плоским лишаем в зависимости от состояния дисбиоза полости рта и учета выявленных факторов риска и является основой для разработки алгоритма диагностики и лечения.

Цель исследования: совершенствование диагностики и лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

Задачи исследования:

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

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

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

4. Провести сравнительное изучение взаимосвязи уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и параметров

качества жизни у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

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

Научная новизна

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлена взаимосвязь клинико-лабораторных показателей - изменений в составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, позволяет

оптимизировать диагностику эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

На основании полученных клинико-лабораторных данных разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и местного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта, способствующие нормализации состава микробиоты и буккального эпителия, снижению уровня интенсивности ноцицептивной и симптомов невропатической боли, снижению хронического воспаления в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки

щеки и ускорению эпителизации эрозивно-язвенных элементов, снижению рецидивов и улучшению параметров качества жизни данной категории лиц.

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

Методология и методы исследования

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей: изменений в составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов,

свободно-радикального окисления ротовой жидкости позволяет оптимизировать диагностику эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

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

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

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

Апробация работы

Результаты проведенного исследования обсуждались на: Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» и 20-й международной специализированной выставке «Дентал-Экспо Стоматология Урала» (Уфа, 2019, 2020, 2021, 2022), научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Калининград, 2020), 4

Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста» (Казань 2021, 2022), научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Минск, 2020), научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к болевым синдромам челюстно-лицевой области» (Уфа, 2022).

Личный вклад автора в выполнении исследования

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений ($n=86$), наличием группы сравнения ($n=25$). Диссертантом проведен подробный анализ современной российской и зарубежной литературы. Автор непосредственно проводил диагностику и лечение пациентов в течение всего времени динамического наблюдения, обрабатывал результаты исследования с применением современных статистических методов, самостоятельно готовил публикации и доклады по теме диссертации.

Внедрение результатов работы

Практические рекомендации и материалы внедрены в работу государственных учреждений г. Уфы, в том числе ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 1» (глав. врач, Казакова Е.А.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 4» (глав. врач, к.м.н. Алетдинова С.М.), стоматологической клиники Элита г. Омск.

Теоретические положения и результаты работы находят применение в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) и кафедре терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Омский государственный медицинский университет» ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Публикации

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

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 185 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, главы с описанием объекта и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Список литературы содержит 180 источников, из них 101 отечественных авторов, 69 иностранных. Результаты исследования отражены в 57 рисунках и 30 таблицах.

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

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

1.1. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая

Огромное внимание исследователей занимает проблема повышения эффективности диагностики и лечения красного плоского лишая (КПЛ), существенно снижающего качество жизни пациентов [7,12,16,22,24,27,31,41,43,45,54,55,61,80,85,90,93,160].

Красный плоский лишай (КПЛ) – это хроническое рецидивирующее иммуновоспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы [52,92]. Поражение слизистой оболочки полости рта (СОР) при кожной форме КПЛ наблюдается от 53,6 до 90% случаев, изолированное поражение только СОР отмечается в 35 – 56% случаев, т.е. у каждого третьего пациента [160].

Среди патологии слизистой оболочки полости рта КПЛ встречается в среднем у 36% случаев [10,14,23,42,61,93,87,88].

Наиболее часто КПЛ встречается у людей в возрасте 30 – 60 лет, преимущественно – среди женщин старше 40 лет, реже – у детей [31,154].

Этиопатогенез заболевания до сих пор окончательно не определен [44,101]. КПЛ - это мультифакторное заболевание, значимая роль в развитии и клинических проявлениях отводится состоянию нервной, иммунной, эндокринной систем организма, наличию хронических заболеваний, генетической предрасположенности, стрессовым, токсико-аллергическим воздействиям, изменению микробиома полости рта [2,3,4,5,6,31,33,44,45,58,70,75,87,92,94,95,101,121,160].

В патогенезе КПЛ участвуют CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, кератиноциты, мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, лаброциты, дендритные клетки [56,119,142].

При этом задействованы как антигенспецифические, так и неспецифические механизмы [44,137,170]. Презентация антигена кератиноцитами и клетками Лангерганса CD4⁺-хелперным и CD8⁺-цитотоксическим Т-лимфоцитам приводит к их активации. Активированные Т-хелперы продуцируют IL-2 и интерферон (IFN)- γ и приводят к пролиферации и активации CD8⁺цитотоксических Т-лимфоцитов, которые вызывают апоптоз базальных кератиноцитов и дегенерацию базальных эпителиальных клеток в зонах поражения при КПЛ СОР [87,88,137]. Это сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN), чему способствует и повышение уровня GM-CSF. Повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у больных КПЛ СОР коррелирует с повышением IL-6 в слюне. Результатом является прогрессирование КПЛ СОР, особенно эрозивно-язвенной формы [87,88].

Центральное место в иммунопатогенезе КПЛ отводят Т-лимфоцитам. Показано, что регуляторные Т-лимфоциты (Treg) определяют силу и длительность иммунного ответа, модулируя активность Т-эффекторных клеток (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, НК-клеток), и играют важную роль в воспалении СОР. В слизистой оболочке больных выявлено повышенное содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов с увеличением в слюне уровня IFN- γ и IL-33, что сочетается с активацией апоптоза. Значимое место отводится Th1, Th9, Th17, Th22 и CD8⁺ Т-лимфоцитам. В сыворотке крови и зонах поражения у пациентов с кожной и оральной формами КПЛ обнаружено повышение IL-17, который продуцируется Th17-лимфоцитами, нейтрофилами, НК-клетками, макрофагами, тучными клетками. IL-17 активирует провоспалительный каскад, Т-лимфоциты, влияет на кератиноциты, эпителиоциты и фибробласты [31,139].

Значимая роль в патогенезе КПЛ СОР отводится TNF- α и химазам [137]. TNF-альфа участвует в миграции Т-клеток из капилляров в окружающий внеклеточный матрикс, а химазы активируют ММП-9, которая впоследствии

разрушает базальную мембрану и приводит к миграции CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов в очаги поражения СОР [137].

Эффекты ряда провоспалительных цитокинов (IL-21, IL-6, INF- α , INF- β) опосредуются с участием JAK1/3 (янус-киназа), блокада же JAK1/3 улучшает состояние больных КПЛ с поражением волос, слизистой полости рта, гениталий [179].

В патогенезе КПЛ СОР вероятно задействованы Toll-подобные рецепторы (TLR), выявлено значительное увеличение экспрессии белка TLR4 и NF- κ B p65, а также уровня IL-6 и TNF- α в тканях пациентов [104,170]. Выявлена взаимосвязь между нарушениями в гуморальном звене и различными формами КПЛ СОР. Эти данные свидетельствуют об участии в патогенезе не только клеточного и гуморального иммунитета, но и аутоиммунных механизмов [57,104]. Таким образом, КПЛ СОР - это хроническое иммуновоспалительное заболевание [137,170,179].

Важное значение в развитии КПЛ имеет генетическая предрасположенность к заболеванию, что подтверждается выявлением семейных случаев КПЛ с аутосомно-доминантным типом наследования. При этом КПЛ начинается в раннем возрасте, характеризуется тяжелым течением, имеет распространённый характер и нетипичные проявления [6, 143].

Выявлена взаимосвязь между КПЛ и антигенами семейства HLA (главного комплекса гистосовместимости). При эрозивно-язвенном форме отмечена связь с HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR9, HLA-B27 и HLA-Bw57, при смешанных формах – с HLA-B51 [10,58,87,88,94].

Нередко взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды способствует манифестации КПЛ [6].

Выявлена корреляционная связь между КПЛ и вирусом простого герпеса (ВПЧ), что может свидетельствовать о его важной роли в течении и прогрессировании дерматоза [33].

В развитии КПЛ важная роль отводится стрессовым воздействиям, способствующим манифестации, прогрессированию заболевания, его хронизации

и рецидивирующему течению [15,31,75]. Повышение уровня кортизола сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, повышением в клетках уровня белков теплового шока, активацией Т-лимфоцитов, которым отводится центральная роль в иммунопатогенезе КПЛ. Выявлена корреляция между уровнем кортизола и выраженностью депрессии и истерии у больных КПЛ СОР, что может быть связано с длительным эмоциональным стрессом, тревожностью, депрессивным состоянием инициируют проявление новых очагов поражения при КПЛ СОР, коррелируют с их выраженностью [105,107,164].

Выявлена прямая корреляционная связь между улучшением психического состояния пациентов и уменьшением зоны поражения, восстановлением слизистой ротовой полости, что обосновывает применение у больных КПЛ СОР лечебных препаратов, нормализующих психоэмоциональное состояние [160].

Согласно токсико-аллергической теории возникновения КПЛ СОР, триггерными факторами могут быть лекарственные препараты (ЛП), бытовые, промышленные аллергены. Это бета-блокаторы, тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, препараты моноклональных антител [161].

Учитывая, что лихеноидная реакция и КПЛ СОР неразличимы клинически и гистологически установить диагноз возможно после отмены лечебных препаратов (ЛП). Однако, при длительном приеме ЛП лихеноидные поражения могут появиться не сразу, а спустя длительное время [109,123, 124,125].

КПЛ СОР сопровождается увеличением числа и дегрануляцией тучных клеток изменением микробиоты, развитием иммуновоспалительных реакций СОР, что может помочь диагностике [167].

Триггерными факторами лихеноидной реакции КПЛ СОР могут служить и стоматологические материалы: амальгама, композиционные смолы, никель и золото, которые вызывают реакцию контактной гиперчувствительности [57,159]. Описано развитие КПЛ СОР при установке зубного импланта, содержащего золото. При удалении материала лихеноидные реакции исчезают, если же очаги поражения сохраняются - подтверждается диагноз КПЛ СОР. На развитие КПЛ

СОР могут влиять острые края зубов, плохо подогнанные съемные пластинчатые протезы, протезы из разнородных металлов, нависающие пломбы и др. [38,134].

Хронические заболевания нередко оказывают значимое влияние на течение КПЛ СОР, эффективность проводимой терапии [31,59]. Дифференциальная диагностика поражения СОР при КПЛ основывается на клинических проявлениях с гистопатологическим исследованием зон поражения [125]. Установлено, что у больных КПЛ СОР аутоиммунные заболевания встречаются чаще, чем в общей популяции, что подтверждается выявлением аутоантител у этих больных [57,104].

КПЛ СОР является фактором повышенного риска развития злокачественных новообразований, прежде всего - плоскоклеточного рака полости рта (OSCC) [81,153]. Частота злокачественной трансформации при КПЛ СОР колеблется от 1 – 2% [120] до 3,2 – 12,5% [86], коэффициент злокачественной трансформации составляет 1,37 [166].

Факторами риска являются: эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы, поражение языка, женский пол и пожилой возраст [86,145,146]. Существенное повышение уровней miR-21 и miR-31 и снижение уровня miR-125a у больных диспластической формой КПЛ СОР, а также повышение уровня SCCAII (биомаркер, отражающий интенсивность воспаления, индуцированного Th17, а также - онкомаркер для SCC), особенно у больных эрозивно-язвенной формой, свидетельствуют о высоком риске злокачественной трансформации [97,153].

КПЛ СОПР характеризуется хроническим, рецидивирующим течением, с периодами ремиссии и обострения. Зоны поражения, как правило, имеют определенную локализацию, однако возможны увеличение / миграция очагов поражения [10,31,38].

Характерными элементами КПЛ являются плоские папулы красноватого, фиолетового и блестящего цвета. На поверхности папулы могут определяться белые кружевные линии - сетка Уикхема. В период обострения наблюдается увеличение количества и распространенности очагов поражения, сопровождающееся выраженным болевым синдромом [38,156,160].

Спонтанная ремиссия КПЛ СОР встречается редко, и со временем поражения усугубляются, состояние пациентов ухудшается [65].

КПЛ СОР существенно снижает качество жизни пациентов, что связано с болевыми ощущениями при приеме пищи, нарушением повседневной активности. При КПЛ СОР патологические очаги чаще локализуются на слизистой оболочке языка (латеральная и дорсальная поверхности), внутренней поверхности щек в ретромолярной области, десен, слизистой альвеолярных отростков, в области дна ротовой полости, реже – на слизистой неба и красной кайме губ [31,90]. Выделяют три наиболее часто встречающиеся локализации поражения при КПЛ СОР: слизистая оболочка щек, языка и десны. Поражения СОР могут быть двухсторонними и симметричными. Различают следующие формы КПЛ СОР: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную [31,32,47,61,67,68,90,114].

При типичной форме КПЛ СОР определяются мелкие папулы, которые могут сливаться, бляшки, несколько возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой. СОР, как правило, не изменена, а папулы голубовато-белого цвета могут объединяться, образуя сетчатые полосы, «кружевидные» линейные высыпания, визуалью напоминая «лист папоротника» (сетка или стрии Уикхема), обычно на слизистой оболочке щек. Субъективных ощущений обычно не наблюдается, и пациенты жалоб не предъявляют [31,123125].

При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР выявляются множественные эритематозные изъязвления и эрозии, реже – язвы, занимающие значительную площадь. Язвы могут быть покрыты фибринозным налетом, при удалении которого возникают кровотечения [17,123].

Нередко вокруг эрозий и язв определяются типичные папулы, слизистая при этом отечна и гиперемирована. Течение имеет тяжелый, рецидивирующий характер. Пациенты отмечают болезненность разной степени выраженности при приеме любой пищи, разговоре, ощущения жжения в ротовой полости, невозможность ношения протезов. При длительном течении и резистентности к

терапии, возможна малигнизация, в связи, с чем пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением [31,138,148].

Описан синдром Гриншпана - Потекаева – это сочетание у пациента сахарного диабета, гипертонической болезни и эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР [50]. При буллезной форме КПЛ СОР на фоне типичных папул наблюдается появление пузырей, беловато-перламутрового цвета (до 2см в диаметре), нередко - с геморрагическим содержимым [67,114]. Пузыри могут сохраняться в течение 2-х суток, после чего вскрываются с образованием эрозий, которые впоследствии эпителизируются [31]. Буллезная форма встречается у 3% пациентов, страдающих КПЛ СОР [67,114].

При атипичной форме КПЛ СОР патологические очаги располагаются, как правило, на слизистой оболочке губ и десен. При этом определяются симметричные гиперемированные участки, возвышающиеся над интактной слизистой оболочкой губ и десен. На участках эпителия нередко определяется белесоватый налет, трудно отделяющийся при диагностике [123,125].

При наличии нескольких зон поражения необходимы тщательный сбор анамнеза, осмотр пациента, консультации соответствующих специалистов, междисциплинарный подход к лечению. Диагностика КПЛ СОР в типичных случаях затруднений не вызывает. Диагноз ставится на основании клинических и гистологических исследований [108,114,123,125,158,160]. Для исключения злокачественного новообразования рекомендуется биопсия зоны поражения [108,123].

Таким образом, КПЛ СОР - это полиэтиологическое хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное заболевание, снижающее качество жизни пациентов и опасное злокачественной трансформацией. Ряд вопросов этиопатогенеза требует дальнейшего изучения.

1.2 Состояние микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Диагностика и лечение КПЛ СОР представляет определенные сложности, что обусловлено наличием ее взаимосвязи с иммунной, нервной, эндокринной системами, заболеваниями внутренних органов и др., а также схожестью проявлений патологии при ряде заболеваний и синдромов [31,72,123,137,170].

КПЛ СОР характеризуется длительным течением, развитием болевого синдрома и снижением качества жизни пациентов [31]. Несмотря на значительные успехи в лечении КПЛ СОР, ряд форм, особенно эрозивно-язвенная, отличаются рецидивирующим течением, рефрактерностью к проводимой терапии [158] и склонностью к малигнизации [138,148,154].

Это обуславливает необходимость поиска новых путей и методов лечения, что требует углубленного изучения этиопатогенеза заболевания, а также факторов, влияющих на течение, прогноз заболевания и результативность терапии [44,62,112,116].

В последние годы выявлена значимая роль микробиома человека в физиологических процессах [59,144]. В связи с этим особую важность при КПЛ СОР имеет состояние микробиома полости рта, который включает микробиоту полости рта, продукты жизнедеятельности микробов и хозяина, а также условия окружающей среды [144,151,172].

Использование современных методов исследования, - секвенирование ДНК, секвенирование гена 16S рРНК (NGS), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), таксономический и функциональный анализ, транскриптомный, протеомный, иммуноблоттинговый и др. анализы, - позволило всесторонне исследовать микробиом полости рта [118,122,144].

Микробиота полости рта является второй по величине и разнообразию микробиотой после кишечника, в ней содержится более 700 видов бактерий и 100 видов грибов, а также вирусы и простейшие. Самая высокая микробная плотность наблюдается в слюне, зубном налете и СОР [30,83,122,168,172,173,176].

Микробиота полости рта участвует в поддержании здоровья и гомеостаза полости рта и всего организма [151], влияет на состояние СОР, иммунные и метаболические процессы в тканях ротовой полости [155,172]. С другой стороны, микрофлора полости рта влияет на состояние иммунной, эндокринной, нервной и др. систем, чутко реагируя на изменения соматического состояния, уровень стресса и др. [30,83,172].

Знание изменений микробиома ротовой полости, связанные с заболеваниями, позволяет разрабатывать лечебные препараты (ЛП) для таргетной терапии и осуществлять индивидуальный подход к лечению пациентов [122,158,172].

В состав микробиоты ротовой полости входят преимущественно аэробы и факультативные анаэробы (*S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, сапрофитные нейссерии, лактобактерии, стафилококки, дифтероиды, гемофилы, пневмококки, сапрофитные микобактерии, дрожжеподобные грибы, микоплазмы), облигатные анаэробы (вейллонеллы, анаэробные стрептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии, актиномицеты и анаэробные дифтероиды и др.), простейшие (*Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas elongate*) [122,163], грамотрицательные палочки (*Klebsiella*, *Escherichia*, *Aerobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Alkaligenes*) [118]. Бактерии Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria и Actinobacteria составляют до 99% микробиоты ротовой полости [118,175].

Состав микробиоты ротовой полости меняется в зависимости от анатомической локализации (слизистая оболочка языка, щек, твердого и мягкого неба, зубы, десневая поверхность) и имеет существенные отличия от слюны [118,122,147]. Так, в слюне определяется большее бактериальное разнообразие и роды *Neisseria* и *Prevotella* составляют примерно 50% бактерий, а в СОР 2/3 бактерий составляет род *Streptococcus* [122]. В ряде исследований обнаружено изменение состава микробиома ротовой полости, грибково-бактериального соотношения при воспалительных заболеваниях ротовой полости, в т.ч. при КПЛ СОР [152,170,172]. Установлено, что дисбактериоз микробиоты ротовой полости играет важную роль в патогенезе КПЛ, влияет на течение и прогноз заболевания,

результативность терапии [127,149,150,170]. При КПЛ СОР показано преобладание видов *Porphyromonas*, *Solobacterium* [163], *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Carnocytophaga* [152], *Granulicatella elegans*, *Gemella haemolysans* и *G. Parahaemolysans* [149] и снижение численности *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Cellulosimicrobium* и *Campylobacter*, а также изменение видового состава рода *Streptococcus* [163]. В очагах поражения СОР выявлено несколько пептидаз, принадлежащих *Gemella haemolysans*, и других белков с воспалительным и вирулентным потенциалом [149].

Более выраженный дисбактериоз микробиоты полости рта наблюдается при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР в виде увеличения доли бактерий и снижением числа грибов, уменьшение соотношения грибы/бактерии *Firmicutes* и увеличение соотношения грибы/бактерии *Bacteroidetes* [115,127,150,169].

При ретикулярной форме КПЛ СОР констатировано высокое содержание грибов рода *Candida* и *Aspergillus*, а при эрозивно-язвенной форме - *Alternaria* и *Sclerotiniaceae unidentified*. Обнаружена высокодостоверная корреляция между содержанием грибов (*Bovista*, *Erysiphe*, *Psathyrella* и др.), клиническими проявлениями КПЛ СОР и уровнем ИЛ-17. Т.е. грибковый дисбактериоз при КПЛ СОР способен изменить бактериом слюны и может отражать изменения иммунной системы [169].

В образцах буккальных соскобов у больных КПЛ СОР выявлена достоверно более высокая численность *Fusobacterium*, *Leptotrichia* и *Lautropia*, *Fusobacterium* и *Granulicatella* [126]. Анализ бактериальной флоры поддесневой области обнаружил у пациентов с эрозивным поражением слизистой оболочки уменьшение бактериального спектра с увеличением доли *Pseudomonas* и *Granulicatella* [117].

Микробиота слизистой оболочки щек у больных КПЛ СОР, особенно эрозивно-язвенной формой, имеет более разнообразный состав, чем у здоровых [112,116,126,150].

Изучение же микробного состава ткани ротовой полости, пораженной КПЛ (биопсийный материал), обнаружило его меньшее разнообразие по сравнению со

слизистой оболочкой щек, с преобладанием *E.coli*, способных проникать в эпителиоциты ротовой полости и индуцировать апоптоз [112,116].

Показано, что у больных КПЛ СОР микробиота слизистой оболочки существенно отличается от микробиоты слюны. Если в тканях больных КПЛ СОР значительно преобладали *Escherichia-Shigella* и *Megasphaera*, то в слюне - *Carnocytophaga* и *Gemella*, а вот содержание *Carnobacteriaceae* и *Flavobacteriaceae*, было высоким как в тканях, так и в слюне больных [150]. При изучении микробиоты слюны у пациентов ЭЯФ КПЛ СОР показано увеличение относительной численности *Lautropia mirabilis* и *Gemella haemolysans* [127]. Известно, что и *Lautropia mirabilis* и *Gemella haemolysans* [26] могут быть причиной системных инфекционных заболеваний человека. В слюне больных с ЭЯФ КПЛ СОР нередко выявляется *H. Pylori* в сочетании с изменением микробиома и повышением уровня провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о важной роли *H. pylori* в патогенезе эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР [112,116].

Наибольшая разница в микробном разнообразии между здоровыми и больными с наличием КПЛ выявляется в слизистой оболочке, чем в слюне. Бактерии, внедряющиеся в слизистую оболочку, более тесно связаны с КПЛ, чем бактерии в слюне или на слизистой оболочке щеки, что определяет важность исследования биопсийного материала у больных КПЛ СОР [112,150].

Изучение функциональных аспектов микробиоты у больных КПЛ СОР выявило, возможное нарушение энергетического обмена, связанное с АТФ-синтазами, транспорта и метаболизма гликанов, аминокислот и витаминов [152]. На сегодняшний день исследования функционального состояния микробиоты полости рта у больных КПЛ СОР крайне малочисленны и необходимо дальнейшее изучение микробной транскрипции, трансляции и метаболизма для получения функционального ландшафта микробиоты полости рта у пациентов КПЛ СОР [172].

Важное значение имеет изменение микробиоты ротовой полости в процессе лечения КПЛ СОР. Наблюдения за пациентами в течение года показали, что

использование топических ГКС не вызывает значимых изменений в микробиоте полости рта [141], что подтверждается результатами количественной ПЦР [171]. Использование антимикотиков вызывает изменение численности некоторых родов бактерий, которое устраняется в течение 1 года после окончания лечения [141].

Применение пробиотиков, ФДТ, не изменяет состав микробиоты полости рта у больных КПЛ СОР [102,140]. Однако, изменения во всей микробиоте полости рта не могут быть оценены путем изучения отдельных видов бактерий, что является определенным недостатком указанных исследований. В целом, несмотря на то, что до сих пор было проведено лишь несколько лонгитюдных исследований КПЛ СОР и микробного состава полости рта, данные свидетельствуют о том, традиционное или альтернативное лечение, вероятно, может оказать большее влияние на функциональные аспекты микробиоты и их изменения в процессе лечения, чем на ее состав.

Не меньшее значение, чем изменения микробиоты, могут иметь изменения факторов хозяина во время лечения КПЛ СОР. Образующиеся в организме больного КПЛ СОР молекулы (цитокины, метаболиты и другие продукты экспрессии генов) можно считать компонентами микробиома [151]. Они могут влиять на гистологию слизистой оболочки и изменять тканевой тропизм микробиоты, вызывая изменения микробного состава в определенных зонах ротовой полости. Положительная корреляция обнаружена между численностью представителей рода *Porphyromonas* и уровнем IL-23 [163,169].

Изменения метаболитного, транскриптомного и протеомного профилей у пациентов с КПЛ могут отражать изменение метаболической и функциональной активности и взаимодействия между микробиотой и тканями полости рта [172]. Это позволяет предположить, что в развитии КПЛ СОР важную роль играет взаимодействие между слизистой оболочкой и микробиотой, а также взаимосвязь между изменением экспрессии генов при КПЛ СОР и микробиотой.

Некоторые бактерии полости рта повреждают эпителиальный барьер слизистой оболочки, внедряются в эпителиальные клетки или Т-лимфоциты и

индуцируют продукцию Т-клеточных хемокинов CXCL10 и CCL5, что подтверждает участие микробиоты в развитии КПЛ СОР [174].

Часто встречающаяся ксеростомия у больных КПЛ СОР вероятно обусловлена снижением экспрессии белков, связанных с вязкостью слюны [162]. Снижение же слюноотделения, влажности слизистой оболочки при КПЛ влечет изменение микробиоты полости рта [128].

Таким образом, микробиом полости рта играет важную роль в развитии КПЛ СОР, влияя на клинические проявления, рецидивирование и эффективность терапии. Изучение функциональных характеристик микробиома полости рта больных КПЛ СОР, взаимодействия между микробиотой полости рта и хозяином, а также изменений в микробиоме в процессе лечения позволит глубже понять этиологию и патогенез заболевания, а также персонализировать терапию и оценивать ее эффективность.

1.3 Современные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Лечение больных КПЛ СОР должно быть своевременным, комплексным, при необходимости – с привлечением других специалистов, и обязательно – индивидуализированным [87,88,88,158]. Для этого необходимо раннее обращение к врачу и своевременная диагностика заболевания [11,17,31,54,55,62,63,90,123].

Терапия КПЛ СОР включает санацию полости рта, устранение травмирующих факторов, использование противовоспалительных, ранозаживляющих средств, препаратов, усиливающих процессы регенерации, при необходимости – иммунодепрессивные, антимикробные средства и др. [21, 51,79,87,88,96,100,132,138].

Согласно клиническим рекомендациям, а также результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в лечении КПЛ СОР применяются глюкокортикостероиды (дексаметазон, клобетазол, флуоцинонид, триамцинолон), ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус,

циклоспорин), ретиноиды, внутриочаговое введение триамцинолона, геля алоэ вера, фотодинамическая и лазеротерапия [87,88,91,138,158].

В случае выявления рефрактерных к терапии форм КПЛ СОР могут быть использованы новые группы лечебных препаратов (ЛП), включая антиинтерлейкиновые препараты, ингибиторы янус-киназ и др. [87,88,139,179].

Наиболее эффективными, препаратами первой линии для лечения пациентов, страдающих КПЛ СОР, являются топические глюкокортикостероидные (ГКС) ЛП (бетаметазон, триамцинолон, флуоцинолона ацетонид, флутиказон, дексаметазон, преднизолон, клобетазол) [108,138]. Показана эффективность нового мукоадгезивного пластыря с клобетазолом у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР [129].

Также при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР эффективно внутриочаговое введение ГКС (триамцинолона ацетонид, гидрокортизон, дексаметазон и метилпреднизолон), но эта процедура крайне болезненна для пациента и за один сеанс можно лечить только несколько эрозий [108,129]. При низкой эффективности проводимой терапии, тяжелом течении КПЛ СОР, к терапии добавляют ГКС системного действия (преднизолон 0,5 мг/кг в течение 4 – 6 недель) [138,158].

При длительном системном применении глюкокортикоидных препаратов возможны серьезные осложнения: повышение массы тела, нарушение менструального цикла, остеопения, патологические переломы, изъязвление слизистой ЖКТ и др. [158]. Нередко используют сочетанное введение преднизолона (25 мг/день) с левамизолом (150 мг/день) три дня подряд в течение 4 – 6 недель, что позволяет уменьшить общую дозу преднизолона. В качестве стероидсберегающей терапии применяют микофенолата мофетил, сиролимус [135].

Использование 2% мукоадгезивной формы ММФ при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР приводит к уменьшению размеров поражения, болевого синдрома, чувства жжения у пациентов [135,180].

Достаточно высокая клиническая эффективность наблюдается при местном использовании ингибиторов кальциневрина – такролимуса [138,177] и циклоспорина А [135,138] в лечении резистентных к терапии форм КПЛ СОР, особенно эрозивно-язвенной. Такролимус и пимекролимус – препараты с иммуносупрессивным, противовоспалительным действием, подавляющие активацию Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-3, INF- γ и др.), играющих важную роль в иммунопатогенезе КПЛ СОР [138,158].

В ряде исследований выявлена большая эффективность местного применения раствора дексаметазона (2 мг/5 мл) по сравнению с циклоспорином [135,165].

В лечении КПЛ СОР достаточно широко применяются ретиноиды, обладающие способностью уменьшать воспаление и ороговение клеток эпителия [158]. Местно используют витамин А (0,1%), мазь третиноина (0,05%), гель изотретиноина (0,1%), системно - третиноин, тазаротен и изотретиноин. Показана эффективность и хорошая переносимость ацитретиноина, алитретиноина в лечении КПЛ [165].

При лечении резистентных форм КПЛ СОР в терапию могут быть включены апремиласт [106,111]. Известно, что метотрексат, ингибирующий синтез ДНК, репарацию и клеточную репликацию, применяется при некоторых воспалительных дерматозах, включая псориаз и буллезный пемфигоид. В проспективном открытом исследовании показана эффективность метотрексата у 83,3% пациентов с резистентной к терапии эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР [178]. Выявлена большая эффективность сочетанного применения метотрексата (перорально) с триамцинолоном (паста) по сравнению с их индивидуальным использованием у пациентов с тяжелым течением КПЛ СОР [103].

При необходимости в лечение пациентов могут быть добавлены противомаларийные, противогрибковые, седативные, антигистаминные и др. средства. Так, гидроксихлорохин, противомаларийный лечебных препаратов (ЛП) с иммуномодулирующими свойствами, в ряде исследований показал эффективность в терапии КПЛ СОР [136]. Монотерапия гидроксихлорохином

(400 мг/день) у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР признана эффективной и безопасной [136].

Учитывая важную роль стрессогенного фактора в развитии КПЛ СОР в терапию могут быть включены лечебные препараты, обладающие анксиолитическим, седативным, снотворным и др. эффектами. Эрозивно-язвенная форма, характеризуются рефрактерностью к терапии. В этих случаях могут быть применены новые терапевтические стратегии, включая ингибиторы янус-киназ (JAKI) и антиинтерлейкиновые препараты (IL) [158].

Ингибиторы янус-киназ (JAKI) – это новый класс ЛП, занимающий особое место в лечении КПЛ СОР [179]. Применение же JAKI в лечении больных КПЛ СОР ограничивается пока описанием нескольких наблюдений: барицитиниба - у одного пациента, и упадацитиниба - у двух [179].

Новым, перспективным направлением в лечении КПЛ СОР, особенно резистентных форм, является использование ЛП -гуселкумаб, секукинумаб, устекинумаб и тилдракизумаб [139]. Учитывая важную роль TNF- α в иммунопатогенезе КПЛ, рядом авторов рассматривается перспективность применения этанерцепта, устраняющих эффекты TNF- α , в лечении КПЛ СОР [157].

Учитывая, что подавляющее большинство ЛП, применяющихся в лечении КПЛ СОР, могут привести к развитию существенных осложнений, в последнее время растет использование физиотерапевтических методов лечения. Их использование приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания, повышению качества жизни, оказывает местное и системное противовоспалительное действие, эпителизации очагов поражения, но и восстановление структуры СОР, что предупреждает развитие тяжелых форм болезни и снижает риск малигнизации [1,8,13,15,20,35,36,40,53,71,72,82, 87,88,99,120].

Другим немедикаментозным и неинвазивным вариантом лечения КПЛ СОР является лазеротерапия. В стоматологии довольно широко используется озонотерапия. Положительное влияние эрозии и изъязвления при КПЛ СОР

можно объяснить его биологической активностью в отношении таких клеток, как фибробласты и эпителиоциты, которые играют ключевую роль в процессе заживления ран, улучшением процессов микроциркуляции и др. Показана эффективность CO₂-лазера в лечении пациентов с гиперкератотической формой КПЛ СОР [120]. Выявлено, что использование лазера низкой интенсивности в лечении КПЛ СОР так же эффективно, как и CO₂-лазера, но обеспечивает более быстрый эффект. Отмечено ускорение эпителизации эрозивно-язвенного поражения СОР при включении в терапию озонотерапии и фотофореза [1,8, 13,20,35,36,40,53,71,72].

Безусловно, в лечении больных КПЛ СОР используют ранозаживляющие средства (алоэ древовидного листа, препараты на основе коллагена [86]. В ряде исследований показана эффективность иммуномодуляторов при лечении КПЛ СОР: галавита [99]. Согласно метаанализу J. Вао и соавторов [110], включавшего 17 исследований (704 пациента), использование антиоксидантов в лечении больных КПЛ СОР ускоряет устранение болевого синдрома и клинических признаков заболевания. Включение в схемы терапии транскраниальной электростимуляции, гирудотерапии, криотерапии позволяет сократить сроки лечения и получить длительный безрецидивный период [87,88,99].

Предупреждение рецидивов заболевания - одна из важнейших проблем в лечении КПЛ СОР. Это требует своевременной санации очагов инфекции, терапии коморбидных заболеваний, отказа от приема ряда этиологически значимых ЛП, предупреждение стрессовых ситуаций, санаторно-курортное лечение и др. [21,132,158].

Диспансерное наблюдение особенно необходимо пациентам с гиперкератотической и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР ввиду высокого риска малигнизации [31,148,166]. Известно, что КПЛ СОР следует рассматривать как предраковое состояние с частотой малигнизации от 1 – 2% до 7% у взрослых [86,120]. Ряд авторов относят КПЛ СОР к группе оральных иммуноопосредованных расстройств, способных к злокачественной трансформации [111].

Таким образом, КПЛ СОР – это полиэтиологическое иммуновоспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта с риском злокачественной трансформации. К настоящему времени описаны различные подтипы заболевания. Несмотря на значительные достижения в лечении КПЛ СОР, ряд форм, особенно эрозивно-язвенная, могут быть рефрактерными к проводимой терапии, существенно снижая качество жизни пациентов. Современные достижения в раскрытии иммунопатогенетических механизмов развития КПЛ СОР позволяют наметить новые стратегии таргетной терапии заболевания.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диссертационная работа была выполнена на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и Клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, стоматологической поликлиники Элита (г. Омск), совместно с кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н. профессор Хисматуллина З.Р.).

Комплексное клиническо-лабораторное обследование пациентов проведено на основании общеизвестного алгоритма диагностического процесса. Для оценки распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний мы использовали комбинированную карту, рекомендуемую ВОЗ: анкетные данные, данные о состоянии слизистой оболочки рта, пародонта, оценка гигиенического состояния полости рта, нуждаемости в лечении кариеса, его осложнений и воспалительных заболеваний тканей пародонта (индексы ОНI-S (индекс Грин-Вермильона, 1964), РМА (Парма С., 1960)). Оценивали состояние твердых тканей зубов, рассчитывали индекс КПУ, характеризовали степень разрушенности коронок зубов и нуждаемость в проведении ортопедической коррекции. При осмотре собственно полости рта определяли клиническое состояние слизистой оболочки, цвет, степень увлажненности, локализацию элементов поражения (папул, эрозий, язв).

Для объективизации локализации патологического процесса на слизистой оболочке рта у пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формой КПЛ нами использовалась модифицированная схема-топограмма разработанная профессором О.С. Гилевой и соавторами (2008) с цветовым и цифровым кодированием 61-ой топографической зоны, включая и пародонтальные сегменты (Рисунок 1).

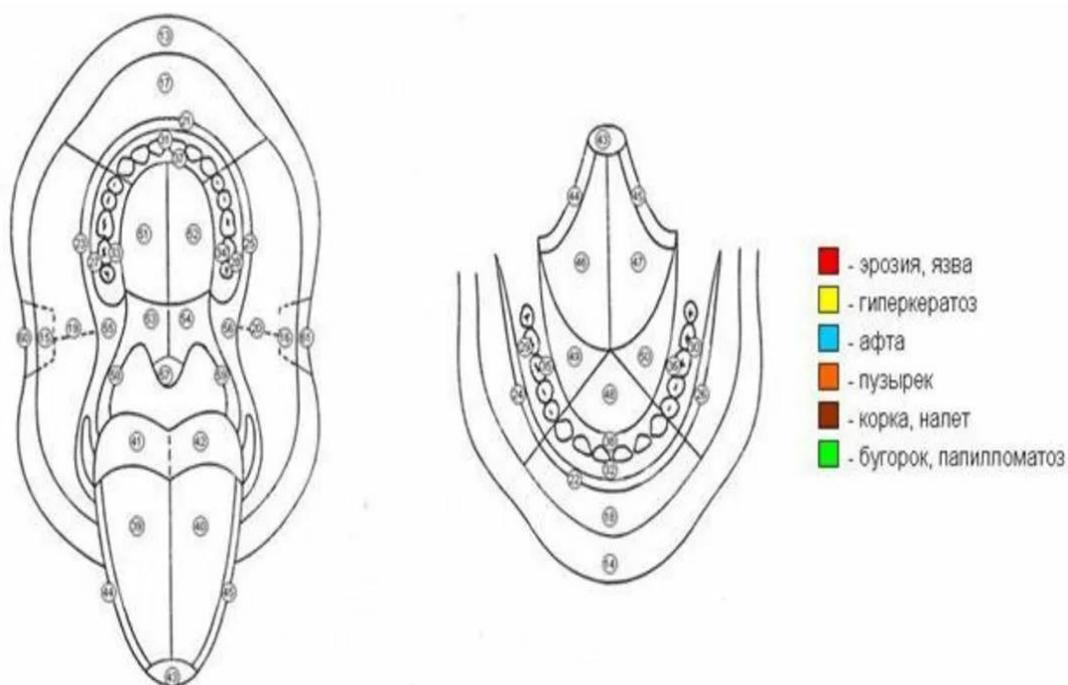


Рисунок 1 - Модифицированная схема-топограмма СОР и ККГ с 61 топографическим кодом (Гилева О.С. и др., 2008).

С использованием 1% водного раствора метиленового синего проводили окрашивание поверхности эрозивно-язвенных поражений на слизистой оболочке рта, затем вычисляли ее площадь. Расчет размеров поражений проводили по формуле - $S = 0,05 \times (\Sigma d)^2$, где 0,05 — постоянный коэффициент; Σd — сумма величин 4 диаметров до краев окрашенной раневой поверхности. В зависимости от полученного размера площади эрозивно-язвенного поражения в мм^2 - до 30 мм^2 , до 80 мм^2 , свыше 80 мм^2 . Степень тяжести типичной и ЭЯФ КПЛ определяли по площади ретикулярной сетки в баллах: 1 балл - ретикулярная сетка до 2 см^2 ; 2 балла - ретикулярная сетка 2-5 см^2 ; 3 балла - ретикулярная сетка более 5 см^2 .

Оценка степени тяжести эрозивно-язвенной форм КПЛ на слизистой оболочке рта проводили на основании наличия ретикулярной сетки, наличия очага гиперемии и эрозивно-язвенного элемента. Степень тяжести определяли по площади в результате суммирования баллов по каждому морфологическому элементу (Таблица 1).

Таблица 1 - Оценка степени тяжести типичной и эрозивно-язвенной форм КПЛ

Элемент поражения	1 балл	2 балла	3 балла
сетка Уитхейма	Ретикулярная сетка до 2 см ²	Ретикулярная сетка 2-5 см ²	Ретикулярная сетка более 5 см ²
Площадь гиперемии СОР	Гиперемия до 2 см ²	Гиперемия 2-5 см ²	Гиперемия более 5 см ²
Площадь эрозии и язвы СОР	Площадь до 2 см ²	Площадь 2-5 см ²	Площадь более 5 см ²

Площадь ретикулярной сетки, очага гиперемии и эрозии определяли по формуле (Рисунок 2):

$$S = \frac{\pi \cdot d_1 \cdot d_2}{4} (\text{см}^2), \text{ где: } d_1 - \text{наименьший диаметр; } d_2 - \text{наибольший диаметр,}$$

π - константа равная 3,14.

Рисунок 2 - Формула для определения площади ретикулярной сетки.

2.1 Дизайн исследования

Первый этап. Комплексное стоматологическое обследование 139 пациентов. Заполнение медицинской документации и информированного согласия. Оценка некоторых особенностей стоматологического и соматического статуса, факторов риска. Флуоресцентная визуализация слизистой оболочки рта с использованием лампы АФС-400.

Отбор по критериям включения и исключения пациентов и формирование клинических групп – 111 пациентов

Первая и вторая клиническая группа - 86 пациентов с ЭЯФ

Группа сравнения - 25 пациентов с типичной формой КПЛ

Второй этап.

1. Оценка стоматологического статуса, клинического состояния СОР, уровня интенсивности ноцицептивной боли на основании Международной классификация орофациальной боли, 1-е издание (МКОБ). Адаптированная русскоязычная версия, 2020.
 2. Определение состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ КПЛ СОР.
 3. Цитология - изучение состава буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ КПЛ СОР.
 4. Биопсия. Гистологические, морфологические и иммуногистохимические методы.
 5. Изучение свободно-радикального окисления ротовой жидкости методом хемолюминесции.
- Изучение параметров качества жизни.

Первая основная клиническая группа - 46 пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР

Вторая основная клиническая группа - 40 пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР

Группа сравнения - 25 пациентов с типичной формой КПЛ СОР

Иа подгруппа с предложенным лечением (n=23)

Иб подгруппа с лечением по федер. Клинич. рекомендациям (n=23)

Иа подгруппа с предложенным лечением (n=20)

Иб с лечением по федер. Клинич. рекомендациям (n=20)

Группа сравнения (n=25) клиническое наблюдение

Динамика проводимого лечения ЭЯФ КПЛ, оценка состояния СОР, уровня интенсивности ноцицептивной боли, состава микробиоты и буккального эпителия, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, данных гистологических, морфологических и иммуногистохимических методов, оценка параметров качества жизни. Динамическое наблюдение 14, 21 день, 6, 12 месяцев

Рисунок 3 – Дизайн исследования пациентов с КПЛ СОР.

2.2.1 Формирование клинических групп

Обследуемые пациенты (n=139), находились на амбулаторном лечении и диспансеризации в муниципальных стоматологических поликлиниках города Уфы и сети стоматологических поликлиник Элита города Омска, а также в кожно-венерологических диспансерах Уфы и Омска в период с 2016 по 2021 годы.

Для диагностики изучаемых форм красного плоского лишая мы использовали Международную классификацию стоматологических болезней на основе МКБ-10: МКБ-С третьего издания (1997). Отбор пациентов проводился на основании данных комплексного стоматологического обследования в зависимости от жалоб, данных объективного обследования, сбора анамнеза, анализа факторов риска.

Согласно поставленным задачам было проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое клинико-лабораторное исследование (клинические, лабораторные, социологические методы).

Критерии включения пациентов в клиническое исследование: Возраст от 31 до 60 лет; верифицированный диагноз: красный плоский лишай слизистой полости рта, а именно, типичная, эрозивно-язвенная формы; анамнез заболевания до 10 лет; абсолютная переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов; декомпенсированная форма хронических соматических заболеваний – хронический гастрит, панкреатит; лица, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов в клиническое исследование: лица младше 30 лет и старше 60 лет; верифицированный диагноз: красный плоский лишай слизистой полости рта, а именно, типичная симптомная форма, экссудативно-гиперемическая, гиперкератотическая, буллезная и атипичная формы КПЛ; анамнез заболевания больше 10 лет; лица с аллергологическим анамнезом; лица с обострением хронической соматической патологии; лица отказавшиеся от проводимого исследования.

Основные клинические группы пациентов

Для выполнения поставленных задач было проведено комплексное дообследование 111 пациентов с эрозивно-язвенной и типичной формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) в возрасте от 30 до 60 лет. Все пациенты формирующие основную клиническую группу с эрозивно-язвенной формой (ЭЯФ) КПЛ (n=86) СОР методом простой рандомизации были распределены на две: 1 основная клиническая группа включала 46 (41,4%) пациентов с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР, 2 основная клиническая группа – 40 пациентов с ЭЯФ КПЛ (36,0%) (L43.82) СОР. Согласно данным полученным микробиологическим методом, определен фактор риска в виде наличия высоких титров дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В результате полученных данных о дифференцированном подходе к диагностике ЭЯФ КПЛ разработан и внедрен алгоритм лечения [76,77]. В виде сравнения применен метод лечения ЭЯФ КПЛ согласно федеральным клиническим рекомендациям [52].

Группа сравнения включала 25 (22,5%) пациентов с типичной бессимптомной формой КПЛ (L43.80) СОР. Формирование данной группы было обусловлено имеющимися различиями в клинических, лабораторных и социологических показателях.

2.1.2 Атофлуоресцентная стоматоскопия слизистой оболочки рта при красном плоском лишае слизистой оболочки рта

Неинвазивный метод визуализации слизистой оболочки рта с использованием аутофлуоресцентной стоматоскопии аппаратом АФС (Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/106669, ООО «Полироник» Москва) основан на регистрации интенсивности спектра флуоресценции тканей СОР при возбуждении ее источником света синего спектра (400±10нм) [18,29,34,48,64,69,73,74], направлен на обнаружение воспалительных и предраковых поражений (Рисунок 4).

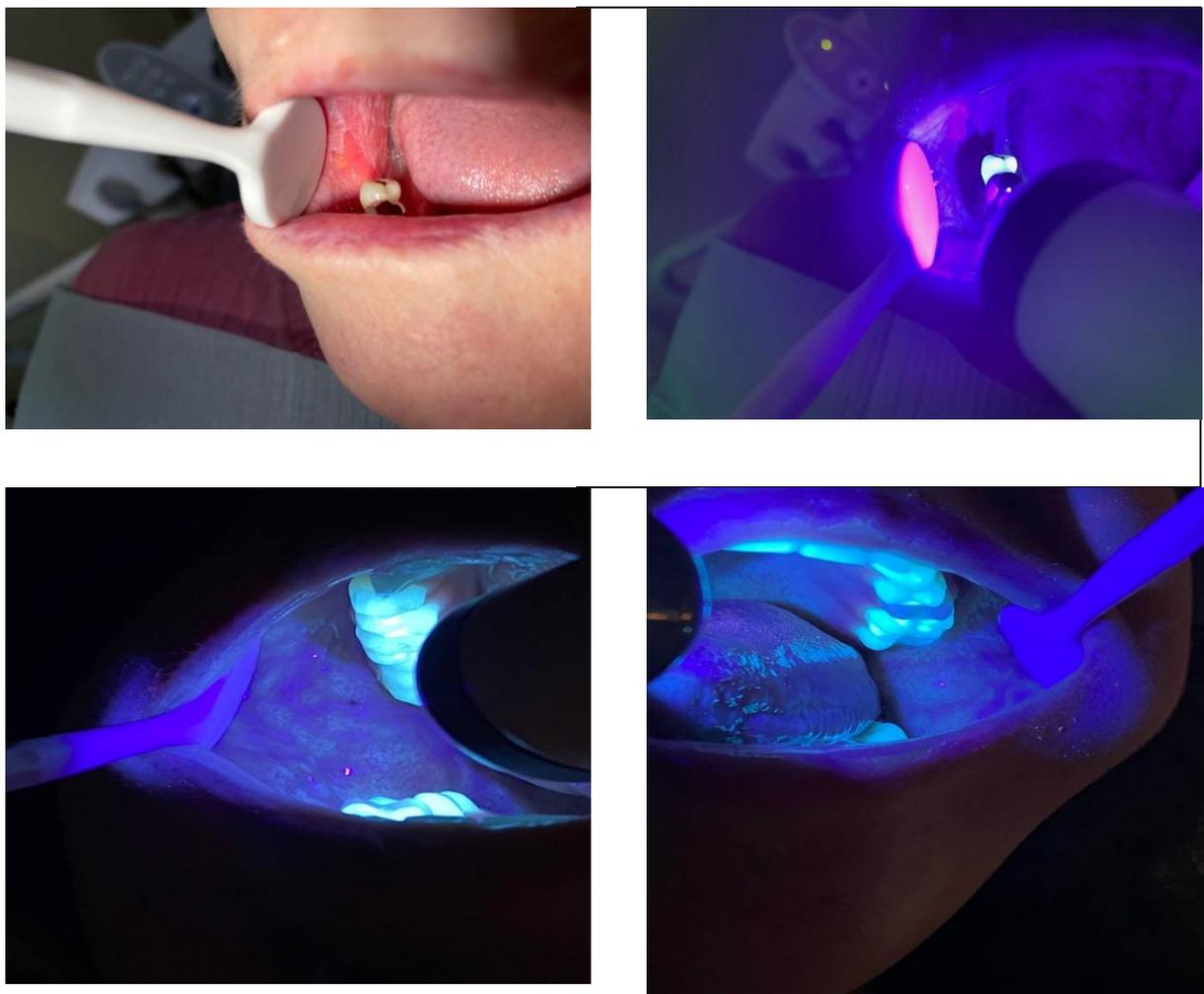


Рисунок 4 - Аутофлуоресцентная визуализация аппаратом «АФС-400» слизистой оболочки с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ.

2.1.3 Анализ историй болезни пациентов, медицинских карт стоматологического больного с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

С целью определения распространенности КПЛ СОР в структуре патологии слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ и нами были проанализированы данные МКСБ (форма № 043/у) пациентов, первично обратившихся в клиничко-дерматологические центры Уфы и Омска за период 2016-2021 гг, государственные и частные стоматологические поликлиники города Уфы и Омска, а также на кафедру терапевтической стоматологии с курсом

института последипломного дополнительного образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России за период с 2019 по 2022 гг.

2.1.4 Социологический метод изучения качества жизни у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта (анкеты ОНIP 49-RU)

В комплексном стоматологическом обследовании пациентов с КПЛ СОР на основании подписанного ими информированного согласия использован социологический метод путем анкетирования, что в итоге дало возможность оценить параметры качества жизни пациентов с эрозивно-язвенной (L43.82) и типичной (L43.80) формами красного плоского лишая локализующихся на слизистой оболочке рта. В данном случае для исследования критериев качества жизни нами использована упрощенная валидированная версия опросника ОНIP-49-RU [84]. Высокие показания индекса ОНIP-49-RU соответствуют низким показателям качества жизни пациента с наличием патологии слизистой оболочки рта. За норму или стандарт приняты показатели по ОНIP-49-RU - $24,1 \pm 3,2$ балла [49].

2.1.5 Оценка уровня интенсивности ноцицептивной боли у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта на основании критериев Международной классификация орорфациальной боли, 1-е издание (МКОБ), адаптированной русскоязычной версии, 2020)

На основании критериев Международной классификация орорфациальной боли, 1-е издание (МКОБ), адаптированной русскоязычной версии, 2020) боль при ЭЯФ КПЛ относится к рубрике и подрубрикам соответственно - 1.2. Боли слизистой оболочки полости рта, в слюнной железе и челюсти, 1.2.1. Боль слизистой оболочки полости рта, 1.2.1.1 Боль слизистой оболочки полости рта, связанная с воспалением слизистой оболочки полости рта. На основании критериев МКОБ боль слизистой оболочки полости рта, вызванная эрозивно-

язвенными поражениями, часто сопровождается различными болезненными и неприятными ощущениями, бывает выраженной, приводя к нарушению функций ротовой полости (прием раздражающей пищи, боль при разговоре, при индивидуальной гигиене), качества жизни [46].

При обследовании пациентов с ЭЯФ КПЛ (L43.82) в основном пациентами предъявлялись жалобы на наличие значительной болезненности при приеме раздражающей пищи, чистке зубов, разговоре, чувство жжения, «стянутости», что в итоге поддерживало ощущение дискомфорта в собственно полости рта. Для оценки ороральной боли (ноцицептивной) проводилась на основании визуально-аналоговой шкалы в баллах от 1 до 10 - где 0 баллов – боль отсутствует, 2 балла – слабая боль, 4 балла – умеренная боль, 6 баллов – значительная постоянная боль, 8 баллов – сильная боль и 10 баллов – нестерпимая боль (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности ноцицептивной боли.

Методика оценки уровня интенсивности ноцицептивной боли проводилась на основании данных визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которые заключаются в следующем: интенсивность уровня боли отмечалась до и после лечения, что дало возможность для качественной оценки динамики ее снижения [28,37,60,66,78,93,98].

2.2 Лабораторные методы исследования

На базе лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедре микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

2.2.1 Метод исследования микробиоты поверхности эрозивно - язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Бактериологическая диагностика нарушений состава микробиоты поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов при КПЛ основывается на выделении, идентификации и количественном учете наиболее характерных микроорганизмов (дрожжеподобных грибов рода *Candida*, стрептококков, стафилококков, лактобактерий, грамотрицательных палочек) на дифференциально-диагностических средах.

2.2.2 Методы исследования проб ротовой жидкости у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Хемилюминесценцию ротовой жидкости также проводили в утреннее время, использовался прибор «Хемилюминомер–003». Исследуемые показатели: I_{max} и S. Исследования проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ (зав. лабораторией, к.б.н. К. С. Мочалов).

2.2.3 Цитологическое исследование буккального эпителия поверхности эрозивно - язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Перед приготовлением препаратов пациенты прополаскивают рот водой; стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делается соскоб с

поверхности ретикулярной сетки и с эрозивно-язвенных элементов, взятый материал наносили на стекло и высушивали на воздухе. В клетках буккального эпителия проводили оценку уровня цитоплазматических и кариологических аномалий. Затем проводили расчет следующих клеток в буккальной цитограмме: с микроядрами, протрузиями, двуядерных клеток (в том числе — со сдвоенными ядрами), с конденсацией хроматина, кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом, апоптозными тельцами. Для окрашивания использовали окраску по Романовскому-Гимзе. Выбирали отдельно лежащие клетки и фотографировали. Проводили анализ от 100 до 1000 отдельно лежащих, с непрерывными краями, клеток. Препараты рассматривали при увеличении $\times 630$ с иммерсией на микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

2.2.4 Гистологические, иммуногистологическое и электронномикроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки щеки с наличием эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая

Гистологическое исследование осуществляют для более детальной оценки воспалительного процесса, обнаружения признаков возможной малигнизации, формы клинического проявления ЭЯФ КПЛ. Биопсию проводят под местной или проводниковой анестезией (в зависимости от ее цели) с расчетом забора тканевого материала из повреждения и участков в его окружении, слизистую обрабатывают 0,1% раствором хлоргексидина. Участки для исследования выбирают так, чтобы в объект исследования входили единичные и слившиеся папулы, участки линейных и сетчатых повреждений, фрагменты эритемы и экссудации. Кусочки ткани фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,4) в течение 24 часов, после проводки на гистопроцессоре карусельного типа STP 120 Thermo scientific и станции заливки EC-350 Thermo scientific, заливали в парафин, с температурой плавления $+54^{\circ}\text{C}$. Затем изготавливались серийные срезы толщиной 5 мкм, которые впоследствии были окрашены в автоматическом режиме гематоксилином и эозином на аппарате Microm HMS 740 (Thermo

scientific, Германия) после чего их заключали в канадский бальзам. Кусочки биопсийного материала фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике.

Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван-Гизону, по Маллори, толуидиновым синим.

Иммуногистохимическое исследование

Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли CD 68, MMP-9, TGF- β , TNF- α , PCNA (Santa Cruz Biotechnology, США), HLA-DR (Novus Biologicals, США) в разведении 1:300. Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Электронномикроскопические исследования

Данное исследование обладает не только диагностическим характером, но и направлено на изучение механизмов развития патологического процесса на уровне тончайших ультрамолекулярных структур клеточного и внеклеточного порядка – особенно важно при красном плоском лишае.

Из биопсийных кусочков вырезали фрагменты тканей размером 1 - 2 мм³ и фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида, приготовленного на какодилатном буфере (рН 7,2–7,4) с дофиксацией в 1%-ном растворе OsO₄ на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Предварительно готовили

полутонкие срезы на ультратоме EM UC 7 (Leica, Германия) и окрашивали их раствором толуидинового синего на 2,5%-ном растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронномикроскопического исследования. Ультратонкие срезы контрастировали 2%-ным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония).

2.3 Фотодокументирование

Фотодокументирование клинических проявлений типичной и эрозивно-язвенной форм КПЛ на СОР проводили с помощью интраоральной видеокамеры или фотокамеры при первичном осмотре, в ходе проводимого местного лечения, по завершению лечения и при диспансерном наблюдении.

2.4 Методы комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта

2.4.1 Традиционный комплекс этиопатогенетического лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Всем пациентам с наличием эрозивно-язвенной формой КПЛ СОР было проведено комплексное, индивидуализированное, этиопатогенетическое, обоснованное, последовательное, динамичное, симптоматическое лечение.

Местное лечение включало - проведение профессиональной гигиены полости рта (санация полости рта) на этапе эпителизации эрозий, обучение индивидуальной гигиене полости рта и языка, обезболивание (5% взвесь анестезина) в виде аппликаций, в течение 3-5 минут; антисептическую обработку растворами 0,06% хлоргексидина (ротовые ванночки); обработка эрозивно-язвенных элементов методом аппликаций 0,05% раствора лизоцима длительностью 15 минут; кортикостероидная терапия – аппликации на 15-20 минут 0,5% преднизолоновой мази; эпителизирующая терапия- аппликации

Аевита на 15-20 минут; щадящая диета с исключением горячей, грубой, острой и пряной пищи; при наличии сопутствующей патологии наблюдение у врача соответствующего профиля.

Общее лечение включало транквилизаторы – седуксен 2мг на ночь, седативные средства новопассит- 1 месяц витаминотерапия – витрум (1 таб, 2 месяца), противорецидивная терапия - кратностью 2 раза в год с использованием витаминов группы В, А, Е и препарата обладающего иммуномодулирующим действием-полиоксидония 1 таблетка 2/р в день, 14 дней.

В группе сравнения с типичной формой проводилось динамическое наблюдение, в том числе коррекция гигиены и санация полости рта, устранение травмирующих факторов, рациональное протезирование, назначение кератопластиков (аевит), в общем лечении витаминотерапия, иммунокорректирующая терапия, консультации смежных специалистов.

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

2.4.2 Предлагаемый способ лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Предлагаемый способ лечения ЭЯФ КПЛ СОР [77] проводят следующим образом. На 1,2,3,4,5,6,7 дни лечения сначала проводят обработку эрозивно-язвенных поражений, локализующихся на СОР, путем аппликаций на них 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Ну + Al Gel) на 60 секунд. Затем проводят обработку эрозивно-язвенных поражений методом озонотерапии на аппарате Prozone, длительность воздействия 6 сек, расстояние от слизистой 1-2 мм. Высушивают поверхность тампоном и закрывают самоадгезивным пластырем Ora-Aid до его полного растворения (Рисунки 6-11). В период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дня проводимого лечения через каждые 6 часов (3 раза в день) в домашних условиях пациент проводит поочередные разовые аппликации 0,5% преднизолоновой мази на 5-10

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

Рекомендуют проведение индивидуальной гигиены с использованием мягкой зубной щетки и зубных паст - с природными активными добавками, ионами серебра и лизоцимом, либо с увлажняющим компонентом.

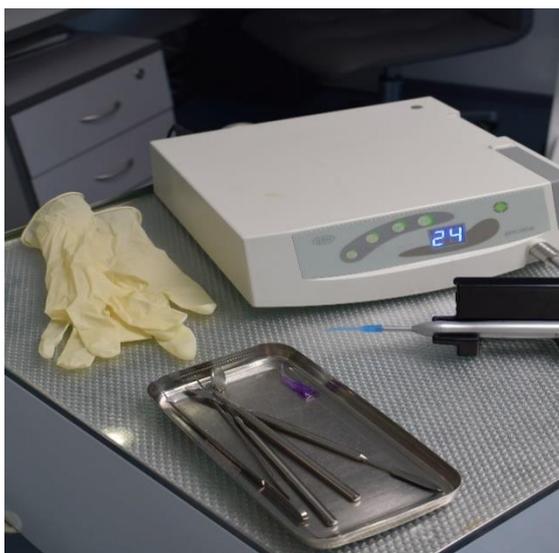


Рисунок 6 - Аппарат Prozone.

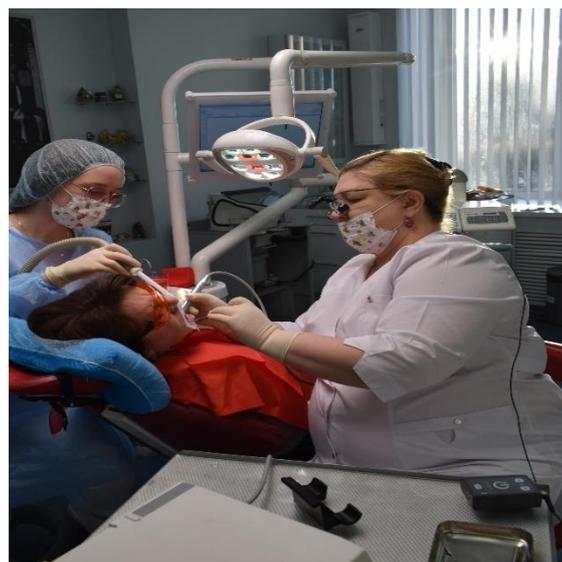


Рисунок 7 - Проведение озонотерапии непосредственно в области расположения патологического очага на слизистой оболочке рта.



Рисунок 8 - Проведение озонотерапии.



Рисунок 9 - 0,2% гель гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel).



Рисунок 10 - Самоадгезивный пластырь Ora-Aid.



Рисунок 11 - Зубная паста.

Предлагаемый способ лечения ЭЯФ КПЛ СОР позволяет ослабить влияние вторичной микрофлоры, повысить регенерацию слизистой за счет сохранения заживляющих факторов роста на поверхности раны – лейкоцитов, макрофагов, протеолитических ферментов клетки, факторов роста.

Применение геля гиалуроновой кислоты (Hy+Al Gel) обеспечивает заживление тканей путем активации и замедления воспалительных реакций, стимулирования пролиферации клеток, миграции и ангиогенеза, способствует реэпителизации через пролиферацию базальных кератиноцитов. Два основных средства, входящих в состав 0,2% геля Hy+Al Gel, это гиалуроновая кислота (ГК) и алюминий, входящий в состав сукральфата. ГК представляет собой линейный полимер глюкуроновой кислоты и дисахарида N-ацетилглюкозамина, основная функция - заживление тканей, включая активацию и замедление воспалительных реакций, стимулирование пролиферации клеток, миграцию и ангиогенез, способствует реэпителизации через пролиферацию базальных кератиноцитов, является гигроскопичной макромолекулой, и ее растворы являются высокоосмотическими, в СОР это свойство позволяет контролировать гидратацию ткани в периоды воспалительного процесса или реакцию на повреждение ткани, приводящее к образованию язвы. ГК имеет высокую молекулярную массу, и действует как противовоспалительная молекула. Входящий в состав ГК

сукральфат образует сшивающий вязкий пастообразный материал, способный запечатывать язву в течение 6-8 часов после однократного дозирования, что играет большую роль в лечении. В дополнение к этому действует входящий в состав геля Ну + Al Gel водорастворимый гидроколлоид PVA 40-88, который, являясь биоадгезивной субстанцией, способствует дополнительной фиксации состава и удержанию излечивающих компонентов на поверхности язвы. Происходит сцепление этих соединений с поверхностью язвы с образованием защитного слоя. Цетилпиридиния хлорид, входящий в состав 0,2% геля Ну + Al Gel, обладает антисептическим и противомикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и вирусов.

Ora-Aid – заживляющий пластырь для СОР с витамином Е, состоит из прикрепляемого слоя (саморассасывающийся) и защитного, имеет сильную адгезию, когда он наносится и увлажняется на слизистой. Представляет собой водорастворимый полимер, который реагирует с влагой (водой и слюной) во рту в течение 20-30 секунд и переходит в гелевое состояние, после этого проявляются клейкие физические свойства, происходит приклеивание к слизистой. Защитный слой состоит из нерастворимого в воде полимера, покрывает рану, чтобы защитить соответствующую область от бактерий, слюны, пищи. Облегчает боль, защищает факторы роста, защищает рану в период ранних этапов заживления. Сохранение заживляющих факторов роста на поверхности раны - лейкоциты, макрофаги, протеолитические ферменты клетки, факторы роста. Изоляция способствует кровоснабжению и кровообращению, а также создает условия для увеличения клеточной активности. Безопасный и простой в использовании, легко нарезать в разные формы или размер. Вкус мяты уменьшает неприятный запах изо рта. Содержит витамин Е. Крепится в ротовой полости - верхняя челюсть: 6 - 12 часов, нижняя челюсть: 4 - 6 часов.

Клиническая эффективность лечения ЭЯФ КПЛ СОР оценивалась после окончания курса комплексного лечения с включением физиотерапии и через 6 месяцев после его проведения, все пациенты находились на диспансерном

наблюдении. Клинические данные диспансерного наблюдения пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ вносились в разработанную нами «Карту-вкладыш диспансерного наблюдения больных с заболеваниями СОР». Исходя из результатов диспансерного наблюдения, определялась эффективность профилактики и проведенного местного лечения, а также нуждаемость пациентов в профилактических или повторных курсах местного лечения в связи с возникшими рецидивами заболевания. Комплекс местного лечения лиц с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов по группам на различных этапах исследования

1-ый этап исследования	2-ой этап исследования	Концептуальный подход к терапии	Вид воздействия
I основная клиническая группа -46 пациентов (59,1%) с наличием ЭЯФ КПЛ	Ia подгруппа группа 23 пациента (51,7%) с ЭЯФ КПЛ, кандидоз легкой степени	Предложенный метод лечения	Согласно предложенному методу лечения
	Ib подгруппа 23 пациента (48,3%) с ЭЯФ КПЛ	Традиционный метод лечения	Согласно федеральным клиническим рекомендациям
II основная клиническая группа-40 пациентов (56,8%) с ЭЯФ КПЛ	IIa подгруппа группа 20 (51,7%) пациентов с ЭЯФ КПЛ кандидоз средней степени	Предложенный метод лечения	Согласно предложенному методу лечения
	IIb подгруппа 20 (48,3%) пациентов с ЭЯФ КПЛ	Традиционный метод лечения	Согласно федеральным клиническим рекомендациям.
Группа сравнения с типичной формой КПЛ	25 (20%) состояла из пациентов с типичной формой КПЛ	Группа, к которой сравнивали полученные данные в ходе лечения в основных клинических подгруппах	Согласно данным диспансерного наблюдения

В таблице 3 представлена общая характеристика проведенных клинических, лабораторных и социологических методов исследований.

Таблица 3 - Общая характеристика проведенных исследований

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

2.5 Статистические методы исследования

Для сравнения показателей в основных клинических группах с эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР с показателями группы сравнения (типичная форма КПЛ СОР) использовали непараметрические критерии. В качестве основного критерия для сравнения числовых значений непрерывных признаков использовали критерий Мана-Уитни, как наиболее мощный из критериев и способный давать достоверные результаты при различных объемах сравниваемых выборок. В качестве нулевой гипотезы в данном тесте делалось предположение об отсутствии различий в центральных значениях сравниваемых выборок. Для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы рассчитывалась Z-статистика, сравниваемая затем с критическими значениями стандартного нормального распределения Гаусса. В случае если расчетное значение Z-статистики по модулю превосходило критическое значение, то нулевую гипотезу отклоняли на заданном уровне значимости (в качестве такого уровня в исследовании было принято значение 0,05).

Для сравнения частот в клинических группах обследуемых пациентов с наличием эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая использовали χ^2 -критерий. Нулевая гипотеза критерия о том, что частоты встречаемости признака в группах не различаются. В качестве уровня значимости ошибочного отклонения нулевой гипотезы в исследовании было принято значение 0,05. В случае, если частоты признака в одной из выборок крайне малы или полностью отсутствовали использовали χ^2 -критерий с поправкой Йетса, для получения достоверных результатов в таких сравнениях.

Для сравнения непрерывных числовых показателей клинических, гигиенических, показателей качества жизни, микробиологических и лабораторных показателей, в зависимых выборках (в подгруппах до и после лечения, в динамике наблюдения через 6 месяцев и через год) использовали модифицированный критерий для зависимых выборок, а именно тест Вилкоксона.

В качестве уровня значимости отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в центральных значениях выборок до и после лечения брали 0,05. Для сравнения частот в зависимых выборках (до и после лечения) использовали критерий Мак-Немара. В данной критерии проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий в частотах встречаемости признака в выборках до и после лечения при заданном уровне значимости (0,05). В случае, если в зависимых выборках частота встречаемости признака была крайне малой, либо отсутствовала, то в тесте Мак-Немара делали поправку Йетса для получения достоверных результатов.

Для оценки распределения числовых признаков показателей в основных клинических группах с ЭЯФ КПЛ с показателями группы сравнения (типичная форма красного плоского лишая) использовали среднее арифметическое m и стандартное отклонение σ , как несмещенную оценку среднего-квадратического отклонения. Для оценки распределения между группами номинальных признаков использовали как абсолютные значения частоты, так и их процентное соотношение. Для оценки связи между номинальными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности Чупрова: если данный коэффициент был статистически значим (то есть нулевая гипотеза о его равенстве нулю отклонялась при $p < 0,05$), то считали, что связь между номинальными признаками достоверно присутствует.

Все расчеты выполнялись с помощью среды статистического моделирования с открытым кодом R.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И СОЦИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

3.1 Частота выявляемости больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта по данным анализа историй болезни ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г. Уфа) и БУЗОО Клинический кожно-венерологический диспансер (г. Омск) за период с 2016 г по 2021г.

Проведенное исследование показало, что за шесть лет обратилось более 2703 пациентов с дерматозами, из них в Уфе 1876, в Омске – 1275 пациентов. Анализ динамики числа обратившихся пациентов с поликлинику и стационар с КПЛ показал их прирост на 0,86 раза к 2020 году в Уфе и снижение в 1,5 раза в Омске. Соотношение обратившихся лиц с КПЛ в поликлиники и проходящих лечение в стационаре составило соответственно 1:5,28 и 0,78:1. Данные представленные на рисунке свидетельствует о высокой распространенности КПЛ у взрослого населения города Уфы и Омска (Рисунок 12).

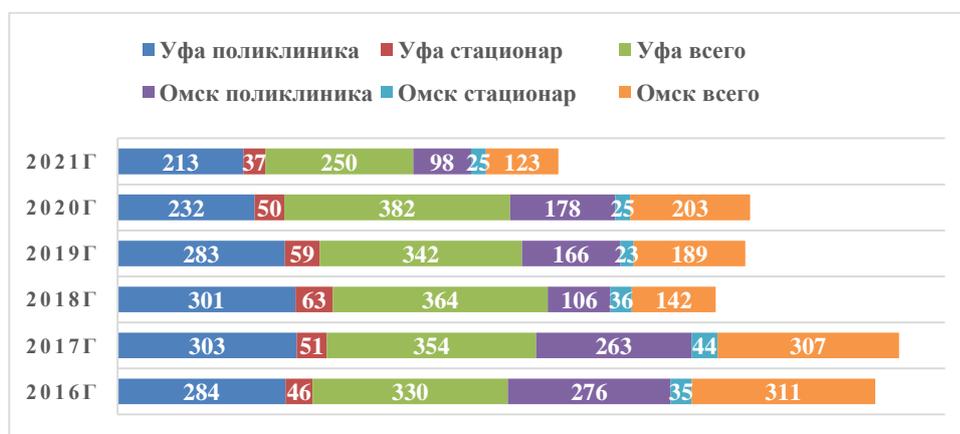


Рисунок 12 - Распределение пациентов с КПЛ, в том числе и с изолированными поражениями на слизистой оболочке рта в Уфе и Омске за период с 2016-2021гг.

Для реализации поставленной задачи был проведен анализ медицинских карт стоматологического больного (форма 043/у) в лечебно-профилактических учреждениях города Уфа и Омска за период с 2016 по 2021 г.г. показало, что частота встречаемости – МКБ 10 L43 Лишай красный плоский составляет 31,02% (139 человек). Объектом клинического обследования явились 139 пациентов мужского и женского пола с клиническими проявлениями типичной, эрозивно-язвенной, гиперкератотической, буллезной и атипичной формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта в возрасте от 31 до 60 лет и пола, путем отбора дообследовано 111 пациентов с наличием эрозивно-язвенной (L43.82) формы КПЛ СОР (n=86) и типичной формы (L43.80) (n=25).

Это позволило нам установить частоту встречаемости изучаемых форм КПЛ за последние 6 лет в Уфе и Омске, определить возрастной и половой состав пациентов, выявить предвестники их развития, соблюсти принципы онконастороженности, а также изучить динамику в процессе лечения. Рецидивирующее течение ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР диагностировано у 46 пациентов (50% от общего числа больных с ЭЯФ КПЛ СОР), среди которых чаще всего преобладали лица женского пола – 39 (42,850%), по сравнению с лицами мужского пола (6 человек, 30,0%). Клинико-лабораторное исследование пациентов с КПЛ СОР проведено с соблюдением этических норм и с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

3.2 Оценка стоматологического статуса у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта в зависимости от гендерной принадлежности и возраста и факторов риска

Интенсивность кариеса зубов у пациентов с типичной формой КПЛ (L43.80) СОР по индексу КПУ в среднем составила – $17,75 \pm 1,25$, константа «К» составляет 23,94%, «П» 37,91%, «У» 38,99%. У пациентов с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР по интенсивность кариеса по индексу КПУ составила - $22,95 \pm 0,68$, что в 1,68 раза статистически значительно превышает показатели пациентов с типичной формой

КПЛ (L43.80) согласно критерию Мана-Уитни ($p<0,05$). При анализе структуры индекса КПУ установлено, что константа «К» составляет 25,05%, «П» 33,91% и «У» 41,69% от средних значений изучаемого индекса. Причем основные различия в группах с типичной формой КПЛ (L43.80) и ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР фиксировались по составляющей индекса КПУ – удаленные зубы «У» ($p<0,05$) (Таблица 4).

Средняя величина гигиенического индекса ОНI-S и степени воспалительного процесс в пародонте по индексу РМА для пациентов с типичной формой (L43.80) КПЛ составила $1,51\pm0,49$ балла и $25,98\pm1,02\%$, что достоверно ниже значения этих индексов в группе ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР $-3,75\pm1,25$ балла ($p<0,01$) и $47,75\pm3,25\%$ ($p<0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Индексная оценка состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта пациентов в зависимости от формы КПЛ СОР

Индексы	Типичная форма КПЛ СОР L43.80 (n=25)	Эрозивно-язвенная форма КПЛ L43.82 СОР (n=86)	Различия согласно критерию Мана-Уитни (p-уровень)
КПУ	$17,75\pm1,25$	$22,95\pm1,01^*$	$p=0,0342$
К	$4,25\pm0,75$	$5,75\pm0,25$	$p=0,1231$
П	$6,73\pm0,27$	$7,63\pm0,37$	$p=0,1455$
У	$6,77\pm0,23$	$9,57\pm1,43^*$	$p=0,0212$
ОНИ-S (баллы)	$1,51\pm0,49$	$3,75\pm0,34^{**}$	$p=0,0089$
РМА (%)	$25,98\pm1,02$	$47,75\pm3,25^{***}$	$p<0,001$

Примечание: *, **, *** - статистически значимые различия по сравнению с типичной формой при $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$ соответственно.

У 86 (77,2%) пациентов с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта ($3,75\pm1,25$), что обусловлено трудностями ее проведения за счет выраженного раздражающего действия применяемых средств гигиены. Практически все пациенты нуждались в санации и проведении качественной профессиональной гигиены. Объективная оценка клинического состояния тканей пародонта у пациентов ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР соответствовала наличию десквамативного гингивита в 54 пациентов (48,64%) случаев.

В клинической группе пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР 17 (19,76%) человек нуждались в первичном изготовлении зубных протезов по причине частичной вторичной адентии, 34 пациентам (39,53%) требовалась замена ортопедических конструкций, нуждаемость в протезировании обусловлена сложностями или отказом в ортопедическом лечении из-за перманентного воспалительно-эрозивного поражения слизистой оболочки рта. У 35 пациентов (40,69%) было выявлено наличие местных травмирующих факторов: наличие зубов с кариесом или несостоятельные пломбы, острые края зубов, патологическая стираемость, травматическая окклюзия, что ухудшало клиническое состояние слизистой оболочки.

3.3 Оценка клинического состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов с красным плоским лишаем в зависимости от гендерной принадлежности и возраста, факторов риска

В ходе комплексного стоматологического обследования 111 пациентов с диагнозом по МКБ- 10 L43 Лишай красный плоский с локализацией на СОР выявлено, что основном данная патология превалировала у лиц женского пола – 91 (82,0%), различия статистически значимы согласно χ^2 -критерию при $p < 0,001$, соотношение женщин к мужчинам составило 9,1:2,0. Изучаемая патология СОР чаще превалирует у лиц женского пола в возрасте от 41 до 60 лет ($\chi^2 = 0,504$, $p = 0,478$; $\chi^2 = 0,857$, $p = 0,351$), в 72,49% случаев выявляется у лиц среднего возраста ($48,3 \pm 1,7$ лет), среди лиц мужского пола чаще всего у лиц среднего возраста ($54,1 \pm 1,9$ лет). В целом распределение различных форм КПЛ по возрастным группам как у мужчин так и у женщин не различалось ($p > 0,2$) (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение пациентов с диагнозом МКБ- 10 L43 Лишай красный плоский слизистой оболочки рта по гендерному признаку и возрасту

Пол	Количество пациентов в абс. числе и в %		Возраст		
	абс.	%	31-40, n=30	41-50, n=41	51-60, n=40
Женщины	91	81,98	25 (27,47%)	35 (38,46%)	31 (34,06%)
Мужчины	20	18,02	5 (25,0%)	6 (30,0%)	9 (45%)
χ^2 -статистика, p -уровень	$\chi^2=90,829^*$, $p<0,001$		$\chi^2=0,051$ $p=0,822$	$\chi^2=0,504$ $p=0,478$	$\chi^2=0,857$ $p=0,351$
Всего	111	100	30 (27,02%)	41 (36,93%)	40 (36,03%)

Примечание: * - статистически значимые различия при $p<0,001$.

Проведение аутофлуоресцентной диагностики позволило выявить изменения слизистой оболочки рта, при этом в области ретикулярной сетки регистрировались очаги гашения до бело и серо-зеленой флуоресценции, что дало возможность диагностики типичной формы плоского лишая (L43.80) СОР 22,52% случаев, гашение флуоресценции в 77,48% случаев способствовало подтверждению эрозивно-язвенной формы КПЛ (L43.82) СОР. Налет на дорсальной поверхности языка регистрируется в красном спектре цвета в 87,39% случаев (Таблица 6).

Таблица 6 - Аутофлуоресцентная диагностика слизистой оболочки рта пациентов с диагнозом МКБ- 10 L43 Лишай красный плоский

Аутофлуоресцентная диагностика	Клиническая группа Лишай красный плоский L43 (n=111)		χ^2 -статистика с поправкой Йейтса, p -уровень
	Типичная форма (L43.80) КПЛ СОР n=25	Эрозивно-язвенная форма (L43.82) КПЛ СОР n=86)	
Зеленое свечение СОР в области очага поражения	0	0	-
Красное свечение дорсальной поверхности языка (микрофлора)	16 (64,0 %)	25 (29,06%)	$\chi^2=10,146^*$, $p=0,002$

Продолжение таблицы 6

Бело и серо-зеленая флюоресценция СО щек	16(64,0%)	0	$\chi^2=59,227^{**}$, $p<0,001$
Бело и серо-зеленая флюоресценция СО ретромолярной области	9(8,10%)	0	$\chi^2=29,033^{**}$, $p<0,001$
Гашение флюоресценции на дорсальной и боковой поверхности языка	0	14 (12,61%)	$\chi^2=3,297$, $p=0,070$
Гашение флюоресценции на СО углов рта	0	11 (9,90%)	$\chi^2=2,261$, $p=0,133$
Гашение флюоресценции на СО щек	0	28 (35,23%)	$\chi^2=9,228^*$, $p=0,003$
Гашение флюоресценции на СО ретромолярной области	0	33 (29,73%)	$\chi^2=11,877^{**}$, $p<0,001$

Примечание: *, ** - статистически значимые различия по сравнению с типичной формой при $p<0,01$, $p<0,001$ соответственно; *, ** - статистически значимые различия по сравнению с типичной формой при $p<0,01$, $p<0,001$ соответственно.

Таким образом, проведенное стоматологическое обследование пациентов выявило высокую распространенность (77,47%) эрозивно-язвенной формы (L43.82) КПЛ СОР, типичная форма (L43.80) диагностирована впервые в 22,52% случаях исследований (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение пациентов с диагнозом МКБ- 10 L43 Лишай красный плоский слизистой оболочки полости рта по клиническим формам в основной группе и группе сравнения

Диагноз по МКБ- 10 L43 Лишай красный плоский СОР	Основная клиническая группа (n=86)	Группа сравнения (n=25)	Количество в %
Лишай красный плоский типичная форма L43.80	0	25	22,52
Лишай красный плоский, эрозивно-язвенная форма L43.82	86	0	77,48

В зависимости от пола и возраста у пациентов с типичной формой (L43.80) КПЛ СОР - соотношение мужчин к женщинам составило 1,5:1, средний возраст

пациентов внутри группы составил $44,6 \pm 1,4$ года, при ЭЯФ 7,6:1 ($p < 0,001$), средний возраст составил $44,9 \pm 1,1$ года (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение больных по клиническим формам КПЛ СОР в зависимости от гендерного признака и возраста

Пол, возраст, форма КПЛ	Типичная форма КПЛ L43.80 (n=25)						Эрозивно-язвенная форма КПЛ L43.82 (n=86)					
	31-40		41-49		51-60		31-40		41-50		51-60	
	абс.	%	абс	%	аб	%	аб	%	абс	%	абс	%
женщ. (n=91)	5	20,0	5	20,0	5	20,0	20	23,25	30	34,88	26	30,23
мужч. (n=20)	5	20,0	2	8,0	3	12,0	0		4	4,65	6	6,9
χ^2 -статистика p -уровень	$\chi^2=7,61^{**}$, $p=0,006$		$\chi^2=0,563$, $p=0,453$		$\chi^2=2,215$, $p=0,137$		$\chi^2=3,977^*$, $p=0,047$		$\chi^2=1,297$, $P=0,255$		$\chi^2=0,016$, $p=0,899$	
Пациентов в группах	10	9,00	7	6,30	8	7,20	20	18,01	34	30,63	32	28,82
Всего пациентов в группах (n=111)	% от общего числа - 22,52						% от общего числа – 77,48					

Примечание: *, ** - статистически значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно.

На рисунках 13-16 представлены клинические случаи проявлений типичной формы (L43.80) КПЛ СОР выявленной на стоматологическом приеме пациентов.



Рисунок 13 - Пациент Ш., 52 лет, типичная форма L43.80 КПЛ на слизистой оболочке щек.



Рисунок 14 - Пациент Н., 55 лет, типичная форма L43.80 КПЛ на слизистой оболочке щек и дорсальной поверхности языка.



Рисунок 15 - Пациент К., 48 лет, типичная форма L43.80 КПЛ на слизистой оболочке щек.

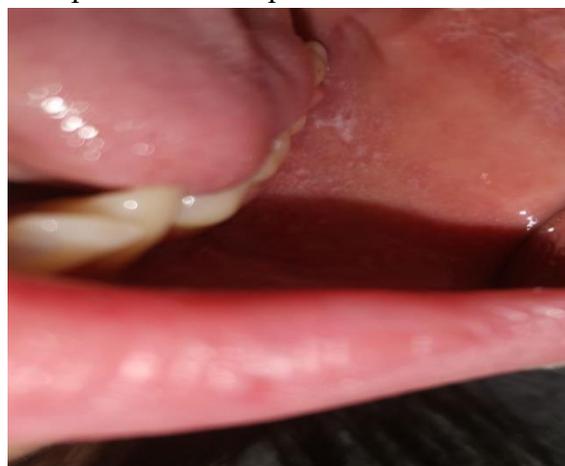


Рисунок 16 - Пациент А., 42 лет, типичная форма L43.80 КПЛ на слизистой оболочке щек.

При объективном осмотре СОР пациентов с наличием ЭЯФ КПЛ (L43.82) выявлены - гиперемия и отек, наличие обширных, легко кровоточащих эрозий и язв неправильной, полигональной формы, с розовато красным бархатистым дном, покрытых фибринозным желтовато-белым плотным налетом. Граница отделения патологического очага от неизменной слизистой нерезкая, извилистая. Травмирование или снятие налета чаще всего провоцирует кровотечение. Небольшие, единичные и малоблезненные эрозии на СОР выявлены в 25,58% случаев, множественные, болезненные в 74,41% случаев. Поднижнечелюстные лимфатические узлы слегка увеличены и слабо болезненны. Наиболее частая локализация - слизистая оболочка щек и ретромоллярной области, значительно

реже на дорсальной и боковой поверхности языка, слизистой оболочке углов рта (Рисунок 17-21).



Рисунок 17 - Пациент И., 18 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке щек.



Рисунок 18 - Пациентка М., 52 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке щек.



Рисунок 19 - Пациент Н., 59 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке щек.



Рисунок 20 - Пациентка Р., 45 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке дорсальной поверхности языка.



Рисунок 21 - Пациентка Р., 47 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке углов рта и щеки.

В таблице 9 представлена характеристика жалоб на боль и различных симптомов предъявляемых пациентами с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР.

Таблица 9 – Жалобы и симптомы предъявляемые пациентами с эрозивно-язвенной формой КПЛ(L43.82) СОР

Жалобы	Абс. Число	%
Боль (ноцицептивная) при приеме пищи	86	100
Боль (ноцицептивная) при разговоре	53	61,63
Боль (ноцицептивная) при проведении индивидуальной гигиены полости рта	86	100
Боль (ноцицептивная) при пальпации СОР	86	100
Отсутствие боли при разговоре	33	38,37
Зуд	46	53,48
Жжение	86	100
Стянутость слизистой оболочки	71	82,99
Шероховатость СОР	86	100
Симптом ксеростомии или сухости СОР (CSCOD)	64	74,42

В результате проведенного объективного осмотра получены данные о характеристике топографической локализации патологических элементов по зонам ТК ВОЗ в зависимости от формы КПЛ (Таблица 10).

Таблица 10 - Топография по зонам ТК ВОЗ локализации элементов поражения (папулы, эрозии, язвы) на слизистой оболочке рта в зависимости от формы КПЛ (L43.80, 43.82)

Топография локализации морфологических элементов по зонам ТК ВОЗ и кодам	Всего (n=111)		Типичная форма КПЛ L43.80 (n=25)		Эрозивно-язвенная форма КПЛ L43.82 (n=86)		χ^2 -статистика p-уровень
	Абс.	%	Абс.	% в общей	Абс.	% в общей	
СО щек (ТК ВОЗ: коды 19,20)	44	39,63	9	39,0	35	40,69	$\chi^2=8,003^*$, $p=0,005$
СО ретромолярной области (ТК ВОЗ: коды 55,56)	42	37,83	9	36,0	33	38,37	$\chi^2=0,046$, $p=0,830$
СО углов рта (ТК ВОЗ: коды 15,60, 16,61)	11	9,91	0	0	11	12,79	$\chi^2=2,261$, $p=0,133$ с поправкой Йейтса
СО дорсальной поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 39,40)	10	9,01	7	28,0	3	3,49	$\chi^2=11,364^{**}$, $p<0,001$ с поправкой Йейтса
СО боковой поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 44,45)	4	3,60	0	0	4	4,65	$\chi^2=0,239$, $p=0,626$ с поправкой Йейтса

Примечание: *, ** - статистически значимые различия по сравнению с типичной формой при $p<0,01$, $p<0,001$ соответственно.

В таблице 11 представлен анализ топографических зон локализации ретикулярной сетки, эрозивно-язвенных элементов на СОР по ТК ВОЗ в зависимости от пола пациентов. У лиц женского пола чаще всего патологические элементы локализовались слизистой оболочке щек (при $p<0,01$ согласно критерию χ^2 с поправкой Йейтса) по сравнению с лицами мужского пола. У лиц мужского пола наблюдались различия в расположении патологических элементов на боковой поверхности языка (при $p<0,051$ согласно критерию χ^2 с поправкой Йейтса).

Таблица 11 – Топография по зонам ТК ВОЗ локализации морфологических элементов (папул, эрозий и язв) на слизистой оболочке рта в зависимости от гендерной принадлежности

Локализация папул и эрозивно-язвенных элементов на слизистой оболочке рта на момент клинического обследования	Доля пациентов <i>n</i> =111		Мужчины <i>n</i> = 20		Женщины <i>n</i> = 91		χ^2 -статистика <i>p</i> -уровень
	абс	в%	абс	%	абс	%	
СО щек (ТК ВОЗ: коды 19,20) при типичной форме КПЛ L43.80	16	14,41	6	37,5	10	62,50	$\chi^2=2,403$, <i>p</i> =0,122
СО щек (ТК ВОЗ: коды 19,20) при эрозивно-язвенной форме КПЛ L43.82	28	25,23	0	0	28	30,76	$\chi^2=9,228^{**}$, <i>p</i> =0,003 с поправкой Йейтса
СО ретромолярной области (ТК ВОЗ: коды 55,56) при типичной форме КПЛ L43.80	9	8,10	4	44,44	5	55,55	$\chi^2=2,697$, <i>p</i> =0,101
СО ретромолярной области (ТК ВОЗ: коды 55,56) при эрозивно-язвенной форме КПЛ L43.82	33	29,73	7	21,21	26	78,78	$\chi^2=0,046$, <i>p</i> =0,830
СО углов рта (ТК ВОЗ: коды 15,60, 16,61) при типичной форме КПЛ L43.80	0	0	0	0	0	0	-
СО углов рта (ТК ВОЗ: коды 15,60, 16,61) при эрозивно-язвенной форме КПЛ L43.82	11	9,91	0	0	11	100	$\chi^2=2,261$, <i>p</i> =0,133 с поправкой Йейтса
СО дорсальной поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 39,40) при типичной форме КПЛ L43.80	0	0	0	0	0	0	-
СО дорсальной поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 39,40) при эрозивно-язвенной форме КПЛ L43.82	10	9,01	0	0	10	100	$\chi^2=1,934$, <i>p</i> =0,165 с поправкой Йейтса
СО боковой поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 44,45) при типичной форме КПЛ L43.80	0	0	0	0	0	0	-
СО боковой поверхности языка (ТК ВОЗ: коды 44,45) при эрозивно-язвенной форме КПЛ L43.82	4	3,60	3	75,0	1	25,0	$\chi^2=3,080^*$ <i>p</i> =0,05 с поправкой Йейтса

Примечание: *, ** - статистически значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно.

Оценка степени тяжести в баллах и площади в см² ретикулярной сетки при типичной форме (L43.80) КПЛ СОР и площади (см²) ретикулярной сетки, гиперемии, эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР представлены в таблице 12. Коэффициент сопряженности Чупрова между изучаемыми формами КПЛ СОР и площадью ретикулярной сетки Уикхема $K_{ч}=0,454$ ($p=0,002$) свидетельствует о наличии связи между степенью тяжести типичной формы L43.80 (1 балл) и эрозивно-язвенной формы L43.82 (2, 3 балла) по наличию площади ретикулярной сетки, гиперемии и эрозивно-язвенных элементов (Таблица 12а.)

Таблица 12 – Оценка степени тяжести в баллах клинического течения типичной и эрозивно-язвенной форм КПЛ по наличию площади (см²) ретикулярной сетки, гиперемии, а также площади эрозий и язв

КПЛ форма	Степень тяжести в баллах		
	1 балл	2 балла	3 балла
Типичная форма (L43.80) КПЛ СОР, n=25	Площадь ретикулярной сетки Уикхема в (см ²)		
	до 2 см ²	2-5 см ²	более 5 см ²
	17 (68%)	8 (32%)	0
ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР n=86	Площадь ретикулярной сетки Уикхема в см ²		
	до 2 см ²	2-5 см ²	более 5 см ²
	17 (19,76%)	44 (51,16%)	25 (29,06%)
	Площадь гиперемии вокруг эрозивно-язвенных элементов в см ²		
	до 2 см ²	2-5 см ²	более 5 см ²
	11 (12,79%)	30 (34,88%)	28 (32,55%)
	Площадь эрозий и язв на СОР		
до 2 см ²	2-5 см ²	более 5 см ²	
30 (34,88%)	56 (65,12%)	0	

Таблица 12а – Оценка степени тяжести клинического состояния слизистой оболочки рта при типичной (L43.80) и ЭЯФ (L43.82) форме КПЛ

Показатель	Степень тяжести (баллы)	Типичная форма (L43.80) КПЛ СОР (n=25)	ЭЯФ (L43.82) КПЛ (n=86) СОР	Z-статистика теста Мана-Уитни p-уровень
Диаметр площади ретикулярной сетки Уикхема (см ²)	1	1,95±0,05	2,18±0,02*	Z=3,117, p=0,002 Z=0,421, p=0,674 p<0,001
	2	3,15±0,75	3,08±0,82	
	3	0	5,79±0,26*	
Диаметр площади гиперемии (см ²)	1	0	2,25±0,65*	p<0,001
	2		4,59±0,31*	p<0,001
	3		6,15±0,85*	p<0,001
Диаметр эрозивно-язвенной поверхности (см ²)	1	0	1,96±0,34*	p<0,001
	2		3,05±0,16*	p<0,001
	3		5,15±0,65*	p<0,001

Примечание: * - статистически значимые различия при $p<0,01$.

У пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ на слизистой оболочке рта наблюдалась островоспалительная реакция с деструкцией ткани, отек и гиперемия, показатели статистически значимо ($p<0,01$) отличались от показателей при типичной форме КПЛ (L43.80) (Таблица 12b).

Таблица 12b – Оценка клинического состояния слизистой оболочки рта при типичной (L43.80) и эрозивно-язвенной (L43.82) формах КПЛ

Показатели	Типичная форма (L43.80) КПЛ (n=25)		ЭЯФ (L43.82) КПЛ (n=86)		χ^2 -статистика с поправкой Йейтса p-уровень
	abc	%	abc	%	
Отёк СО в области патологического очага	0	0	66	76,74	$\chi^2=44,19^*$, p<0,001
Гиперемия слизистой в области патологического очага	0	0	66	76,74	$\chi^2=44,19^*$ p<0,001
Стянутость слизистой в области патологического очага	0	0	64	(4,41%)	$\chi^2=40,94^*$ p<0,001
Наличие фибринозного налета желто-белого цвета на поверхности эрозивно-язвенных элементов	0	0	67	77,91%	$\chi^2=45,93^*$ p<0,001

Примечание: * - статистически значимые различия при $p<0,01$.

У большинства пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР наблюдалась частота рецидивов в среднем от 2,5 до 3 х раз в год (Таблица 13).

Таблица 13 - Частота рецидивов эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР по данным анамнеза и объективного осмотра

Частота рецидивов в течение года	I основная клиническая группы (%), Доля пациентов с эрозивно-язвенной формой (L43.82) КПЛ n=46		Доля пациентов с эрозивно-язвенной формой(L43.82) КПЛ II основной клинической группы (%), n=40		Статистика χ^2 p-уровень
	абс. число	в %	абс. число	в %	
1 рецидив в год	20	43,46	20	50,0	$\chi^2=0,366$, $p=0,546$
2 - 3 рецидива в год	26	56,52	20	50,0	

Длительность клинического течения, количество рецидивов преобладает при ЭЯФ (L43.82) КПЛ по сравнению с типичной формой КПЛ (L43.80) ($p<0,001$) (Таблица 14)

Таблица 14 - Длительность клинического течения, ремиссии, частота рецидивов в зависимости от формы КПЛ СОР

Показатель	Формы КПЛ СОР		p-уровень согласно критерию Ман Уитни
	Типичная форма (L43.80) КПЛ СОР, n=25	Эрозивно-язвенная форма (L43.82) КПЛ СОР, (n=86	
Длительность заболевания, (год)	1,2±0,8	6,9±0,7**	$p<0,001$
Частота рецидива, (количество/в год)	0	2,7±0,2**	$p<0,001$
Длительность ремиссии, (мес.)	1,2±0,9	0,6±0,2	$p=0,074$
Частота обращений стоматологу, (раз/год)	0,2±0,1	0,8±0,1*	$p=0,002$

Примечание: *, ** - различия статистически значимы при $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

3.4 Оценка количественного и качественного состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

У всех обследованных лиц с КПЛ СОР в исследуемой микробиоте поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов выявляются представители Грам+ и Грам- факультативно - анаэробных кокков и палочек, а также дрожжеродобные грибы рода *Candida* в количестве от 2 до 6 Lg КОЕ/ед. Статистически значимые различия в частоте встречаемости ($p < 0,05$) наблюдались для стрептококков, стафилококков, актинобацилл и лактобацилл, для *Neisseria* и *Candida* ($p < 0,01$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Показатели видового состава микробиоты поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов пациентов с КПЛ СОР

Микроорганизм	Исследуемая группа $n=111$				Статистика χ^2 p -уровень (в том числе с поправкой Йейтса)
	Группа сравнения типичная форма (L43.80) КПЛ СОР поверхность ретикулярной сетки		Основная клиническая группа с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР поверхность эрозивно-язвенных элементов		
	Абс.	%	Абс.	%	
Грам+ факультативно - анаэробные кокки					
<i>Streptococcus spp</i>	21	84,0	82*	95,35	$\chi^2=3,730, p=0,054$
<i>Str. sanguis</i>	8	32,0	31	36,04	$\chi^2=0,139, p=0,710$
<i>Str. mutans</i>	7	28,0	23	26,74	$\chi^2=0,015, p=0,901$
β -гемол. стрептококк	1	4,0	19	22,09	$\chi^2=3,155, p=0,076$
др виды	5	20,0	9	10,47	$\chi^2=1,598, p=0,207$
<i>Staph. spp</i>	6	24,0	43*	50,00	$\chi^2=5,310, p=0,022$
<i>Staph. aureus</i>	2	8,0	18	20,93	$\chi^2=1,404, p=0,236$
<i>Staph. haemolyticus</i>	4	16,0	19	22,09	$\chi^2=0,438, p=0,509$
др виды	0	0	6	6,97	$\chi^2=0,732, p=0,393$
<i>Enterococcus spp.</i>	5	20,0	18	20,93	$\chi^2=0,010, p=0,920$
Грам- факультативно - анаэробные кокки					
<i>Neisseria spp.</i>	19	76,0	39**	45,34	$\chi^2=7,294, p=0,007$
Грам+ факультативно-анаэробные палочки					
<i>Actinobacillus spp</i>	21	84,0	51*	59,30	$\chi^2=5,184, p=0,023$
<i>Lactobacillus spp.</i>	17	68,0	39*	45,39	$\chi^2=3,975, p=0,047$
<i>Corynebacterium spp.</i>	20	80,0	70	81,39	$\chi^2=0,025, p=0,876$

Продолжение таблицы 15

Грам- факультативно-анаэробные палочки					
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3	10,87	9	10,46	$\chi^2=0,047, p=0,828$
<i>Fusobacteriia spp.</i>	2	8,0	44*	51,16	$\chi^2=13,145, p<0,001$
<i>Leptotrichia buccalis</i>	23	92,0	76	88,37	$\chi^2=0,264, p=0,608$
Дрожжеподобные грибы					
<i>Candida spp.</i>	1	4,0	31**	36,04	$\chi^2=8,196, p=0,005$

Примечание: полужирным шрифтом выделены χ^2 статистики, рассчитанные с поправкой Йейтса; *, **, *** - различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

В результате проведенного анализа состава микробиоты полученной с поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов основной клинической группы с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР дало возможность четкого разделения их на две - I основную клиническую группу ($n=46$) с кандидозом легкой степени тяжести и II основную клиническую группу ($n=40$) с хроническим кандидозом средней степени тяжести.

При типичной форме КПЛ (L43.80) СОР в микробиоте ретикулярной сетки соотношение между Грам+и Грам- кокками 1:0,9, стрептококками и стафилококками 1:1,10, *Lactobacillus spp.* и *Streptococcus spp.* 0,81:1, в микробиоте эрозивно-язвенных элементов (ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР) соответственно 1:2,04 и 1:1,95, 1:1,87 и 1:1,94, 0,47:1 и 0,49:1. Количественное содержание в микробиоте ретикулярной сетки (группа сравнения) *Lactobacillus spp* составило 6,5 Lg КОЕ/ед., *Candida spp.* от 2,0 до 2,9 Lg КОЕ/ед., *Staphylococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp* и *Lactobacillus spp.* от 3,4 до 6,2 lg КОЕ/мл.

В составе микробиоты эрозивно-язвенных элементов (I и II клинические группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР наблюдается разница в количественном содержании *Candida spp.* - в 26,08% количество от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед (количество выше группы сравнения в 3,0-4,0 раза ($\chi^2=3,909, p=0,049$), в 47,5% случаев от 4,0-6,0 Lg КОЕ/ед (количество выше группы сравнения в 2,0-3,0 раза, $\chi^2=11,700, p<0,001$). Основными этиологически значимыми микроорганизмами, выявляемыми с поверхности ретикулярной сетки и

эрозивно-язвенных элементов являются *Candida* spp (26,08%, 47,5%) и *Fusobacteriia* spp (52,17%, 50,0%) (Таблица 15а).

Таблица 15а - Показатели видового состава микробиоты поверхности ретикулярной сетки (группа сравнения) и эрозивно-язвенных элементов (I и II основные клинические группы)

Микроорганизм	Исследуемая группа n=111						Статистика χ^2 p-уровень (в том числе с поправкой Йейтса)	
	Группа сравнения типичная форма (L43.80) КПЛ СОР поверхность ретикулярной сетки		I основная клиническая группа с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=86) поверхность эрозивно-язвенных элементов		II основная клиническая группа с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)			
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	I от гр. сравнения	II от гр. сравнения
Грамм+ факультативно - анаэробные кокки								
<i>Streptococcus spp</i>	21	84,0	45	97,83	37	92,5	$\chi^2=2,854$, $p=0,092$	$\chi^2=0,441$, $p=0,507$
			$\chi^2=0,431$, $p=0,512$					
<i>Str. Sanguis</i>	8	32,0	18	39,13	13	32,5	$\chi^2=0,355$, $p=0,552$	$\chi^2=0,002$, $p=0,967$
			$\chi^2=0,408$, $p=0,523$					
<i>Str. Mutans</i>	7	28,0	13	28,26	10	25,0	$\chi^2=0,001$, $p=0,982$	$\chi^2=0,072$, $p=0,789$
			$\chi^2=0,116$, $p=0,734$					
β -гемол. стрептококк	1	4,0	10	21,73	9	22,5	$\chi^2=3,893^*$, $p=0,049$	$\chi^2=4,205^*$, $p=0,041$
			$\chi^2=0,007$, $p=0,933$					
др виды	5	20,0	4	8,69	5	12,5	$\chi^2=1,870$, $p=0,172$	$\chi^2=0,665$, $p=0,416$
			$\chi^2=0,330$, $p=0,566$					
<i>Staph. Spp</i>	6	24,0	24	52,17	19	47,5	$\chi^2=5,269^*$, $p=0,022$	$\chi^2=3,590$, $p=0,059$
			$\chi^2=0,187$, $p=0,666$					
<i>Staph. Aureus</i>	2	8,0	9	19,57	9	22,5	$\chi^2=0,889$, $p=0,346$	$\chi^2=1,385$, $p=0,240$
			$\chi^2=0,111$, $p=0,739$					
<i>Staph. Haemolyticus</i>	4	16,0	11	23,91	8	20,0	$\chi^2=0,663$, $p=0,436$	$\chi^2=0,164$, $p=0,686$
			$\chi^2=0,190$, $p=0,663$					

Продолжение таблицы 15

др виды	0	0	4	8,69	2	5,0	$\chi^2=0,958$; $p=0,328$	$\chi^2=0,158$; $p=0,692$
			$\chi^2=0,061, p=0,806$					
<i>Enterococcus spp.</i>	5	20,0	10	19,56	8	20,0	$\chi^2=0,029$; $p=0,864$	$\chi^2=0,000$; $p=1,000$
			$\chi^2=0,039, p=0,844$					
Грамм- факультативно - анаэробные кокки								
<i>Neisseria spp.</i>	19	76,0	22	47,82	17	45,5	$\chi^2=5,269^*$; $p=0,022$	$\chi^2=6,987^{**}$; $p=0,009$
			$\chi^2=0,245, p=0,621$					
Грамм+ факультативно-анаэробные палочки								
<i>Actinobacillus spp</i>	21	84,0	24	52,17	27	67,5	$\chi^2=7,069^{**}$; $p=0,008$	$\chi^2=2,169$; $p=0,141$
			$\chi^2=2,082, p=0,150$					
<i>Lactobacillus spp.</i>	17	68,0	21	45,65	18	45,0	$\chi^2=3,252$; $p=0,072$	$\chi^2=3,275$; $p=0,071$
			$\chi^2=0,004, p=0,952$					
<i>Corynebacterium spp.</i>	20	80,0	37	80,43	33	82,5	$\chi^2=1,749$; $p=0,186$	$\chi^2=1,220$; $p=0,270$
			$\chi^2=0,060, p=0,807$					
Грамм- факультативно-анаэробные палочки								
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3	10,87	5	10,87	4	10,0	$\chi^2=0,021$; $p=0,886$	$\chi^2=0,064$; $p=0,801$
			$\chi^2=0,017, p=0,896$					
<i>Fusobacteriia spp.</i>	2	8,0	24	52,17	20	50,0	$\chi^2=11,781^{**}$; $p<0,001$	$\chi^2=10,317^{**}$; $p=0,002$
			$\chi^2=0,348, p=0,555$					
<i>Leptotrichia buccalis</i>	23	92,0	41	89,13	35	87,5	$\chi^2=0,150$; $p=0,699$	$\chi^2=0,324$; $p=0,570$
			$\chi^2=0,055, p=0,815$					
Дрожжеподобные грибы								
<i>Candida spp.</i>	1	4,0	12	26,08	19	47,5	$\chi^2=3,909^*$; $p=0,049$	$\chi^2=11,700^{**}$; $p<0,001$
			$\chi^2=4,255^*, p=0,040$					

Примечание: полужирным шрифтом выделены χ^2 статистики, рассчитанные с поправкой Йейтса. *, **, *** - различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно

В таблице 15b представлено разделение I и II основных клинических групп на равновеликие клинические подгруппы (по критерию хи-квадрат, в том числе с поправкой Йейтса), что является обоснованием в дальнейшем для выбора метода

лечения. В составе микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов полученной у пациентов основных клинических подгрупп наблюдается встречаемость Грам+факультативно - анаэробные кокков и Грам- факультативно-анаэробных палочек в одинаковом количестве, Грам- факультативно - анаэробных кокков превалировало в клинической подгруппе Ia и IIa, Грам+ факультативно-анаэробных палочек в Ib и IIb, при этом наблюдается существенное превалирование *Candida spp* в составе микробиоты IIa клинической подгруппы по сравнению с Ia подгруппой.

Таблица 15b - Показатели видового состояния микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов внутри I (n=46) и II (n=40) основных клинических групп с ЭЯФ КПЛ L43.82 COP

Микроорганизм	Основная клиническая группа							
	I основная клиническая группа, n=46				II основная клиническая группа, n=40			
	Ia основная клиническая подгруппа с ЭЯФ КПЛ (n=23)		Ib основная клиническая подгруппа с ЭЯФ КПЛ (n=23)		IIa основная клиническая подгруппа с ЭЯФ КПЛ (n=20)		IIb основная клиническая подгруппа с ЭЯФ КПЛ (n=20)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Грамм+ факультативно - анаэробные кокки								
<i>Streptococcus spp</i>	23	100	22	95,65	19	95,0	18	90,0
	$\chi^2=0,000, p=1,000$				$\chi^2=0,000, p=1,000$			
<i>Str. Sanguis</i>	8	34,78	10	43,48	7	35,0	6	30,0
	$\chi^2=0,365, p=0,546$				$\chi^2=0,114, p=0,736$			
<i>Str. Mutans</i>	7	30,43	6	26,09	6	30,0	4	20,0
	$\chi^2=0,107, p=0,744$				$\chi^2=0,533, p=0,466$			
β -гемол. стрептококк	6	26,09	4	17,39	4	20,0	5	25,0
	$\chi^2=0,511, p=0,475$				$\chi^2=0,143, p=0,705$			
др виды	2	4,34	2	4,34	2	10,0	3	15,0
	$\chi^2=0,274, p=0,601$				$\chi^2=0,000, p=1,000$			
<i>Staph. spp.</i>	13	56,52	11	47,82	8	40,0	11	55,0
	$\chi^2=0,348, p=0,555$				$\chi^2=0,902, p=0,343$			
<i>Staph. Aureus</i>	5	21,74	4	17,39	4	20,0	5	25,0
	$\chi^2=0,138, p=0,711$				$\chi^2=0,143, p=0,705$			
<i>Staph. Haemolyticus</i>	6	26,09	5	21,74	4	20,0	4	20,0
	$\chi^2=0,119, p=0,730$				$\chi^2=0,000, p=1,000$			

Продолжение таблицы 15b

др виды	2	8,69	2	8,69	0	0	2	10,0
	$\chi^2=0,274, p=0,601$				$\chi^2=0,526, p=0,469$			
<i>Enterococcus spp.</i>	4	17,39	6	26,09	5	25,0	3	15,0
	$\chi^2=0,511, p=0,475$				$\chi^2=0,625, p=0,430$			
Грамм- факультативно - анаэробные кокки								
<i>Neisseria spp.</i>	12	52,17	10	43,48	9	45,0	8	40,0
	$\chi^2=2,082, p=0,150$				$\chi^2=0,114, p=0,736$			
Грамм+ факультативно-анаэробные палочки								
<i>Actinobacillus spp</i>	24	52,17	27	67,5	14	70,0	13	65,0
	$\chi^2=2,082, p=0,150$				$\chi^2=0,003, p=0,960$			
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	39,13	12	52,17	7	35,0	11	55,0
	$\chi^2=0,789, p=0,375$				$\chi^2=1,616, p=0,204$			
<i>Corynebacterium spp.</i>	18	78,26	19	82,61	18	90,0	15	75,0
	$\chi^2=0,138, p=0,711$				$\chi^2=0,693, p=0,406$			
Грамм- факультативно-анаэробные палочки								
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3	13,04	2	8,69	2	10,0	2	10,0
	$\chi^2=0,000, p=1,000$				$\chi^2=0,278, p=0,599$			
<i>Fusobacteriia spp.</i>	13	56,52	11	47,82	11	55,0	9	45,0
	$\chi^2=0,348, p=0,555$				$\chi^2=0,400, p=0,528$			
<i>Leptotrichia buccalis</i>	19	82,61	22	95,65	17	85,0	18	90,0
	$\chi^2=0,898, p=0,344$				$\chi^2=0,000, p=1,000$			
Дрожжеподобные грибы								
<i>Candida spp.</i>	6	26,09	10	43,48	8	40,0	7	35,0
	$\chi^2=1,533, p=0,216$				$\chi^2=0,107, p=0,744$			

Применчание: полужирным шрифтом выделены χ^2 статистики, рассчитанные с поправкой Йейтса.

Полученные межгрупповые различия в составе микробиоты поверхности ретикулярной сетки и с эрозивно-язвенных элементов позволили корректно провести разделение пациентов I и II основных клинических групп ЭЯФ КПЛ СОР (L43.82) внутри каждой на две основные клинические подгруппы (Ia, Ib и IIa, IIb), что в данном случае явилось в дальнейшем основанием для выбора метода лечения, оценки его эффективности, а также динамического наблюдения.

3.5 Оценка показателя интенсивности уровня ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале, качества жизни по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

В среднем показатель интенсивности уровня ноцицептивной боли по шкале ВАШ на момент первичного обследования пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР составил в среднем $5,84 \pm 0,16$ и $6,78 \pm 0,12$ балла, что дало возможность подтверждения уровня ее интенсивности от умеренной до значительной. Наблюдаются различия в интенсивности уровня ноцицептивной боли между I и II основными клиническими группами ($p > 0,2$), что обосновывает корректное разделение пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, при этом показатель статистически значимо согласно критерию Мана-Уитни отличается от уровня боли в группе сравнения (типичная форма (L43.80) КПЛ СОР) ($p < 0,001$). (Таблица 16).

Таблица 16 - Средние значения показателей интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Показатели ноцицептивной боли по шкале ВАШ в баллах / клинические группы	I основная клиническая группа с эрозивно-язвенной формой КПЛ (L43.82) СОР (n=46)	II основная клиническая группа с эрозивно-язвенной формой КПЛ (L43.82) СОР (n=40)	Группа сравнения -с типичной формой КПЛ (L43.80) СОР (n=25)	Достоверность согласно Критерию Мана-Уитни p_1 – I и II гр. p_2 – I и срав. гр. p_3 – II и срав. гр.
Боль при приеме пищи (баллы)	$6,12 \pm 0,06^*$	$7,03 \pm 0,07^*$	0	$p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Боль при проведении инд гигиены полости рта (баллы)	$5,97 \pm 0,03^*$	$6,84 \pm 0,16^*$	0	$p_1 = 0,009, p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Боль при разговоре (баллы)	$5,15 \pm 0,05^*$	$5,98 \pm 0,02^*$	0	$p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Боль при пальпации СО во время осмотра (баллы)	$5,93 \pm 0,07^*$	$6,95 \pm 0,05^*$	0	$p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Продолжение таблицы 16

Средние показатели интенсивности боли (баллы)	5,84±0,16*	6,78±0,12*	0	$p_1=0,049, p_2<0,001$ $p_3<0,001$
---	------------	------------	---	---------------------------------------

Примечание* - различия с группой сравнения статистически значимы при $p<0,001$.

Общее состояние пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР характеризовалось значительной эмоциональной тревожностью, наличием боли неврологического характера, проявляющимися в виде симптомов жжения и сухости. Для I и II клинических групп с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР изучаемые симптомы статистически значимо отличались от жалоб в группы сравнения (L43.80), при $p<0,001$ согласно критерию хи-квадрат с поправкой Йетса, в тоже время между собой основные группы по частоте жалоб различного типа значимо не различались ($p>0,2$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели симптомов жжения, зуда, стянутости и ксеростомии в исследуемых клинических группах пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Показатели	Группа сравнения-типичная форма (L43.80) КПЛ СОР (n=25)		I основная клин. Группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=46)		II основная клин. группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
			Статистика χ^2 (с поправкой Йетса) с группой сравнения, p-уровень		Статистика χ^2 (с поправкой Йетса) с группой сравнения, p-уровень	
Симптомы						
Жжение	0	0	46	41,44	40	36,04
			$\chi^2=38,830, p<0,001$		$\chi^2=29,857, p<0,001$	
			$\chi^2=0,755, p=0,385$			
Зуд	0	0	26*	56,52	20*	18,02
			$\chi^2=19,926, p<0,001$		$\chi^2=15,785, p<0,001$	
			$\chi^2=0,366, p=0,546$			
Стянутость СОР	0	0	31	67,39	40*	100

Продолжение таблицы 17

Симптом ксеростомии	0	0	34*	73,91	30*	75,0
			$\chi^2=32,558, p<0,001$		$\chi^2=31,869, p<0,001$	
	$\chi^2=0,013, p=0,909$					

Примечание: * - различия с группой сравнения статистически значимы при $p<0,001$.

Изучение критериев качества жизни (КЖ) по опроснику ОНП 49-RU показало, что у пациентов группы сравнения (типичная форма КПЛ (L43.80) СОР) наблюдается достоверное ($p<0,001$) приближение изучаемых параметров от показателей нормы по Гилевой О.С. ($24,47\pm 2,12$), ниже (в 1,68 и в 1,56 раза). У пациентов I и II основных клинических групп с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР основной вклад в снижение КЖ по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU (на 120%) вносили все изучаемые показатели, которые не только объективизировали, но и подтвердили ощущения ноцицептивной боли, но и проявлений невропатической боли в виде симптома жжения. В среднем все изучаемые показатели КЖ были достоверно ($p<0,001$) нормы по О.С. Гилевой, и почти в 1,62 раза превышали данные показатели группы сравнения, за исключением составляющей показателя «Физическая нетрудоспособность» ($p<0,001$). При этом составляющие ОНП-49-RU для I и II основных клинических групп не различались ($p>0,2$). Значительное изменение отражалось по показателю «Психологический дискомфорт», что связано с болевыми симптомами, отсутствием эффективности от проводимого ранее лечения, наличием рецидивов, а также длительным периодом эпителизации СОР при ЭЯФ (L43.82) КПЛ, но и при типичной форме (L43.80) КПЛ этот показатель связан с психологическим дискомфортом пациента и выраженным состоянием канцерофобии, а также страхом по поводу диспансерного наблюдения ($p_1=0,894, p_2=0,447, p_3=0,340$).

Показатель «Психологическая нетрудоспособность» в среднем составил предел $25,25\pm 0,75$ балла, повышение в 1,03 раза, ($p_1=0,864, p_2=0,745, p_3=0,701$), показатель «Социальная нетрудоспособность» - $19,35\pm 0,65$ балла, повышение в 1,1 раза ($p_1=0,973, p_2=0,801, p_3=0,831$), что

было связано с нарушением не только привычного социального поведения пациентов, но и наличием выраженной раздражительности, вынужденными ограничениями в общении, по сравнению с группой сравнения. Анализ показателя «Инвалидность» или ущерб значительно превалирует в группах с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР ($p_1=0,953$), и это обосновано не только изменениями в психологических и физических показателях, но и высокими материальными затратами на комплексное лечение и качественное обследование (Таблица 18).

Таблица 18 - Средние значения показателей качества жизни пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU

Показатели качества жизни (баллы)/клинические группы	I основная клиническая группа с эрозивно-язвенной формой КПЛ (L43.82) СОР (n=46)	II основная клиническая группа с эрозивно-язвенной формой КПЛ (L43.82) СОР (n=40)	Группа сравнения -с типичной формой КПЛ (L43.80) СОР (n=25)	Достоверность согласно Критерию Манна-Уитни p_1 – I и II гр., p_2 – I и срав. гр. p_3 – II и срав. гр.
Ограничение функции	35,96±0,04***	35,51±0,49***	25,75±1,25	$p_1=0,799$, $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Физический дискомфорт, боль	35,75±0,25***	35,91±0,09***	16,59±1,41	$p_1=0,794$, $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Психологический дискомфорт	19,05±0,77	19,40±0,60	18,28±1,62	$p_1=0,894$, $p_2=0,447$ $p_3=0,340$
Физическая нетрудоспособность	35,92±0,08***	35,52±0,48*	26,61±1,39	$p_1=0,568$, $p_2<0,001$ $p_3=0,014$
Психологическая нетрудоспособность	25,25±0,75	25,58±0,52	24,42±3,58	$p_1=0,864$, $p_2=0,745$ $p_3=0,701$
Социальная нетрудоспособность	19,35±0,65	19,25±0,75	17,56±2,44	$p_1=0,973$, $p_2=0,801$ $p_3=0,831$
Инвалидность (ущерб)	23,32±0,68	23,45±0,55*	21,17±1,03	$p_1=0,953$, $p_2=0,901$ $p_3=0,883$
ΣОНIP-49-RU	194,6±3,22** (129%)	194,6±3,48** (129%)	150,38±12,72 (100%)	$p_1=0,988$, $p_2=0,007$ $p_3=0,009$
ΣОНIP-49-RU на 1 пациента	27,8±0,54*	27,8±0,50*	21,48±1,82	$p_1=0,988$, $p_2=0,042$ $p_3=0,05$
в среднем нижняя граница	26,6±0,4*** (128%)	25,88±0,12*** (124%)	20,75±1,18 (100%)	$p_1=0,212$, $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
в среднем верхняя граница	29,0±0,8* (118%)	29,0±0,6* (118%)	24,47±2,24 (100%)	$p_1=0,956$, $p_2=0,039$ $p_3=0,021$

Примечание: * - различия с группой сравнения статистически значимы при $p<0,001$.

Полученные показатели качества жизни обоснованы более тяжелыми клиническими проявлениями ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР, а также значительным функциональным, физическим и психологическим дискомфортом, которые испытывали данные пациенты.

3.6 Дифференцированный подход в оценке рисков развития и утяжеления патологического процесса на слизистой оболочке рта у пациентов с эрозивно-язвенной формой (L43.82) красного плоского лишая слизистой оболочки рта

В исследуемых пробах ротовой жидкости пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (I и II основные клинические группы) увеличены значения спонтанной светимости в 1,4 и 1,32 раза ($p < 0,05$), светосумма свечения – в 1,75 и 1,47 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой сравнения (L43.80). (Таблица 19, Рисунок 22).

Таблица 19 – Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости в исследуемых клинических группах пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ

Показатели	Группа сравнения-типичная форма (L43.80) КПЛ СОР (n=25)	I основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=46)	II основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)
		$m \pm \sigma$	$m \pm \sigma$
		p -уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)	p -уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)
p -уровень согласно Мана-Уитни			
Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости (у.е.)			
Спонтанная светимость	5,85±0,55	8,12±0,47*	7,74±0,26*
		$p=0,031$	$p=0,040$
		$p=0,251$	
Светосумма свечения	16,33±0,67	28,63 ±0,46**	24,03 ±1,55**
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
		$p=0,314$	
Максимальная светимость	5,07±0,93	8,15 ±0,25*	7,94±0,15*
		$p=0,024$	$p=0,014$
		$p=0,602$	

Примечание: *, ** - различия с группой сравнения статистически значимы при $p < 0,05$ и $p \leq 0,001$ соответственно.

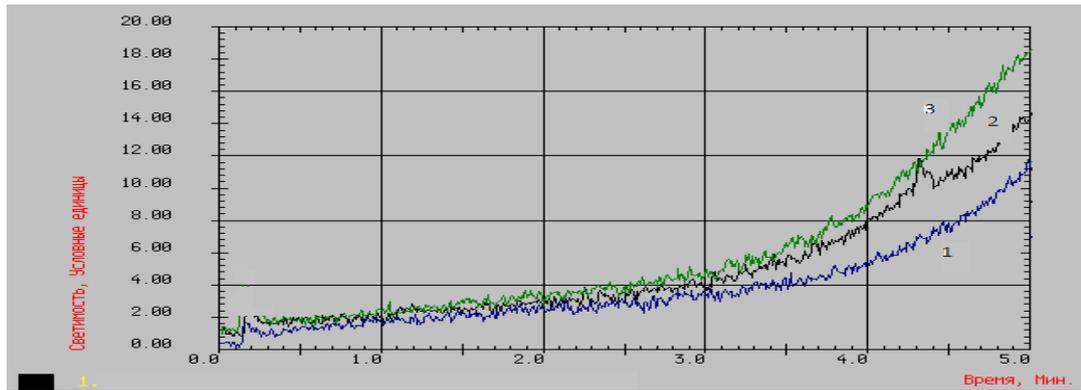


Рисунок 22 - Запись показателей хемилюминесценции ротовой жидкости в исследуемых клинических группах пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР: 1-Группа сравнения (L43.80) КПЛ СОР, 2 - II основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, 3- I основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР.

Анализ цитогрaмм бyкaльного эпителия (окраска по Гимза) полученных поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов пациентов с ЭЯФ (L43.82) и типичной (L43.80) формами КПЛ СОР показал изменение числа клеток с ядерными аберрациями (Рисунок 23-34).

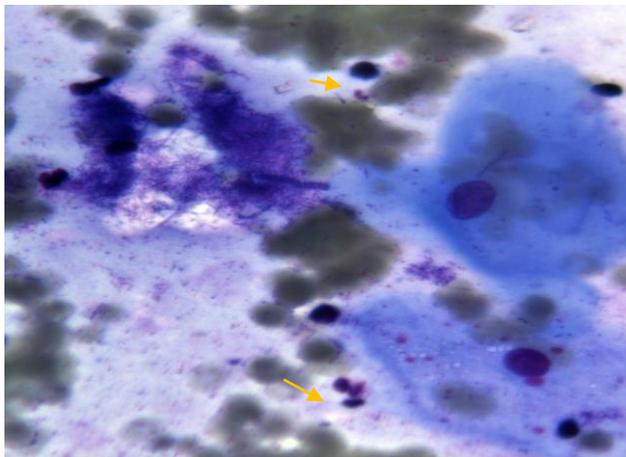


Рисунок 23 - Микроядра (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов.

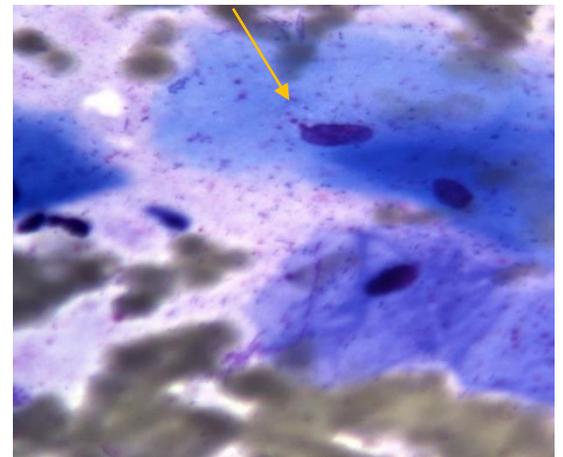


Рисунок 24 - Микроядра (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности ретикулярной сетки.

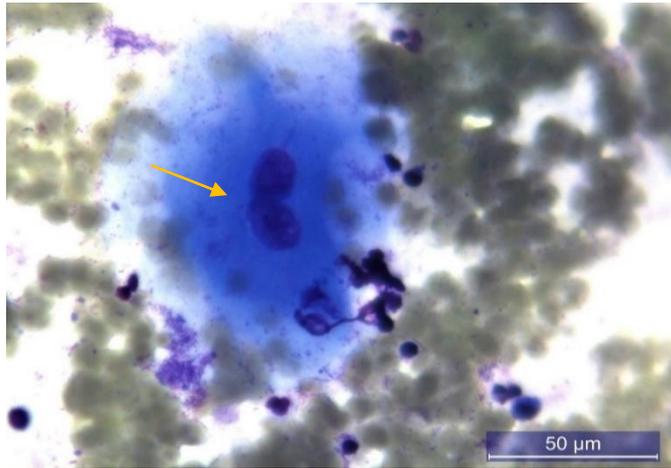


Рисунок 25 - Двойное ядро в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

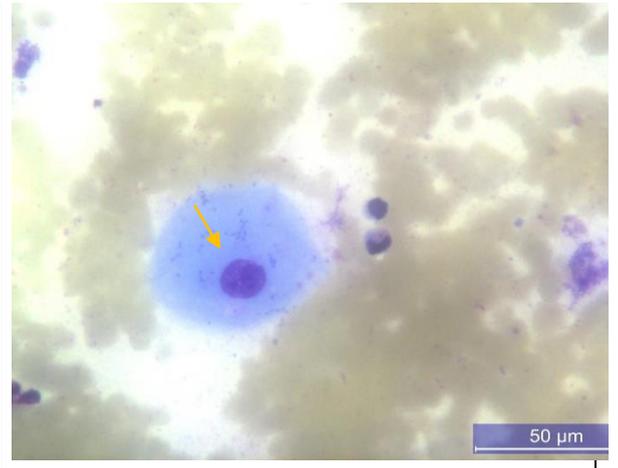


Рисунок 26 - Вакуолизация ядра в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

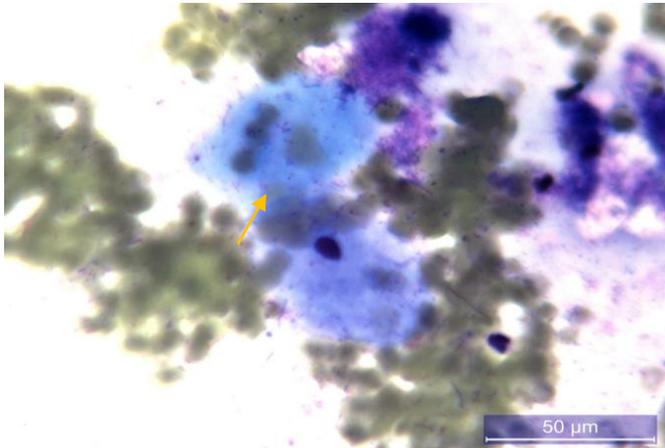


Рисунок 27 - Кариолизис (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности ретикулярной сетки.

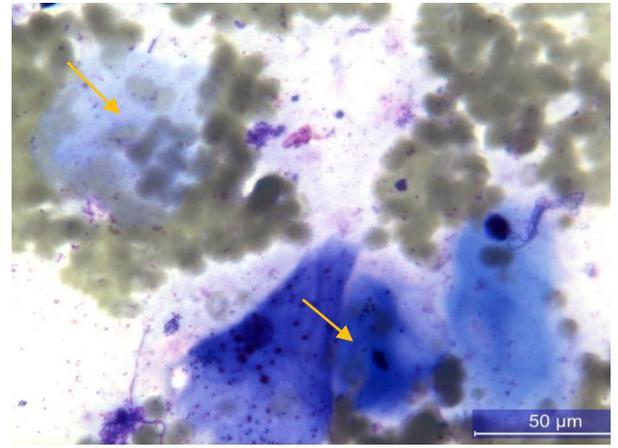


Рисунок 28- Кариолизис (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов.

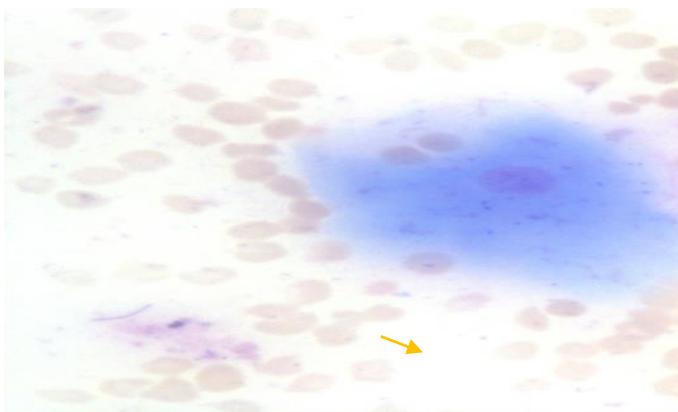


Рисунок 29 - Кариолизис (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

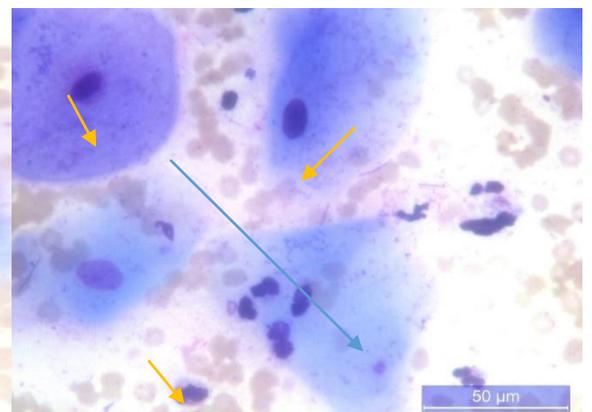


Рисунок 30 - Кариорексис (↑) и кариопикноз (↑) в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или

ретикулярной сетки.

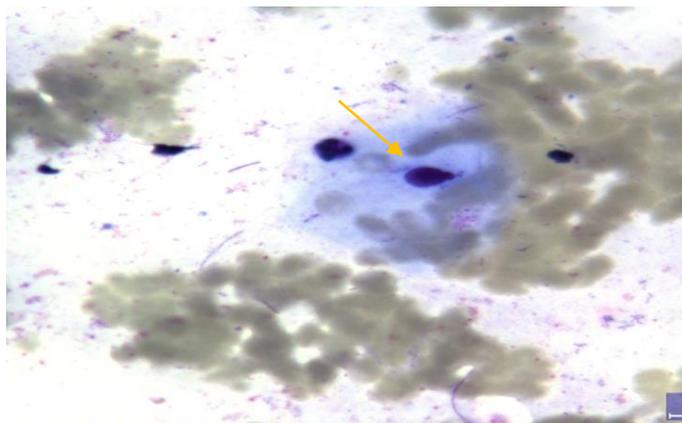


Рисунок 31 - Протрузия типа «разбитое яйцо» в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

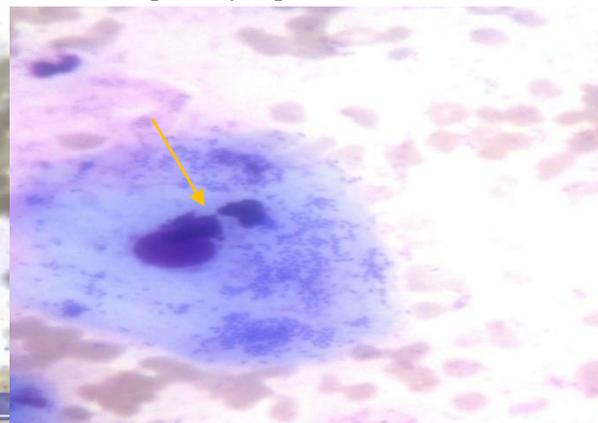


Рисунок 32 - Протрузии типа «язык» в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

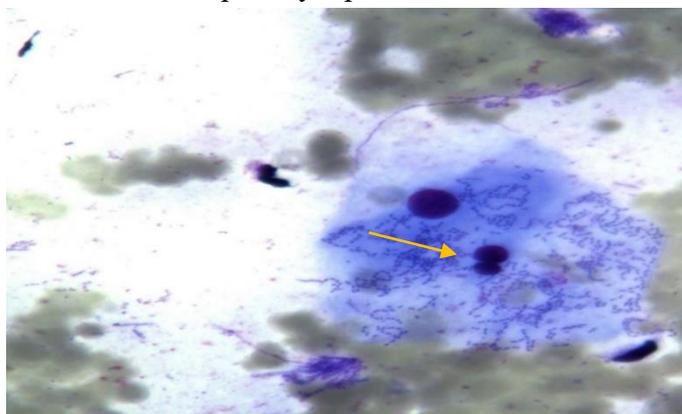


Рисунок 33 - Насечка ядра в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

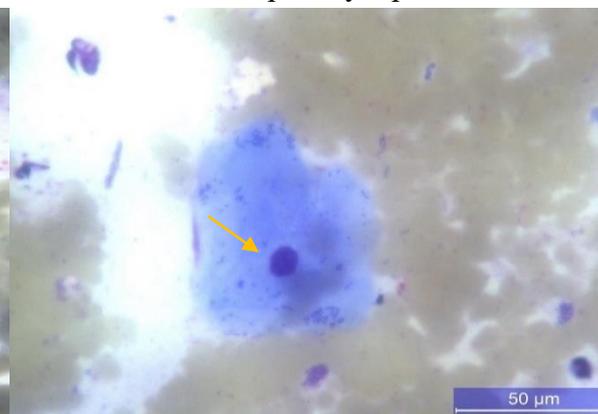


Рисунок 34 - Перинуклеарная вакуоль в цитологических препаратах полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов и или ретикулярной сетки.

В цитологических препаратах зоны ретикулярной сетки ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР наблюдается повышение количества микроядер, протрузии микроядра ($p=0,341$, $p=0,201$), показателей завершения деструкции ядра ($p=0,867$, $p=0,152$, $p=0,709$), снижение протрузии типа «язык» ($p=0,219$) в сравнении с зоной ретикулярной сетки группы сравнения (L43.80), однако эти превышения не являются статистически значимыми, $p>0,2$. Статистически значимых различий в цитограмах ретикулярной сетки для пациентов I и II основных клинических групп с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР не выявлено ($p>0,2$) (Таблица 20).

В цитограммах буккального эпителия с зоны эрозивно-язвенных элементов превалирует частота показателей завершения деструкции ядра - кареорексиса, кареорексиса и кариолизиса в 1,09, 1,47 и 1,29 раза по сравнению с зоной ретикулярной сетки и участками гиперемии ($p>0,5$, $p<0,05$, $p>0,2$). Кареорексис и кариолизис значимо чаще наблюдаются в цитограмме (II основная группа), зона ретикулярной сетки и гиперемии ($p<0,1$), так и в зоне эрозивно-язвенных элементов ($p<0,001$). Частота насечки ядра превалирует в зоне эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР ($p<0,2$), так и в зоне ретикулярной сетки и гиперемии (группа сравнения L43.80) ($p=0,745$), однако эти превышения не являются статистически значимыми, $p>0,2$. При этом значимо чаще ($p<0,001$) встречается насечка ядра (группа II), при заборе материала в зоне ретикулярной сетки и гиперемии – статистически значимых различий в частоте встречаемости насечки ядра в группах I и II не наблюдается ($p>0,1$). Сумма нарушений апоптозного индекса не различается от формы КПЛ СОР ($p>0,1$), но различается в зависимости от места забора буккального эпителия ($p<0,1$) – в 1,19 раз выше в зоне эрозивно-язвенных элементов, выявлены значимые различия в группе II с зоны эрозивно-язвенных элементов ($p<0,1$) (Таблица 20 и Таблица 20а).

Таблица 20 - Частота встречаемости клеток с ядерными аномалиями в буккальном эпителии с ретикулярной сетки в зависимости от формы КПЛ

Нарушения в буккальном эпителии	Типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)	Эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=86)	I основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=46)	II основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)
		p-уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)	p-уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)	p-уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)
Цитогенетические показатели				
Микроядро	1,82±0,47 100%	2,17±0,32 119%	2,14±0,30 118%	2,21±0,33 121%
		p=0,341	p=0,305	p=0,278
		Z=0,401; p=0,688		

Продолжение таблицы 20

Протрузия микроядра	0,75±0,35 100%	1,09±0,32 145%	1,01 ±0,21 135%	1,18±0,42 157%
		$p=0,201$	$p=0,211$	$p=0,198$
		$Z=0,756; p=0,449$		
Протрузия микроядра (типа «язык»)	0,69±0,11 100%	0,42±0,12 60,9%	0,40±0,11 58%	0,44±0,14 64%
		$p=0,219$	$p=0,205$	$p=0,220$
		$Z=0,755; p=0,450$		
Показатели завершения деструкции ядра				
Кариопикноз	6,03±0,17 100%	6,16±0,42 102%	5,94±0,43 58%	6,41±0,36 112%
		$p=0,867$	$p=0,883$	$p=0,319$
		$Z=1,356; p=0,175$		
Карееорексис	2,93±0,26 100%	3,32±0,25 113%	2,94±0,32 100%	3,76±0,18* [#] 128%
		$p=0,152$	$p=0,899$	$p=0,054$
		$Z=1,856; p=0,063$		
Кариолизис	0,55±0,14 100%	0,67±0,23 121%	0,54±0,30 98%	0,82±0,15* 149%
		$p=0,709$	$p=0,912$	$p=0,092$
		$Z=1,401; p=0,161$		
Показатели пролиферации ядра				
Насечка ядра	4,51±0,49 100%	4,67 ±0,33 103%	4,54±0,49 101%	4,82 ± 0,09 107%
		$p=0,745$	$p=0,940$	$p=0,314$
		$Z=1,376; p=0,169$		
Апоптозный индекс				
Сумма нарушений АИ	17,28±1,73 100%	18,5±1,99 107%	17,51±2,02 101%	19,64±1,67* [#] 114%
		$p=0,443$	$p=0,615$	$p=0,064$
		$Z=1,776; p=0,076$		

Примечание: * -различия с группой с типичной формой КПЛ статистически значимы при $p<0,1$; # - различия между встречаемости клеток в I и II клинических группах статистически значимы при $p<0,1$.

Таблица 20а - Частота встречаемости клеток с ядерными аномалиями в букальном эпителии с поверхности эрозий и язв у пациентов с ЭЯФ (L43.80) КПЛ

Нарушения в эпителиальных клетках	Эрозивно-язвенная форма (L43.80) КПЛ СОР (n=86)	I основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=46)	II основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)
		<i>p</i> -уровень согласно Мана-Уитни	
Цитогенетические показатели			
Микроядро	2,59±0,21	2,34±0,22	2,88±0,18
		Z=1,116; <i>p</i> =0,264	
Протрузия микроядра	1,22±0,28	1,21±0,30	1,23±0,25
		Z=0,186; <i>p</i> =0,852	
Протрузия микроядра (типа «язык»)	0,75±0,06	0,62±0,05**	0,90±0,08
		Z=2,019; <i>p</i> =0,043	
Показатели завершения деструкции ядра			
Кариопикноз	6,73±0,36	6,59±0,39	6,89±0,30
		Z=0,844; <i>p</i> =0,399	
Карреорексис	4,87±0,22	4,12±0,24***	5,73±0,19
		Z=4,003; <i>p</i> <0,001	
Кариолизис	0,87±0,13	0,71±0,12*	1,05±0,14
		Z=1,779; <i>p</i> =0,075	
Показатели пролиферации ядра			
Насечка ядра	4,92 ± 0,08	4,66±0,8***	5,22±0,08
		Z=3,292; <i>p</i> <0,001	
Апоптозный индекс			
Сумма нарушений АИ	21,95±1,34	20,26±1,40*	23,90±1,22
		Z=1,768; <i>p</i> =0,077	

Примечание: *, **, *** - различия между встречаемости клеток в I и II клинических группах статистически значимы при $p<0,1$, $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

В цитологических препаратах наблюдается незначительное увеличение частоты встречаемости показателя некроза клетки - перинуклеарной вакуоли в зоне эрозивно-язвенных элементов в 0,89 раз ($p<0,1$) по сравнению с зоной ретикулярной сетки (группа сравнения), наблюдаются различия в показателях II основной клинической группы, по сравнению с I основной клинической группой ($p<0,05$) (Таблица 20b).

Таблица 20b - Частота встречаемости клеток с некрозом в буккальном эпителии ретикулярной сетки, зоны гипермии и эрозивно-язвенных элементов в зависимости от формы КПЛ

Нарушения в эпителиальных клетках	Типичная форма (L43.80) КПЛ СОР (n=25)	Эрозивно-язвенная форма КПЛ СОР (n=86)	I основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=46)	II основная клиническая группа ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР (n=40)
		<i>p</i> -уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)	<i>p</i> -уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)	<i>p</i> -уровень согласно Мана-Уитни (с группой сравнения)
		<i>p</i> -уровень согласно Мана-Уитни		
Показатель некроза клетки				
Перинуклеарная вакуоль (с ретикулярной сетки и зоны гиперемии)	5,15±0,21 100%	5,23±0,26 101%	5,24±0,30 101%	5,22±0,21 101%
		<i>p</i> =0,672	<i>p</i> =0,672	<i>p</i> =0,669
		Z=0,233; <i>p</i> =0,816		
Перинуклеарная вакуоль (с поверхности эрозий и язв)	-	5,85±0,16	5,51±0,19*	6,24±0,12
		Z=2,238; <i>p</i> =0,025		

Примечание: * - различия между встречаемости клеток в I и II клинических группах статистически значимы при $p < 0,05$.

3.7 Гистологические, иммуногистологическое, электронномикроскопическое исследование слизистой оболочки щеки в области расположения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая

В многослойном плоском эпителии, неороговевающий слой достигал значительной толщины – 803,5 мкм за счет отложений бесструктурных клеточных масс (толщина 533,1 мкм.) и слущенных роговых клеток эпителия. Клеточные массы представлены раневым эпителиальным дебрисом с наличием воспалительных клеток – нейтрофилов. Сам эпителий характеризовался выраженным гипер- и паракератозом, акантозом - (Рисунок 35 А, Б).

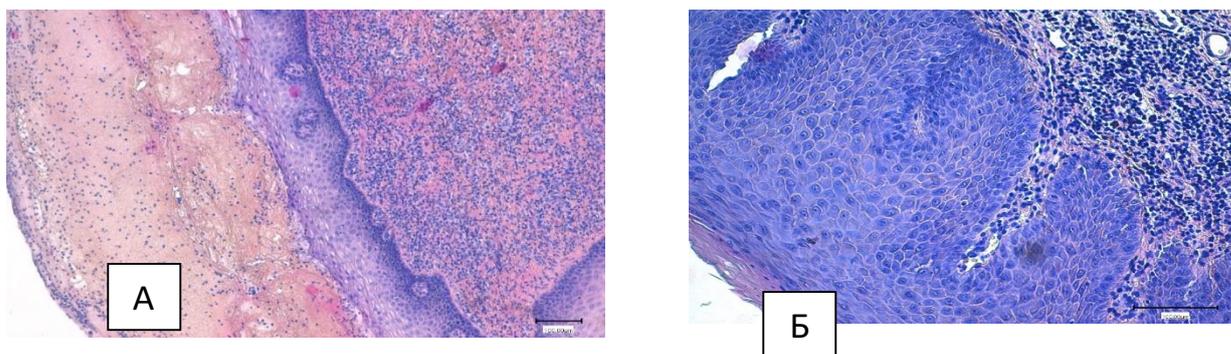


Рисунок 35 - Слизистая оболочка полости рта при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР: А - Отложение бесструктурных клеточных масс и слущенных роговых клеток в эпителии, Б - Гиперкератоз и акантоз. Окраска гематоксилином и эозином.

PCNA⁺ клетки (пролиферативно-активные клетки) располагались в базальном слое в 4-5 рядов, но и проявлялись в шиповатом слое. В клетках эпителия шиповатого слоя наблюдалась вакуольная дегенерация, явления акантолиза (Рисунок 36 А, Б). Ядро овальной или округлой формы, выявлялись одно или чаще два плотных гранулярных ядрышка. Межклеточные мостики сохранены (Рисунок 36 В) Эпителиальные клетки шиповатого слоя также проявляли свойства высокой пролиферативной активности. Ядерно-цитоплазматическое отношение было больше единицы, смещено в сторону ядра. В интерцеллюлярном пространстве выявлялись обломки межклеточных мостиков (Рисунок 36 Г).

Внутриэпидермальная клеточная инфильтрация была представлена: воспалительными клетками – нейтрофилами; иммунокомпетентными клетками – лимфоцитами, макрофагами и клетками Лангерганса (рис. 37 А.), обнаруживались лизосомы, темные тельца Голла, центриоли, рибосомы (рис. 37 Б), у макрофагов наблюдается незаконченный фагоцитоз, что приводит к хронизации воспалительного процесса (рис. 37 В). Деструкции базальной мембраны мог способствовать экзоцитоз протеолитических гранул воспалительных клеток, в частности нейтрофилов (рис. 37 Г).

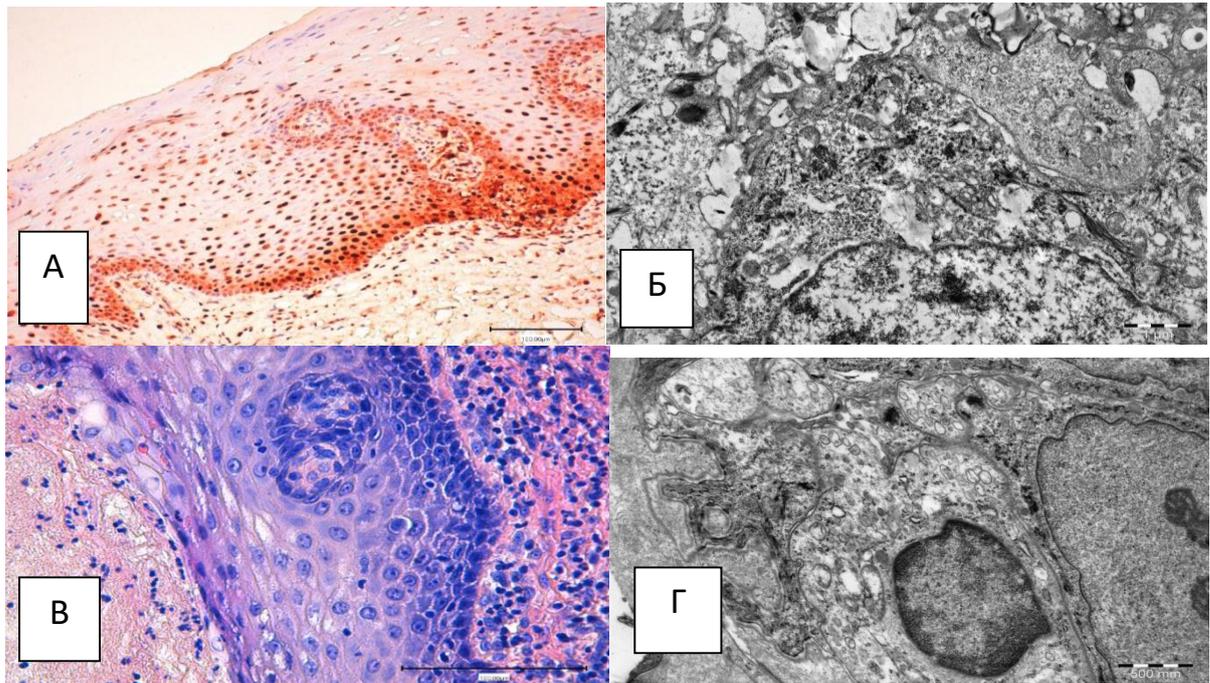


Рисунок 36 - Структура эпителиоцитов базального и шиповатого слоя при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР: А - Пroliferативная активность эпителиальных клеток базального и шиповатого слоя (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления PCNA с докраской гематоксилином, Б - Полигональность, базофилия ядер и цитоплазмы базальных клеток эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, В - Базальные эпителиоциты, Г - Эпителиоциты шиповатого слоя. Электронограмма.

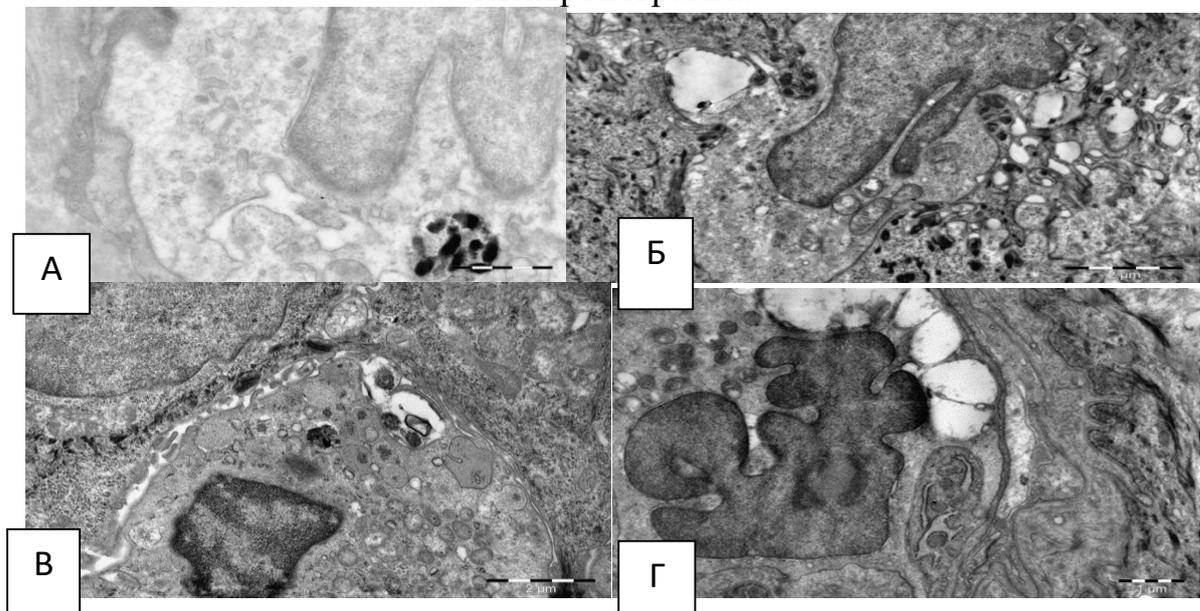


Рисунок 37 - Внутриэпидермальная клеточная инфильтрация при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР: А - Внутриэпидермальный макрофаг – клетка Лангерганса с фагоцитарной вакуолью, Б - лимфоцит в межэпителиоцитарном пространстве, В - Фагоцитарный макрофаг в межэпителиоцитарном пространстве, Г - Сегментоядерный нейтрофил возле базальной мембраны эпителия. Электронограмма.

В некоторых зонах слизистой оболочки стромально-эпителиальный барьер был разрушен. Базальная мембрана четко не определялась, была лизирована. (Рисунок 38А). Некоторые поврежденные зоны слизистой оболочки полости рта обнаруживались с тотальным отсутствием или истончением эпителиального слоя. Происходило оголение стромы, отслоение и отрыв эпителиального пласта. Поверхность покрывал фибриновый налет (Рисунок 38Б).

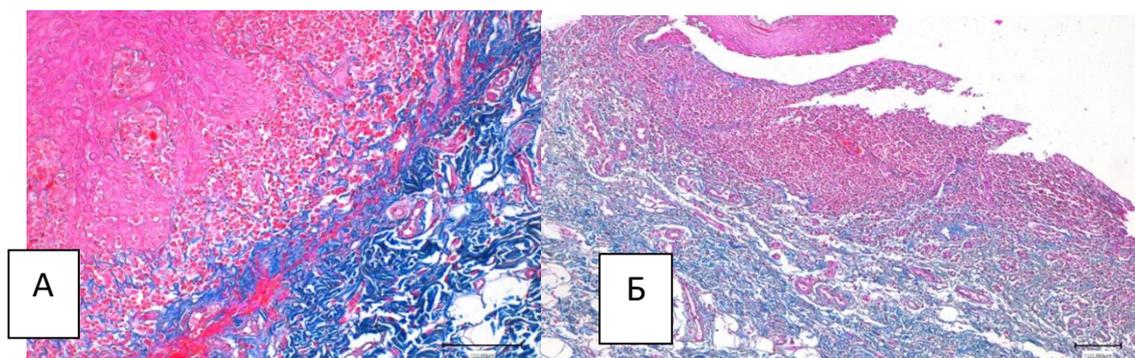


Рисунок 38 - Разрушение стромально-эпителиального барьера при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР: А - Разрушение базальной мембраны, стратификация эпителия, Б - Эрозия слизистой оболочки. Окраска по Маллори.

В собственной пластинке слизистой оболочки выявлялась интенсивная воспалительно-клеточная периваскулярная и диффузная инфильтрация (Рисунок 38А), нарушения со стороны микроциркуляторного русла в виде повышения сосудистой проницаемости, дилатации кровеносных сосудов, полнокровия и стаза эритроцитов, кровоизлияний и геморрагического пропитывание ткани (Рисунок 38 Б). Ультраструктура гемокапилляров указывала на течение интенсивного трансэндотелиального обмена (Рисунок 39 В). Обнаруживались признаки нарушения гематосаливарного барьера, вызванного воспалительными процессами в ткани. Протоки малых слюнных желез были сужены (Рисунок 39 Г). Ультраструктура стенки протока малой слюнной железы указывала на ее гидropическую дистрофию. (Рисунок 39 Д). Интенсивная реакция тучных клеток, которые локализовались периваскулярно (Рисунок 39 Е).

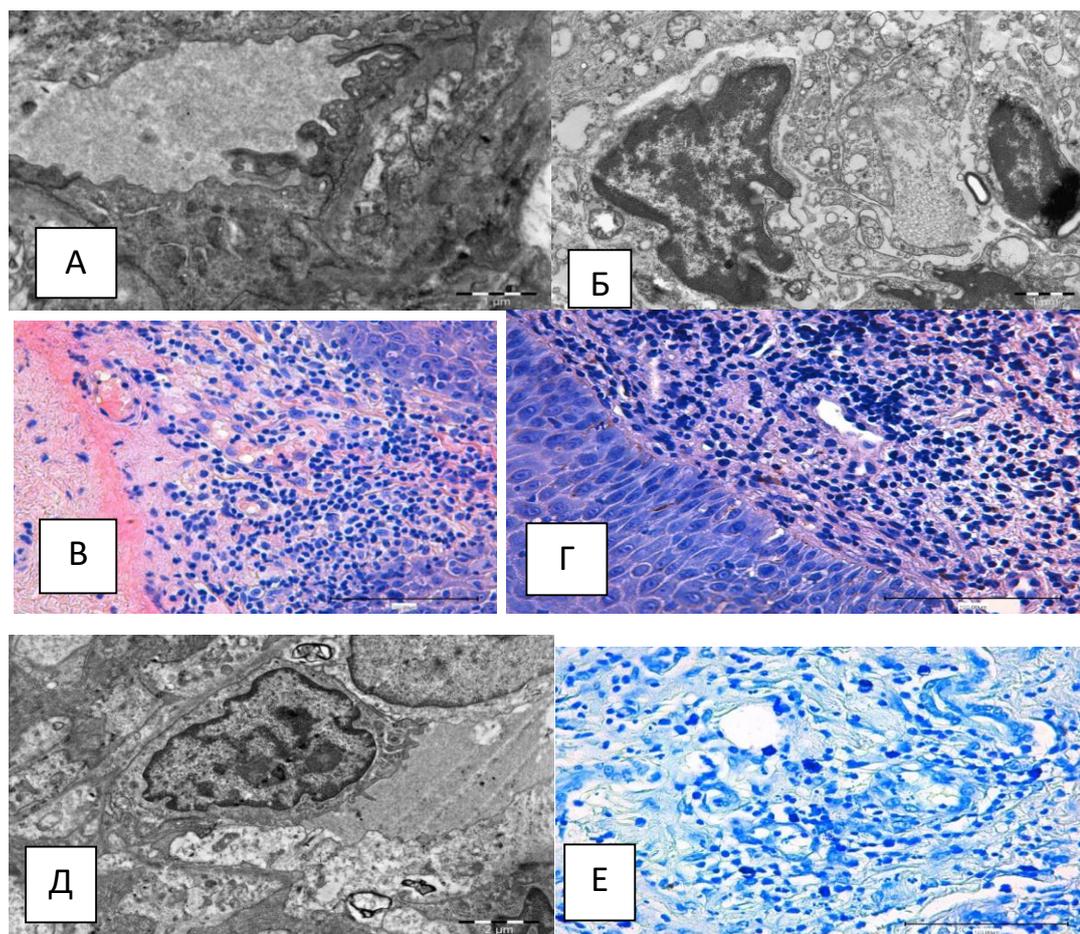


Рисунок 39 - Патоморфологические особенности сосочкового слоя слизистой оболочки полости рта. Эрозивно-язвенная форма (L43.82) КПЛ COP: А - Клеточный дебрис. Электронограмма, Б - Воспалительно-клеточная инфильтрация сосочкового слоя. Стаз эритроцитов, геморрагическое пропитывание ткани. Окраска гематоксилином и эозином, В - Гемокапилляры сосочкового слоя. Электронограмма, Г - Стеноз протоков малых слюнных желез. Окраска гематоксилином и эозином, Д - Проток малой слюнной железы. ПП – просвет протока, ЭП – эпителий протока, ГМК – гладкие мышечные клетки. Электронограмма, Е - Интенсивная реакция тучных клеток. Окраска толуидиновым синим.

Тем не менее, функция слюнных желез была по контролем нервной системы. Морфология безмиелиновых нервных волокон отличалась от нормы. Нервные волокна были отечные, просветленные, расширены. Нейрофилламенты порой отсутствовали, митохондрии были набухшие. Следовательно, можно утверждать, что нейтрофическая функция и регуляция малых слюнных желез в

зоне поражения были нарушены (Рисунок 40А). В нейроплазме обнаруживались мелкие затемненные округлые митохондрии с четкими кристами, они образовывали - Бюнгнеровские ленты (Рисунок 40Б).

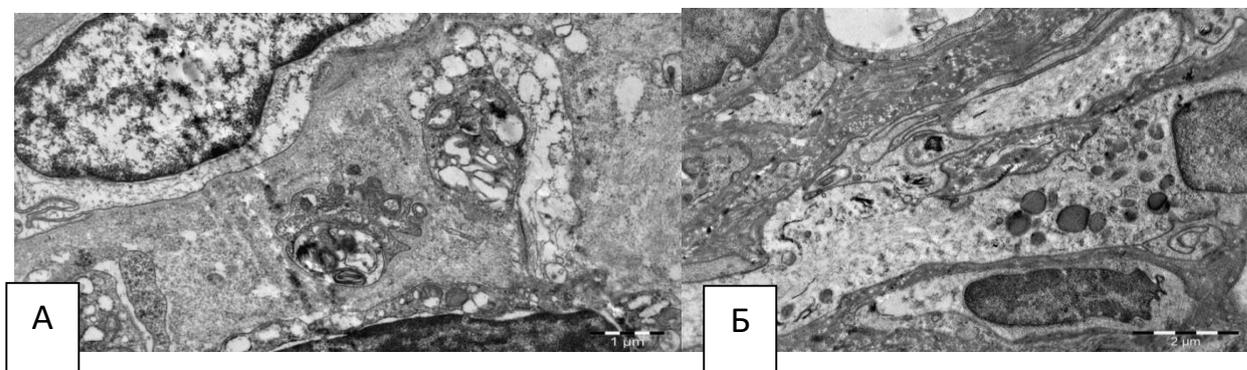


Рисунок 40 - Нарушение иннервации при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР: А - Нейродегенерация осевого цилиндра нервного волокна, Б - Бюнгнеровские ленты. Электронограммы.

Макрофагальная реакция была умеренной по-сравнению с лимфоцитарной (Рисунок 41).

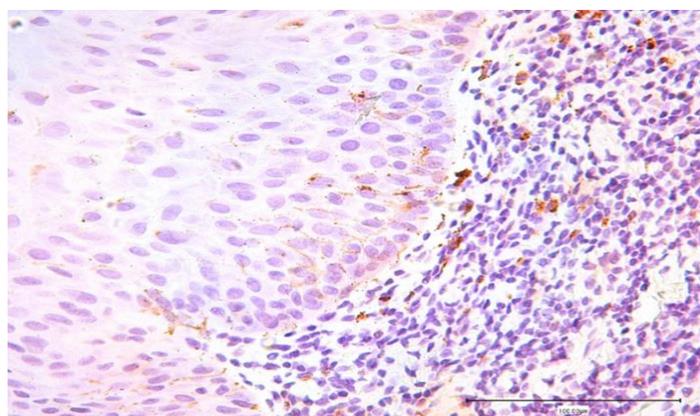


Рисунок 41 - Макрофагальная реакция (CD 68+) клеток при эрозивно-язвенной форме (L43.82) КПЛ СОР (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления CD 68 с докраской гематоксилином.

3.8. Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки полости рта при эрозивно-язвенной и типичной формах красного плоского лишая (КПЛ).

HLA-DR участвует в представлении чужеродных пептидных антигенов иммунной системе с целью выявления или подавления ответов Т- (хелперных) клеток, которые в конечном итоге приводят к выработке антител против того же пептидного антигена. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа (рис. 42). В количественном отношении HLA-DR⁺ клетки при эрозивно-язвенная форме КПЛ значительно превосходили типичную форму. Так, Me=187 (182; 190) Me= 30,14 (28; 32) соответственно при $p \leq 0,05$. (рис. 42А.)

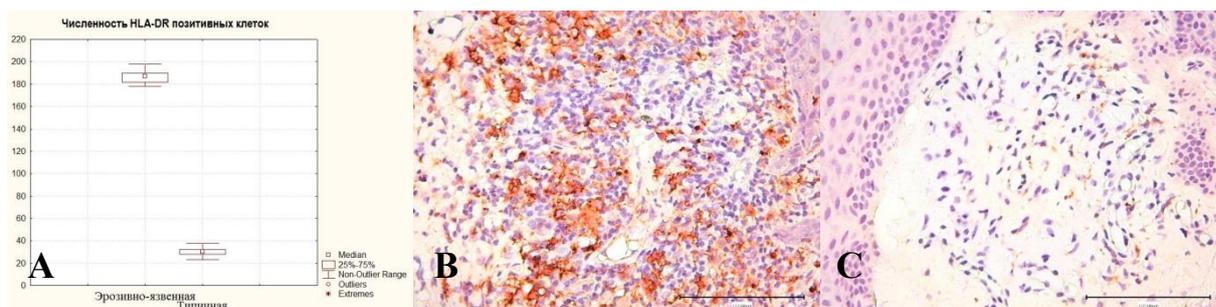


Рис. 42. Выявление HLA-DR⁺ клеток в слизистой оболочке полости рта. А - Численность HLA-DR⁺ клеток. По оси абсцисс - формы заболевания. По оси ординат – количество клеток в полях зрения. В - Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая. С - Типичная форма красного плоского лишая (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления HLA-DR с докраской гематоксилином.

Несмотря на доминирующую роль лимфоцитов в патогенезе КПЛ, в составе воспалительного инфильтрата преобладали макрофаги, которые располагались в эпидермисе и вдоль дерма-эпидермального сочленения. Фагоцитарные макрофаги характеризуют течение воспалительного процесса как затяжное и хроническое (рис. 43). При эрозивно-язвенной форме КПЛ CD

68^+ клетки составили $Me=73$ (71; 76), при типичной $Me=11$ (11; 13) при $p \leq 0,05$ (рис. 2А.).

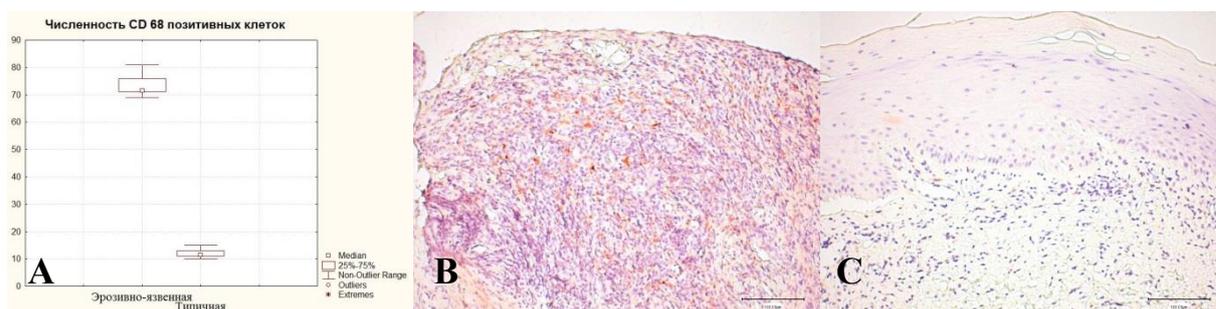


Рис. 43. Выявление $CD 68^+$ клеток. А - Численность $CD68$ макрофагов. По оси абсцисс - формы заболевания. По оси ординат – количество клеток в полях зрения. В - Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая. С - Типичная форма красного плоского лишая (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $CD 68$ с докраской гематоксилином.

Хронический характер заболевания КПЛ также связан с недостаточностью иммуносупрессивных механизмов (рис. 44). При эрозивно-язвенной форме количество $MMP-9^+$ клеток составило $Me= 18$ (15; 18), при типичной $Me=7,3$ (7; 8) при $p \leq 0,05$ (рис. 44А).

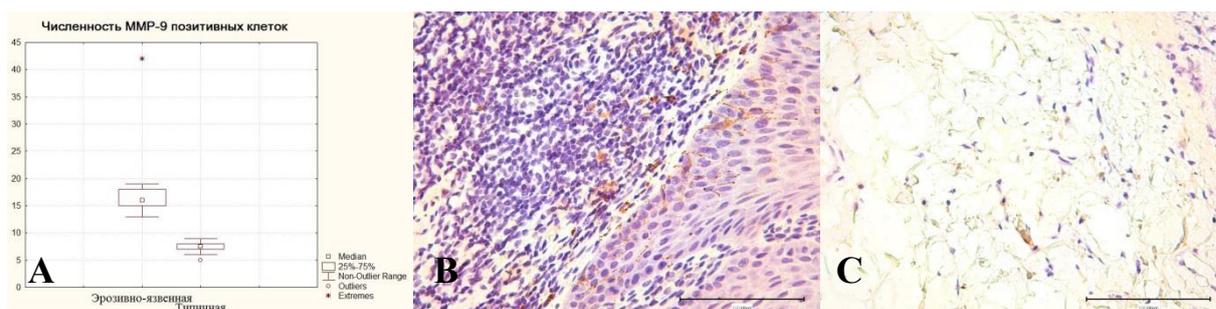


Рис. 3. Выявление $MMP-9^+$ клеток в слизистой оболочке полости рта. А - Численность $MMP-9^+$ клеток. По оси абсцисс - формы заболевания. По оси ординат – количество клеток в полях зрения. В - Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая. С - Типичная форма красного плоского лишая (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления $MMP-9$ с докраской гематоксилином.

TGF- β могут проявлять различные клеточные популяции: макрофаги, фибробласты, миофибробласты. Данный цитокин стимулирует развитие малодифференцированных клеток в фибробластическом направлении и синтезе ими коллагеновых волокон и новообразованной стромы, т.е. является профиброгенным фактором. При эрозивно-язвенной форме количество TGF- β позитивных клеток составило Me= 80 (78; 91), при типичной Me=14 (13; 15) при $p \leq 0,05$ (рис. 45).

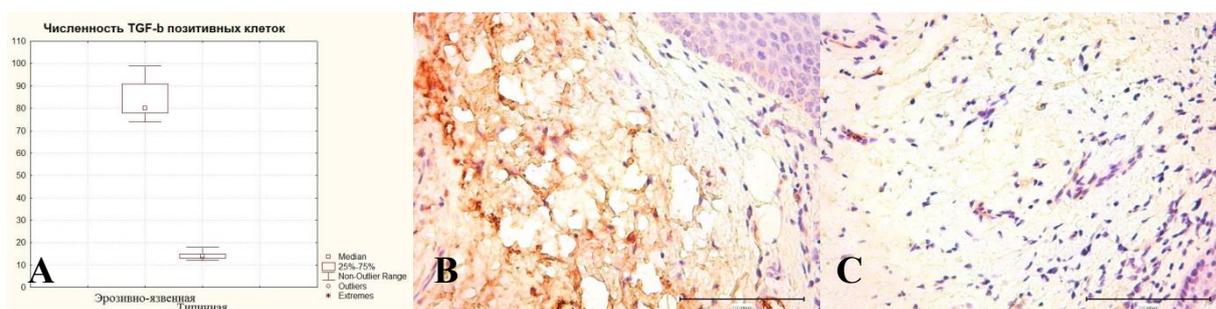


Рис. 45. Выявление TGF- β ⁺ клеток в слизистой оболочке полости рта. А - Численность TGF- β ⁺ клеток. По оси абсцисс - формы заболевания. По оси ординат – количество клеток в полях зрения. В - Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая. С - Типичная форма красного плоского лишая.

Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TGF- β с докраской гематоксилином.

TNF- α - белок острой фазы воспаления, включает иммунорегуляторные ответные реакции, участвующие в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, при высоких концентрациях в эпителиальных клетках TNF- α цитотоксичен и антипролиферативен, инициирует и пролонгирует заболевание. При эрозивно-язвенной форме количество TNF- α ⁺ клеток составило Me= 21 (19; 24), при типичной Me=11 (10; 14) при $p \leq 0,05$ (рис. 46А).

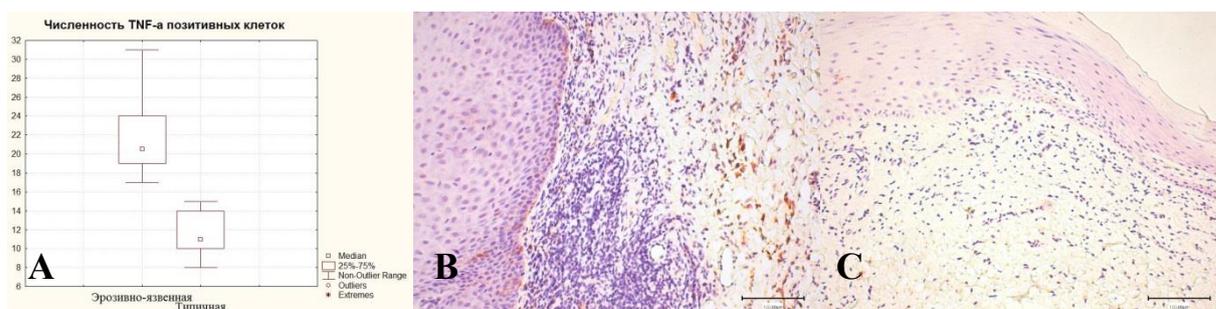


Рис. 46. Выявление TNF-а⁺ клеток в слизистой оболочке полости рта. А - Численность TNF-а⁺ клеток при эрозивно-язвенной и типичной формах красного плоского лишая. По оси абсцисс - формы заболевания. По оси ординат – количество клеток в полях зрения. В - Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая. С - Типичная форма красного плоского лишая (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TNF-а с докраской гематоксилином.

Таким образом, при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР наблюдались высокие уровни факторов антигенности (HLA-DR), фиброза (MMP-9, TGF- β), белка острой фазы воспаления (TNF-а), воспалительно-клеточной инфильтрации (CD 68). При типичной формах заболевания эти показатели значительно снижались.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

4.1 Клиническая оценка эффективности предложенного метода лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Эффективность лечебно-профилактических методов при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки рта оценивали по динамике клинических картины: нивелиция отека и гиперемии, размера ретикулярной сетки, гиперемии, эрозивно-язвенных элементов, нормализация состава микробиоты и букального эпителия ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости, динамики показателей уровня ноцицептивной боли и симптомов неврологической боли, показателей качества жизни. Для оценки результатов лечения использовали следующие критерии: ремиссия или полный регресс клинических проявлений ЭЯФ КПЛ СОР с трансформацией в типичную форму КПЛ. Стабильное состояние ремиссии оценивалось нами как положительный терапевтический эффект от проводимого лечения.

4.1.1 Оценка динамики клинических показателей в основных клинических группах с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода лечения

Для представления результатов сравнительного анализа эффективности лечения больных с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР все пациенты формирующие I и II основных клинические группы были распределены методом случайного отбора на подгруппы: Ia и IIa получали предложенный метод лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ, Ib и IIb лечение проводилось традиционно, согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020). Для случайного деления пациентов на подгруппы

использовали встроенную функцию в среде R – `setseed` и `splitratio=0,5`. Группа сравнения в данном случае явилась критерием относительной нормы в оценке эффективности проводимых качественных лечебно-профилактических мероприятий в основных клинических подгруппах с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР.

Клиническое обследование подтверждено лабораторными исследованиями, а также включало регулярное динамическое наблюдение с оценкой жалоб, данных анамнеза, оценки стоматологического статуса и клинического состояния СОР. Средний возраст пациентов, формирующих 1-ю и 2-ю основные клинические группы, составил в среднем $44,8 \pm 1,2$ и $44,6 \pm 1,4$, для группы сравнения $45,0 \pm 1,9$ года. Согласно критерию Краскелла-Уоллиса различий в возрасте в группах не наблюдалось ($p > 0,2$).

До начала проводимого лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР выраженность местных клинических симптомов присутствовало у всех наблюдаемых пациентов I и II основных клинических групп, что составило в среднем 77,48% случаев (86 человек). В динамике проведения предложенного метода лечения ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР симптомы купировались наиболее эффективно, при этом эффективность лечения определялся важным показателем – снижением уровня ноцицептивной боли, размера гиперемии, ретикулярной сетки и эрозивно-язвенного элемента, скоростью эпителизации, а также длительностью ремиссии.

В Ia и IIa клинических подгруппах с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в результате применения предложенного метода лечения (аппликаций 0,2% геля гиалуроновой кислоты, 0,5% преднизолоновой мази, озонотерапии, закрытия поверхности самоадгезивным пластырем Ora-Aid) болезненные эрозивно-язвенные элементы сохранялись в среднем до $4,9 \pm 0,2$ дня, отмечалось уменьшение уровня ноцицептивной боли, размера эрозивно-язвенных элементов наблюдалось с $5,5 \pm 0,5$ дня, начальная эпителизация проявлялась к $7,0 \pm 0,5$ дню лечения, нивелирование всех жалоб, симптомов, эпителизация СОР наблюдалась на $14,1 \pm 0,4$ день в 100% случаев (Рисунок 47, 48).

Во Ib и Ib клинических подгруппах в результате применения метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ согласно федеральным клиническим рекомендациям, эрозивно-язвенные элементы наблюдались от $6,0 \pm 0,5$ до $10,5 \pm 2,5$ дней клинического наблюдения, жалобы на наличие боли присутствовали в течение $7,9 \pm 0,4$ дней, уменьшение патологического элемента наблюдалось к $14,0 \pm 2,5$ дню клинического осмотра, эпителизация и нивелирование всех жалоб наступила на $21,0 \pm 0,5$ день (Рисунок 47).



Рисунок 47 - Динамика нивелирования жалобы на боль в клинических подгруппах Ia и IIa, Ib и IIb в зависимости от метода местного лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР.

В Ia и IIa клинических подгруппах в результате применения предложенного метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ отсутствовали рецидивы в течение всего периода клинического наблюдения ($p < 0,001$, $\chi^2 = 4,381$; $p = 0,037$, $p = 1,0$). Сравнение частоты рецидивов проводили согласно критерию Мак-Немара, сравнение в подгруппах Ia против Ib до и после лечения ($\chi^2 = 4,381$; $p = 0,037$) и IIa против IIb ($\chi^2 = 9,176$; $p = 0,003$), после лечения согласно критерию хи-квадрат с поправкой Йейтса. Влияние лечения в клинических подгруппах Ib и IIb привело к развитию рецидива к 6 и 12 месяцу наблюдения ($p = 0,289$, $p = 0,001$, $p = 1,0$) (Рисунок 48).

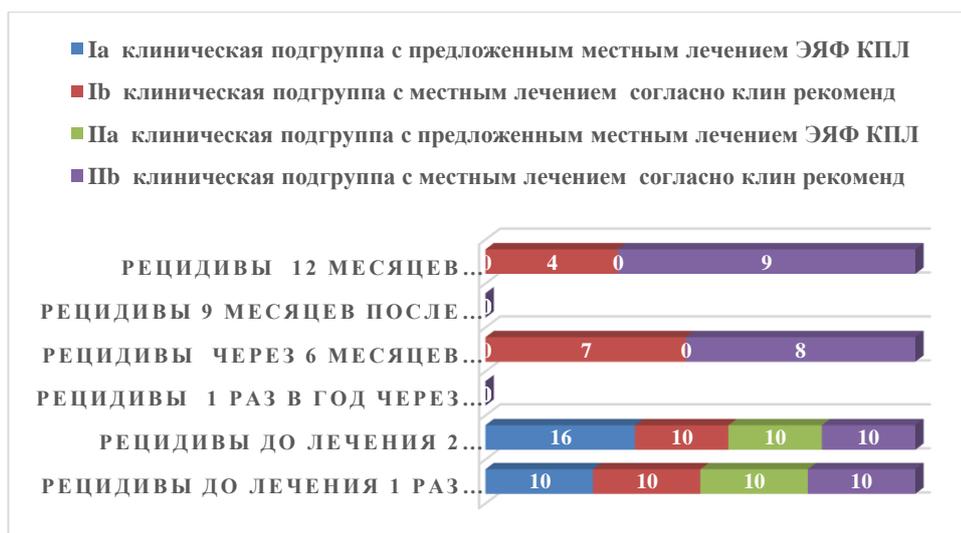


Рисунок 48 - Динамика рецидивов ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в клинических подгруппах Ia и IIa, Ib и IIb в зависимости от метода лечения.

На рисунке 49 представлена положительная динамика влияния предложенного лечения у лиц Ia и IIa клинических подгрупп, выявлена положительная динамика в стабилизации клинического состояния слизистой, что соответствовало признакам типичной формы КПЛ в течение всего периода клинического наблюдения.



Рисунок 49 – Динамика регрессии эрозивно-язвенных элементов к типичным на слизистой оболочке рта в процессе динамического наблюдения клинических подгрупп Ia и IIa, IIa и IIb в зависимости от метода лечения.

Важным критерием эффективного лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в клинических подгруппах Ia и Pa является уменьшение боли (4,5 дня, $p<0,01$), размера эрозий (5,3 дня $p<0,001$), сокращение времени их эпителизации (13,35 дня, $p=0,001$), в клинических подгруппах Ib и Pb соответственно - 7,0, 7,5, 19,1 дней, ($p<0,01$) (Таблица 21).

Таблица 21 - Динамика снижения симптома боли, размера эрозивно-язвенных элементов и длительности их сроков эпителизации в днях в зависимости от метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ (результаты статистического сравнения показателей для подгрупп Ia и Ib, Pa и Pb с помощью теста Мана-Уитни)

Клиническая подгруппы	Исследуемые показатели в днях наблюдения					
	Нивелирование уровня интенсивности боли		Уменьшение диаметра гиперемии и эрозивно-язвенных элементов		Эпителизация эрозивно-язвенных элементов	
Ia (n=23)	4,2±0,7	Z=3,04*; p=0,003	5,1±0,2	Z=3,51**; p<0,001	13,2±0,4	Z=3,27*; p=0,001
Ib (n=23)	6,5±0,2		7,0±0,5		18,5±1,5	
Pa (n=20)	4,7±0,2	Z=8,17**; p<0,001	5,4±0,2	Z=9,87**; p<0,001	13,5±0,5	Z=8,21**; p<0,001
Pb (n=20)	7,5±0,2		8,0±0,3		19,7±1,3	

Примечание: *, ** - различия статистически значимы при $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

У пациентов Ia и Pa подгрупп, получавших предложенный метод лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР время эпителизации эрозивно-язвенных элементов составило 13,4±0,45 дня, что в на 5,7±0,9 дней значимо отличалось от таковых показателей у пациентов подгрупп Ib и Pb – (19,1±1,4 дней) получавших традиционное лечение ($p<0,01$), причем для Pa подгруппы этот эффект был более выраженным ($p<0,001$). Уменьшение диаметра площади зоны ретикулярной сетки, гиперемии и эрозивно-язвенных элементов просходит более интенсивно у пациентов Ia и Pa подгрупп в сравнении с Ib и Pb (период длиннее в 2 раза) получавших лечение согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020) ($p<0,01$) (Таблица 22).

Таблица 22 - Динамика нивелиации диаметра площади ретикулярной сетки, гиперемии, эрозивно-язвенных элементов в зависимости от метода лечения (результаты статистического сравнения показателей для подгрупп Ia и Ib, Pa и Pb с помощью теста Вилкоксона)

Клинически е подгруппы до и после лечения	Динамика нивелиации площади ретикулярной сетки, гиперемии и эрозивно-язвенных элементов в динамике проводимого лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ					
	диаметр ретикулярной Уикхема (см ²)	площади сетки	диаметр гиперемии (см ²)	площади	диаметр язвенной поверхности (см ²)	эрозивно- язвенной поверхности
Ia (n=23) до лечения	4,88±0,12	Z=3,01*; p=0,003	4,25±0,65	Z=70,4*; p<0,001	4,56±0,34	Z=72,21*; p<0,001
Ia (n=23) после лечения	2,06±0,74		0		0	
Ib (n=23) до лечения	5,04±0,16	Z=3,14*; p=0,002	4,59±0,31	Z=75,24*; p<0,001	4,75±0,16	Z=78,43*; p<0,001
Ib (n=23) после лечения	3,88±0,12		0		0	
Pa (n=20) до лечения	5,98±0,02	Z=4,14*; p<0,001	6,16±0,74	Z=90,22*; p<0,001	4,95±0,05	Z=80,07*; p<0,001
Pa (n=20) после лечения	2,17±0,43		0		0	
Pb (n=20) до лечения	7,04±0,06	Z=8,21*; p<0,001	7,75±0,15	Z=110,03*; p<0,001	5,25±0,65	Z=85,33*; p<0,001
Pb (n=20) после лечения	4,19±0,11		0		0	

Динамика улучшения клинической картины ЭЯФ (L43.82) КПЛ с локализацией на СОР в процессе предложенного лечения представлена на рисунках 50,51.



Рисунок 50 - Пациент Щ., 49 лет, диагноз эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) – на слизистой оболочке щек и ретромолярной области до и после лечения

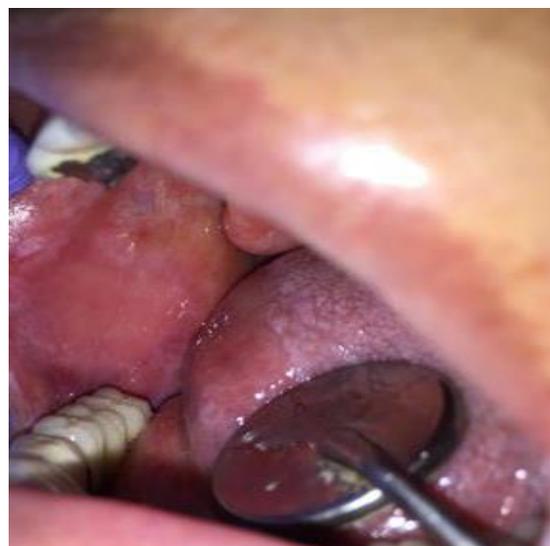
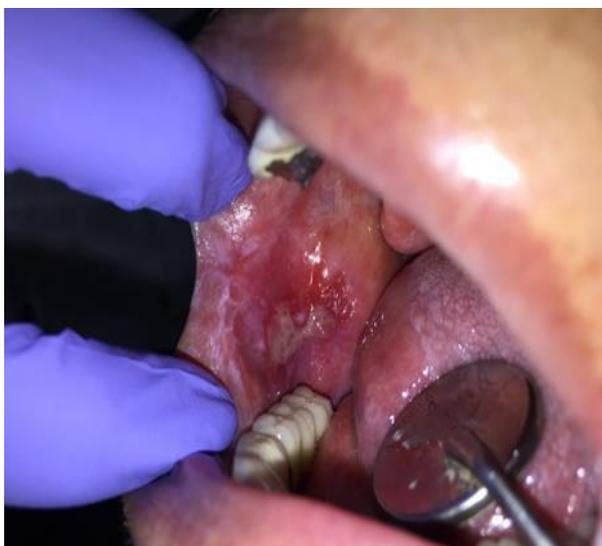


Рисунок 51 - Пациентка Р., 47 лет, эрозивно-язвенная форма КПЛ (L43.82) на слизистой оболочке щек до и после лечения

Эрозивно-язвенные элементы локализующиеся на слизистой щек чаще всего характеризовались значительными размерами с более длительным эпителизации. Эрозивно-язвенные элементы с локализацией на слизистой оболочке углов рта имели менее крупный размер, эпителизовались значительно быстрее.

4.1.2 Динамика изменения уровня интенсивности ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале ВАШ и параметров качества жизни по опроснику «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU у пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода лечения

Проведение предложенного лечения в клинической подгруппе Ia способствовало качественному нивелированию интенсивности уровня ноцицептивной боли, что является статистически различимым согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,001$. В клинической подгруппе Ib проведение лечения способствовало снижению уровня интенсивности боли от значительной до слабой, что является статистически различимым при $p < 0,001$, при этом у пациентов сохранялась слабый уровень боли при приеме пищи и проведении индивидуальной гигиены (Таблица 23).

Таблица 23 - Динамика изменения показателей уровня интенсивности ноцицептивной боли у пациентов I клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели ноцицептивной боли по шкале ВАШ в баллах / клинические группы	I клиническая группа до лечения (n=46)	Ia клиническая подгруппа с предложенным лечением (n=23)	Ib клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), межгрупповые сравнения Ia и Ib после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_4), межгрупповые сравнения с группой контроля для Ia и для Ib после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_2), внутригрупповые сравнения до и после лечения согласно критерию Вилкоксона (p_3)				
Боль при приеме пищи до лечения (баллы)	6,12±0,06	5,43±0,57 $p_1=0,451$	5,86±0,14	0
Боль при приеме пищи после лечения (баллы)		0*,& $p_2=1,0, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	1,35±0,05*.# $p_2<0,001, p_3<0,001$	0
Боль при проведении инд гигиены ПР до лечения(баллы)	5,97±0,03	5,47±0,53 $p_1=0,512$	5,78±0,12	0

Продолжение таблицы 23

Боль при проведении инд гигиены ПР после лечения (баллы)		0 ^{*,&} $p_2=1,0, p_3<0,001$	1,26±0,04 ^{*,#} $p_2<0,001, p_3<0,001$	0
		$p_4<0,001$		
Боль при разговоре до лечения (баллы)	5,15±0,05	4,86±0,24	4,95±0,15	0
		$p_1=0,851$		
Боль при разговоре после лечения (баллы)		0 [*] $p_2=1,0, p_3<0,001$	0 [*] $p_2=1,0, p_3<0,001$	0
		$p_4=1,0$		
Боль при пальпации СО во время осмотра до лечения (баллы)	5,93±0,07	5,56±0,44	5,84±0,18	0
		$p_1=0,493$		
Боль при пальпации СО во время осмотра после лечения (баллы)	0	0 [*] $p_2=1,0, p_3<0,001$	0 [*] $p_2=1,0, p_3<0,001$	0
		$p_4=1,0$		
Средние показатели интенсивности ноцицептивной боли (баллы) после лечения	5,79±0,05	0 ^{*,&} $p_2=1,0$	1,31±0,05 [#] $p_2<0,001$	0
		$p_4<0,001$		

Примечание: * - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,001$; # - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,001$; & - различия статистически значимы после лечения между Ia и Ib при $p<0,001$.

В клинической подгруппе Па комплекс предложенного лечения способствовал качественному нивелированию уровня интенсивности ноцицептивной боли, в клинической подгруппе Пб проведение лечения, к снижению уровня интенсивности боли от значительной до слабой (при приеме пищи и проведении индивидуальной гигиены), что является статистически различимым согласно критерию Вилкоксона при $p<0,001$ (Таблица 23а).

Таблица 23а - Динамика изменения показателей уровня интенсивности ноцицептивной боли у пациентов II клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели ноцицептивной боли по шкале ВАШ в баллах / клинические группы	II клиническая группа до лечения (n=46)	IIa клиническая подгруппа с предложенным лечением (n=23)	IIb клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения IIa и IIb до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), межгрупповые сравнения IIa и IIb после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_4), межгрупповые сравнения с группой контроля для IIa и для IIb после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_2), внутригрупповые сравнения до и после лечения согласно критерию Вилкоксона (p_3)				
Боль при приеме пищи до лечения (баллы)	7,03±0,07	6,43±0,57	6,95±0,05	0
		$p_1=0,501$		
Боль при приеме пищи после лечения (баллы)		0 ^{*,&}	1,57±0,03 ^{*,#}	0
		$p_2=1,0, p_3<0,001$		
		$p_4<0,001$		
Боль при проведении инд гигиены ПР до лечения(баллы)	6,84±0,16	6,44±0,56	6,57±0,43	0
		$p_1=0,843$		
Боль при проведении инд гигиены ПР после лечения (баллы)		0 ^{*,&}	1,34±0,06 ^{*,#}	0
		$p_2=1,0, p_3<0,001$		
		$p_4<0,001$		
Боль при разговоре до лечения (баллы)	5,98±0,02	6,04±0,06	6,08±0,02	0
		$p_1=0,902$		
Боль при разговоре после лечения (баллы)		0 [*]	0 [*]	0
		$p_2=1,0, p_3<0,001$		
		$p_4=1,0$		
Боль при пальпации СО во время осмотра до лечения (баллы)	6,95±0,05	4,95±0,05	5,26±0,74	0
		$p_1=0,388$		
Боль при пальпации СО во время осмотра после лечения (баллы)		0 [*]	0 [*]	0
		$p_2=1,0, p_3<0,001$		
Средние показатели интенсивности ноцицептивной боли (баллы) после лечения	6,78±0,12	$p_4=1,0$		0
		0 ^{*,&} , $p_2=1,0$		
		1,5±0,1 [#] , $p_2<0,001$		
		$p_4<0,001$		

Примечание: * - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,001$; # - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,001$; & - различия статистически значимы после лечения между IIa и IIb при $p<0,001$.

Таким образом, проведение лечения в клинических подгруппах в Ia и IIa способствовало качественному нивелированию уровня интенсивности ноцицептивной боли, в клинических подгруппах Ib и IIb снижение до уровня слабой боли, что является статистически различимым при $p < 0,001$.

В таблице 24, приведены результаты статистического сравнения показателей качества жизни для клинических подгрупп Ia и Ib до и после лечения с группой сравнения с помощью критерия Мана-Уитни, между клиническими подгруппами Ia и Ib до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона. В Ia клинической подгруппе до лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ суммарный индекс качества жизни снизился в 1,27 раза, что является статистически различимым при $p < 0,001$. Во Ib подгруппе влияние лечения способствовало снижению в 1,18 раза (статистически значимого различия согласно тесту Вилкоксона выявлено не было $p > 0,15$).

Таблица 24 - Динамика изменения показателей качества жизни у пациентов I клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Группа/ показатели	I клиническая группа до лечения (n=46)	Ia клиническая подгруппа с предложенным лечением (n=23)	Ib клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), межгрупповые сравнения Ia и Ib после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_4), межгрупповые сравнения с группой контроля для Ia и для Ib после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_2), внутригрупповые сравнения до и после лечения согласно критерию Вилкоксона (p_3)				
Ограничение функции до лечения	35,96±0,04	35,76±0,14	35,94±0,02	25,75±1,25
		$p_1=0,206$		
Ограничение функции после лечения		25,24±0,76 ^{***, &&} $p_2=0,288, p_3<0,001$	28,0±0,02 ^{***, #} $p_2=0,042, p_3<0,001$	
		$p_4=0,005$		
Физический дискомфорт, боль до лечения	35,75±0,25	35,08±0,25	36,01±0,27	16,59±1,41
		$p_1=0,095$		
Физический дискомфорт, боль после лечения		17,99±0,02 ^{***, &&&} $p_2=0,165, p_3<0,001$	20,45±0,55 ^{***, #} $p_2=0,05, p_3<0,001$	
		$p_4<0,001$		
Психологический дискомфорт до лечения	19,05±0,77	19,01±0,69	19,92±0,78	18,28±1,62
		$p_1=0,388$		

Продолжение таблицы 24

Психологический дискомфорт после лечения		18,55±0,33 ^{&&} $p_2=0,519, p_3=0,453$	20,98±0,52 $p_2=0,432, p_3=0,303$	
		$p_4=0,003$		
Физическая нетрудоспособность до лечения	35,92±0,08	35,97±0,09 $p_1=0,161$	35,91±0,08	26,61±1,39
Физическая нетрудоспособность после лечения		28,95±0,05 ^{***, &&&} $p_2=0,132, p_3<0,001$	31,97±0,03 ^{***, ###} $p_2<0,001, p_3<0,001$	
		$p_4<0,001$		
Психологическая нетрудоспособность до лечения	25,25±0,75	25,05±0,45 $p_1=0,202$	25,75±0,65	24,42±3,58
Психологическая нетрудоспособность после лечения		23,28±0,72 $p_2=0,387, p_3=0,141$	24,27±0,73 $p_2=0,543, p_3=0,344$	
		$p_4=0,212$		
Социальная нетрудоспособность до лечения	19,35±0,65	18,75±0,45 $p_1=0,139$	20,05±0,85	17,56±2,44
Социальная нетрудоспособность после лечения		16,56±0,45 ^{*, &} $p_2=0,634, p_3=0,010$	19,05±0,45 $p_2=0,339, p_3=0,301$	
		$p_4=0,012$		
Инвалидность (ущерб) до лечения	23,32±0,68	23,05±0,74 $p_1=0,254$	24,05±0,68	21,17±1,03
Инвалидность (ущерб) после лечения		21,45±0,55 $p_2=0,443, p_3=0,099$	22,13±0,87 $p_2=0,312, p_3=0,197$	
		$p_4=0,285$		
ΣОНIP-49-RU до лечения в суммарном и среднем значении	194,6±3,22 (129%) 27,8±0,54	192,67±2,72 (128%) 27,52±0,39 $p_1=0,243$	197,63±3,18 (131%) 28,23±1,13	150,38±12,72 (100%) 22,73±1,27
ΣОНIP-49-RU после лечения в суммарном и среднем значении		152,02±2,88 ^{***, &&} (101%) 21,72±1,55 (101%) $p_2=0,934, p_3<0,001$	166,85±3,17 [#] (111%) 23,83±1,03 (111%) $p_2=0,023, p_3=0,166$	
		$p_4=0,008$		

Примечание: *, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно; #, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы после лечения между Ia и Ib при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

В таблице 24а приведены результаты статистического сравнения показателей качества жизни для клинических подгрупп IIa и IIb до и после лечения с группой сравнения с помощью критерия Мана-Уитни, между подгруппами IIa и IIb до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона.

Во Па клинической подгруппе до проведения предлагаемого метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР суммарный индекс качества жизни снизился в 1,28 раза, во Пв подгруппе снизился 1,15 раза) (статистически значимого различия согласно тесту Вилкоксона выявлено не было $p>0,3$).

Незначительное снижение суммарного значения показателей качества жизни связаны с клиническими проявлениями ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, длительным течением, ограничением функции слизистой оболочки рта, наличием канцерофобии, что отражается выраженным физическим и психологическим дискомфортом.

Таблица 24а - Динамика изменения показателей качества жизни у пациентов II клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Группа/ показатели	II клиническая группа до лечения (n=40)	Па клиническая подгруппа с предложенным лечением (n=20)	Пв клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=20)	Группа сравнения (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения Па и Пв до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), межгрупповые сравнения Па и Пв после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_4), межгрупповые сравнения с группой контроля для Па и для Пв после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_2), внутригрупповые сравнения до и после лечения согласно критерию Вилкоксона (p_3)				
Ограничение функции до лечения	35,51±0,49	35,06±0,94 $p_1=0,622$	35,55±0,32	25,75±1,25
Ограничение функции после лечения		26,24±0,76 ^{***, &&&} $p_2=0,328, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	30,0±0,42 ^{***, #} $p_2<0,001, p_3<0,001$	
Физический дискомфорт, боль до лечения	35,91±0,09	35,82±0,12 $p_1=0,711$	35,97±0,03	16,59±1,41
Физический дискомфорт, боль после лечения		18,91±0,02 ^{***, &&&} $p_2=0,101, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	21,45±0,55 ^{***, ##} $p_2=0,009, p_3<0,001$	
Психологический дискомфорт до лечения	19,40±0,60	19,01±0,39 $p_1=0,209$	20,02±0,67	18,28±1,62
Психологический дискомфорт после лечения		18,45±0,55 $p_2=0,754, p_3=0,087$	20,98±0,52 $p_2=0,134, p_3=0,265$	
Продолжение таблицы 24а				
Физическая нетрудоспособность до лечения	35,52±0,48	35,04±0,36 $p_1=0,320$	36,15±0,85	26,61±1,39

Физическая нетрудоспособность после лечения		27,55±0,05 ^{***, &&&} $p_2=0,214, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	31,99±0,01 ^{***, ###} $p_2<0,001, p_3<0,001$	
Психологическая нетрудоспособность до лечения	25,58±0,52	26,05±0,15 $p_1=0,346$	25,59±0,9	24,42±3,58
Психологическая нетрудоспособность после лечения		18,95±0,15 ^{***, &&&} $p_2=0,119, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	24,17±0,73 $p_2=0,684, p_3=0,303$	
Социальная нетрудоспособность до лечения	19,25±0,75	18,5±0,5 $p_1=0,158$	20,0±0,51	17,56±2,44
Социальная нетрудоспособность после лечения		17,15±0,85 ^{&&} $p_2=0,541, p_3=0,342$ $p_4=0,007$	20,55±0,45 $p_2=0,180, p_3=0,436$	
Инвалидность (ущерб) до лечения	23,45±0,55	22,9±0,18 $p_1=0,201$	24,0±0,9	21,17±1,03*
Инвалидность (ущерб) после лечения		21,15±0,85 $p_2=0,875, p_3=0,199$ $p_4=0,350$	22,15±0,85 $p_2=0,526, p_3=0,201$	
ΣОНП-49-RU до лечения в суммарном и среднем значении	194,6±3,48 (129%) 27,8±0,50 (129%)	192,38±2,64 (128%) 27,48±0,38 (128%)	197,28±4,16 (131%) 28,18±0,59 (131%)	150,38±12,72 (100%) 21,48±1,82 (100%)
ΣОНП-49-RU после лечения в суммарном и среднем значении		148,4±3,23 ^{***, &&&} (98,7%) 21,2±0,46 (98,7%) $p_2=0,815, p_3<0,001$ $p_4<0,001$	171,29±3,18 ^{***, #} (114%) 24,47±0,45 (114%) $p_2=0,05, p_3<0,001$	

Примечание: *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,001$; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; &&, &&& - различия статистически значимы после лечения между Па и Пб при $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

В клинических подгруппах Ia и Па в процессе проведения предложенного метода лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР произошло нивелирование функциональных, психологических показателей качества жизни в среднем в 1,3 раза ($p<0,1$), средние значения приблизились к показателям группы сравнения. В клинических подгруппах Ib и Пб способствовал менее значительному нивелированию показателей качества жизни в 1,1 раза, средние значения выше показателей группы сравнения в 1,2 раза ($p>0,2$) (Рисунок 52).

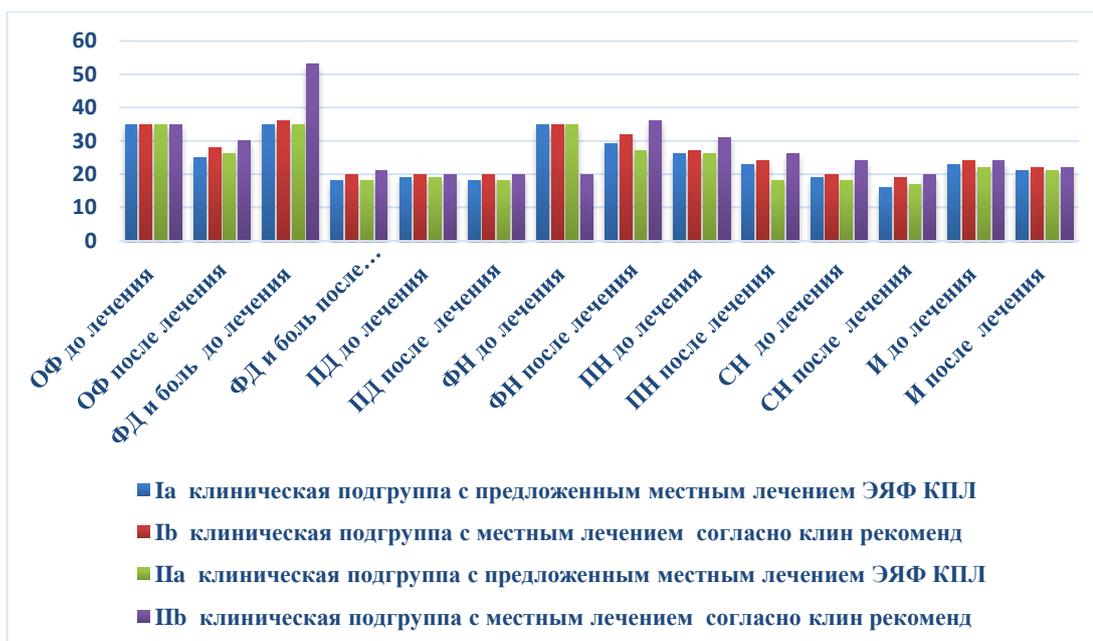


Рисунок 52 – Динамика изменения средних значений показателей качества жизни пациентов клинических подгрупп с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в зависимости от метода лечения.

4.1.3 Динамика изменения состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки рта в зависимости от метода проводимого лечения

В настоящей главе представлена развернутая динамика изменения состава микробиоты зоны ретикулярной сетки, зоны гиперемии и зоны эрозивно-язвенных элементов на фоне проводимого лечения ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР.

В I основной клинической группе в составе микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов до проведения различных схем лечения в 97,83% случаев выявлены микроорганизмы рода стрептококков и в 52,17% случаев стафилококков, влияние лечения способствовало значимому снижению количества стрептококков, стафилококков ($p < 0,01$ и $p > 0,2$ согласно критерию Мак-Немара). Соотношение *Staphylococcus* spp: *Streptococcus* spp до лечения составило 1:1,9, после лечения 1:2,2. Наблюдается снижение частота выделения доли *Str. Sanguis*, *Str. mutans*, *Str. pyogenes* в 1,2, 1,3, 1,4 раза, *Lactobacillus* spp., *Candida* spp,

Fusobacteriia spp в 1,17, 1,2 и 1,8 раза, *S. Aureus*, *Staph. haemolyticus* снизилась, но согласно тесту Мак-Немара снижение не является статистически значимым, количество их составило 2,0-3,0-4,0 Lg КОЕ/ед. (согласно критерию Макнемара $p > 0,1$). Влияние предложенного комплекса лечения в Ia клинической подгруппе способствовало качественной элиминации количества *Candida spp.* до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,1$), во Ib клинической подгруппе в результате лечения снижения не наблюдалось (4,0 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p > 0,2$)). Статистически значимые различия при $p < 0,1$ в частоте встречаемости после предложенного лечения по сравнению с лечением согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020) были достигнуты относительно *Leptotrichia buccalis*, *Strept. spp.*, *Neisseria spp.* (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика изменения видового состояния микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов I основной клинической группы в зависимости от метода лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР (подгруппы Ia и Ib)

Микроорга низмы	I клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)		I клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР после лечения (n=46)		Ia клиническая подгруппа с предложенны м местным лечением (n=23)		Ib клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=23)		Группа сравнения n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Сравнения: внутригрупповые сравнения в I до и после лечения согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса) (p_1), межгрупповые сравнения Ia и Ib после лечения согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_2), межгрупповые сравнения с группой контроля для Ia и для Ib после лечения согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_3 и p_4 , соответственно)										
Грам+ факультативно - анаэробные кокки										
Strept. Spp	45**	97,83	35	76,08	15 ^{&}	62,22	20	86,96	21	84,0
	$\chi^2=7,521, p_1=0,007$				$p_3=0,134$ $p_4=0,772$					
	$\chi^2=2,987, p_2=0,084$									
Str. Sanguis	18	39,13	14	39,13	5	21,74	9	39,13	8	32,0
	$\chi^2=0,267, p_1=0,606$				$p_3=0,425$ $p_4=0,606$					
	$\chi^2=1,643, p_2=0,200$									
Str. mutans	13	28,26	11	23,91	6	26,09	5	19,23	7	28,0
					$p_3=0,882$ $p_4=0,617$					

	$\chi^2=0,059, p_1=0,809$				$\chi^2=0,119, p_2=0,730$					
Str. pyogenes β -гемол.	10	21,73	7	15,22	3	13,04	4	17,39	1	4,0
	$\chi^2=0,120, p_1=0,730$				$\chi^2=0,168, p_2=0,682$					
др виды	4	8,69	3	6,52	1	4,35	2	8,69	5	20,0
	$\chi^2=0,012, p_1=0,914$				$\chi^2=0,357, p_2=0,551$					
Staph. Spp	24	52,17	16	34,78	8	34,78	8	34,78	6	24,0
	$\chi^2=1,231, p_1=0,268$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
Staph. aureus	9	19,57	5	10,87	3	13,04	2	8,69	2	8,0
	$\chi^2=0,205, p_1=0,651$				$\chi^2=0,224, p_2=0,636$					
Staph. Haemolyticus	11	23,91	9	19,57	5	21,74	4	17,39	4	16,0
	$\chi^2=0,056, p_1=0,814$				$\chi^2=0,138, p_2=0,711$					
др виды	4	8,69	2	43,47	0	0	2	8,69	0	0
	$\chi^2=0,047, p_1=0,830$				$\chi^2=0,523, p_2=0,470$					
Enterococcus spp.	10	19,56	6	13,04	3	13,04	3	13,04	5	20,0
	$\chi^2=0,211, p_1=0,647$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
Грам- факультативно - анаэробные кокки										
Neisseria spp.	22	47,82	30	65,22	12 ^{&}	52,17	18	78,26	19	76,0
	$\chi^2=1,600, p_1=0,206$				$\chi^2=3,450, p_2=0,064$					
Грам+ факультативно-анаэробные палочки										
Actinobacillus spp	24	52,17	15	32,61	6 ^{###}	26,09	9 ^{##}	39,13	21	84,0
	$\chi^2=2,077, p_1=0,150$				$\chi^2=0,890, p_2=0,346$					
Lactobacillus spp	21	45,65	18	39,13	9 [#]	39,13	9 [#]	39,13	17	68,0
	$\chi^2=0,170, p_1=0,681$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
Corynebacterium spp.	37	80,43	29	63,04	14	60,87	15	65,22	20	80,0
	$\chi^2=2,462, p_1=0,117$				$\chi^2=0,093, p_2=0,761$					
Грам- факультативно-анаэробные палочки										
Enterobacteriaceae spp.	5	10,87	0	0	0	0	0	0	3	10,87
	$\chi^2=0,233, p_1=0,630$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
Fusobacterium spp.	24	52,17	13	28,26	5	21,74	8 [#]	23,78	2	8,0
	$\chi^2=2,200, p_1=0,139$				$\chi^2=0,965, p_2=0,326$					

Продолжение таблицы 25

<i>Leptotrichi a buccalis</i>	41*	89,13	30	65,22	12 ^{##} &	52,17	18	78,26	23	92,0
	$\chi^2=5,762, p_1=0,017$				$\chi^2=3,450, p_2=0,064$					
	$p_3=0,002$			$p_4=0,178$						
Дрожжеподобные грибы										
<i>Candida spp.</i>	12	26,08	10	21,74	4	17,39	6 [#]	26,09	1	4,0
	$\chi^2=0,057, p_1=0,812$				$\chi^2=0,511, p_2=0,475$					
	$p_3=0,1$			$p_4=0,031$						

Примечание: полужирным текстом выделены значения p -уровней, рассчитанные с поправкой Йейтса. *, ** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с частотой до лечения при уровне значимости $p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; & - различия статистически значимы после лечения между Ia и Ib при $p<0,1$.

Во II основной клинической группе с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ до лечения в составе микробиоты эрозивно-язвенных элементов выявлены микроорганизмы рода стрептококков и стафилококков в 92,5% и 47,5% случаев, влияние лечения способствовало их снижению в среднем в 1,95 и 1,6 раза ($p<0,001$, $p>0,2$). Соотношение *Staphylococcus* spp: *Streptococcus* spp до лечения составило 1:1,94, после лечения 1:1,58 (согласно критерию Мак-Немара $p<0,1$ и $p<0,001$). Частота выделения доли *Str. Sanguis*, *Str. mutans*, *Str. pyogenes* снизилась соответственно в 1,8, 2,0, 1,8 раза, *Staph. aureus*, *Staph. haemolyticus* снизилась 1,8 и 1,1 раза (согласно критерию Мак-Немара $p>0,2$), *Lactobacillus* spp., *Candida* spp, *Fusobacteriia* spp. в 1,5, 1,3 и 2,5 раза, количество их составило 2,0-3,0-4,0 Lg КОЕ/ед. (согласно критерию Мак-Немара $p>0,2$, $p>0,2$ и $p<0,05$, соответственно).

Проведение предложенного метода лечения в клинической подгруппе IIa способствовало снижению количества *Lactobacillus* spp. в 1,8 раза ($p<0,1$), *Candida* spp. в 2 раза ($p<0,05$), *Fusobacteriia* spp. в 3,3 раза ($p<0,01$), при этом количество их видового разнообразия составило предел 3,0 Lg КОЕ/ед.

В клинической подгруппе IIb лечение способствовало снижению в 1,29 раза количества *Lactobacillus* spp. ($p>0,2$), *Fusobacteriia* spp. в 2,0 раза ($p<0,05$), в содержании количества *Candida* spp. наблюдается тенденция к сохранению их количества в пределах 4,5 Lg КОЕ/ед ($p>0,2$) (согласно тесту Мак-Немара $p<0,1$).

Влияние предложенного лечения в клинической подгруппе Па способствовало снижению в 1,9 раза количества *Candida spp.* до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,05$), во Пб клинической подгруппе наблюдалось снижение в 1,05 раза до 4,0 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p > 0,1$) (Таблица 25а).

Таблица 25а – Динамика изменения видового состояния микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов II основной клинической группы до и после лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР

Микроорганизмы	II клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=40)		II клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР после лечения (n=40)		Па клиническая подгруппа с предложенным местным лечением (n=20)		Пб клиническая подгруппа согласно лечению федеральным клиническим рекомендациям (n=20)		Группа сравнения n=25	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Сравнения: внутригрупповые сравнения во II до и после лечения согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса) (p_1), межгрупповые сравнения Па и Пб после лечения согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_2), межгрупповые сравнения с группой контроля для Па и для Пб после лечения согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_3 и p_4 , соответственно)										
Грам+ факультативно - анаэробные кокки										
<i>Strept. spp</i>	37** *	92,5	19	47,5	7###	35,0	12	60,0	21	84,0
	$\chi^2=13,500, p_1 < 0,001$				$p_3 < 0,001$				$p_4 = 0,071$	
<i>Str. sanguis</i>	13	32,5	7	17,5	2	10,0	5	25,0	8	32,0
	$\chi^2=0,600, p_1 = 0,439$				$p_3 = 0,078$				$p_4 = 0,607$	
<i>Str. mutans</i>	10	25,0	5	12,5	2	10,0	3	15,0	7	28,0
	$\chi^2=0,385, p_1 = 0,536$				$p_3 = 0,134$				$p_4 = 0,298$	
<i>Str. pyogenes</i> β -гемол.	9	22,5	5	12,5	2	10,0	3	15,0	1	4,0
	$\chi^2=0,242, p_1 = 0,623$				$p_3 = 0,842$				$p_4 = 0,447$	
др виды	5	12,5	2	5,0	1	5,0	1	5,0	5	20,0
	$\chi^2=0,123, p_1 = 0,726$				$p_3 = 0,142$				$p_4 = 0,142$	
<i>Staph. spp</i>	19	47,5	12	30,0	6	30,0	6	30,0	6	24,0
	$\chi^2=1,00, p_1 = 0,219$				$p_3 = 0,652$				$p_4 = 0,652$	
					$\chi^2=0,0, p_2 = 1,0$					

<i>Staph. aureus</i>	9	22,5	5	12,5	2	10,0	3	15,0	2	8,0
	$\chi^2=0,242, p_1=0,623$				$\chi^2=0,229, p_2=0,603$					
<i>Staph. Haemolyticus</i>	8	20,0	7	17,5	4	20,0	3	15,0	4	16,0
	$\chi^2=0,015, p_1=0,902$				$\chi^2=0,173, p_2=0,678$					
др виды	2	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0
	$\chi^2=0,029, p_1=0,866$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
<i>Enterococcus spp.</i>	8	20,0	5	12,5	2	10,0	3	15,0	5	20,0
	$\chi^2=0,134, p_1=0,714$				$\chi^2=0,229, p_2=0,603$					
Грамм- факультативно - анаэробные кокки										
<i>Neisseria spp.</i>	17	45,5	17	45,5	10	50,0	7 ^{##}	35,0	19	76,0
	$\chi^2=0,0, p_1=1,0$				$\chi^2=0,921, p_2=0,338$					
Грамм+ факультативно-анаэробные палочки										
<i>Actinobacillus spp</i>	27	67,5	20	50,0	9 ^{##}	45,0	11 [#]	55,0	21	84,0
	$\chi^2=1,485, p_1=0,224$				$\chi^2=0,400, p_2=0,528$					
<i>Lactobacillus spp</i>	18	45,0	12	30,0	5 ^{##}	25,0	7 [#]	35,0	17	68,0
	$\chi^2=0,720, p_1=0,397$				$\chi^2=0,476, p_2=0,491$					
<i>Corynebacterium spp.</i>	33	82,5	26	66,0	12	60,0	14	70,0	20	80,0
	$\chi^2=2,333, p_1=0,137$				$\chi^2=0,440, p_2=0,508$					
Грамм- факультативно-анаэробные палочки										
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4	10,0	0	0	0	0	0	0	3	10,9
	$\chi^2=0,161, p_1=0,689$				$\chi^2=0,0, p_2=1,0$					
<i>Fusobacteriia spp.</i>	20*	50,0	8	20,0	3	15,0	5	25,0	2	8,0
	$\chi^2=5,143, p_1=0,024$				$\chi^2=0,625, p_2=0,430$					
<i>Leptotrichia buccalis</i>	35	87,5	27	67,5	13 [#]	65,0	14	70,0	23	92,0
	$\chi^2=3,556, p_1=0,060$				$\chi^2=0,114, p_2=0,736$					
Дрожжеподобные грибы										
<i>Candida spp.</i>	19	47,5	15	37,5	5	25,0	9 ^{##}	45,0	1	4,0
	$\chi^2=0,348, p_1=0,556$				$\chi^2=1,758, p_2=0,185$					

Примечание: полужирным текстом выделены значения p -уровней, рассчитанные с поправкой Йейтса; *, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с частотой до лечения при уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно.; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

Нормализация видового состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов более наглядна у лиц с предложенным методом лечения по сравнению с традиционным.

4.1.4 Динамика изменения клинических и лабораторных показателей в зависимости от метода лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

Для Ia клинической подгруппы уровень интенсивности ноцицептивной боли при приеме пищи, проведении индивидуальной гигиены снизился значительно согласно тесту Мак-Немара после лечения ($p < 0,001$) и сохранился спустя 6 ($p < 0,001$) и 12 месяцев ($p < 0,001$). В клинической подгруппе Ib снижение уровня боли сохранялось лишь при уровне значимости $p < 0,01$. Согласно хи-квадрат критерию после лечения частота встречаемости соответствующего типа боли в подгруппе Ia была значительно ниже сразу после лечения ($p < 0,1$), спустя 6 месяцев ($p < 0,05$), спустя год ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппой Ib значимые межгрупповые различия были спустя 6 ($p < 0,05$) и 12 месяцев ($p < 0,01$) после лечения согласно критерию хи-квадрат. Что касается боли при разговоре, то значимое снижение частоты ее встречаемости для пациентов Ia клинической подгруппы было только при $p < 0,1$ сразу после лечения, в динамике после лечения (спустя 6 и 12 месяцев) данный эффект не сохранялся ($p > 0,2$) независимо от выбранного типа лечения (клинические подгруппы Ia и Ib, Таблица 26).

Частота встречаемости признаков невропатической боли в виде жалоб на жжение, зуд СОР у пациентов I клинической группы значительно не снизилась после лечения (в том числе в отсроченной динамике) ($p > 0,2$) независимо от выбранного типа лечения (см. Ia и Ib ($p > 0,2$)). Во многом это объясняется тем, что данные жалобы встречались лишь у каждого четвертого пациента I группы. Частота жалоб на стянутость СОР, симптом ксеростомии у пациентов Ia подгруппы значительно снизилась после лечения ($p < 0,001$), сохраняя снижение спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$). При этом частота встречаемости стянутости СОР снижалась

независимо от метода лечения, а частота встречаемости симптома ксеростомии интенсивнее снижалась в клинической подгруппе Ia по сравнению с Ib (спустя 6 и 12 месяцев после лечения появились значимые различия при $p < 0,05$ согласно критерию хи-квадрат) (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика нивелирования предъявляемых жалоб пациентами Ia клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)		Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)		Ib основная клин. подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)		Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Сравнения: внутригрупповые сравнения согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса) в I группе до и после лечения (p_1), до и спустя 6 месяцев после лечения (p_2), до и через 12 месяцев после лечения (p_3); межгрупповые сравнения Ia и Ib согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) до лечения (p_4), после лечения (p_7), через 6 месяцев после лечения (p_9), через 12 месяцев после лечения (p_{11}); межгрупповые сравнения с группой контроля для Ia и для Ib согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_5); сравнения внутри подгрупп Ia и Ib до лечения и после лечения (p_6), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p_8), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p_{10}) согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса).							
Боль при приеме пищи							
До лечения	46	100	23	100	23	100	0
			$\chi^2=0,0, p_4=1,0$				
После лечения	5***	10,9%	0***,&	0	5***,#	21,74	
	$\chi^2=40,006, p_1<0,001$		$p_5=1,0, p_6<0,001$		$p_5=0,047, p_6<0,001$		
			$\chi^2=3,590, p_7=0,059$				
Через 6 месяцев	8***	17,4%	1***,&&	4,34	7***,#	30,43	
	$\chi^2=37,007, p_2<0,001$		$p_5=0,293, p_8<0,001$		$p_5=0,011, p_8<0,001$		
			$\chi^2=5,447, p_9=0,020$				
Через 12 месяцев	15***	32,6%	3***,&&&	13,04	12**,#	52,17	
	$\chi^2=30,008, p_3<0,001$		$p_5=0,205, p_{10}<0,001$		$p_5<0,001, p_{10}=0,002$		
			$\chi^2=8,013, p_{11}=0,005$				
Боль при разговоре							
До лечения	18	39,13	10	43,47	8	34,78	0
			$\chi^2=0,365, p_4=0,546$				
После лечения	2	4,3	0	0	2	8,69	
	$\chi^2=3,556, p_1=0,060$		$p_5=1,0, p_6=0,114$		$p_5=0,434, p_6=0,318$		
			$\chi^2=0,523, p_7=0,470$				
Через 6 месяцев	5	10,9	1	4,34	4	17,38	
	$\chi^2=0,600, p_2=0,439$		$p_5=0,293, p_8=0,129$		$p_5=0,098, p_8=0,493$		

			$\chi^2=2,020, p_9=0,156$						
Через месяцев	12	7	15,2	3	13,04	4	17,38		
		$\chi^2=0,600, p_3=0,439$		$p_5=0,205, p_{10}=0,224$		$p_5=0,098$ $p_{10}=0,493$			
		$\chi^2=0,168, p_{11}=0,682$							
Боль при проведении индивидуальной гигиены полости рта									
До лечения	12	26,08	8	34,78	4	17,39	0		
			$\chi^2=1,804, p_4=0,180$						
После лечения	1	2,2	0	0	1	4,34			
			$\chi^2=1,532, p_1=0,216$		$p_5=1,0, p_6=0,224$		$p_5=0,293$ $p_6=0,640$		
			$\chi^2=1,022, p_7=0,312$						
Через месяцев	6	3	6,5	1	4,34	2	8,69		
				$\chi^2=1,052, p_2=0,306$		$p_5=0,293$ $p_8=0,250$		$p_5=0,434$ $p_8=0,752$	
				$\chi^2=0,357, p_9=0,551$					
Через месяцев	12	5	10,9	1	4,34	4	17,39		
				$\chi^2=0,653, p_3=0,419$		$p_5=0,293$ $p_{10}=0,250$		$p_5=0,098$ $p_{10}=1,0$	
				$\chi^2=2,020, p_{11}=0,156$					
Зуд слизистой									
До лечения	12	26,08	8	34,78	4	17,39	0		
			$\chi^2=1,804, p_4=0,180$						
После лечения	1	2,2	0	0	1	4,34			
			$\chi^2=1,532,$ $p_1=0,216$		$p_5=1,0, p_6=0,224$		$p_5=0,293$ $p_6=0,640$		
			$\chi^2=1,022, p_7=0,312$						
Через месяцев	6	3	6,5	1	4,34	2	8,69		
				$\chi^2=1,052,$ $p_2=0,306$		$p_5=0,293, p_8=0,250$		$p_5=0,434,$ $p_8=0,752$	
				$\chi^2=0,357, p_9=0,551$					
Через месяцев	12	5	10,9	1	4,34	4	17,39		
				$\chi^2=0,653,$ $p_3=0,419$		$p_5=0,293, p_{10}=0,250$		$p_5=0,098, p_{10}=1,0$	
				$\chi^2=2,020, p_{11}=0,156$					
Стянутость СОР									
До лечения	46	100	23	100	23	100	0		
			$\chi^2=0,0, p_4=1,0$						
После лечения	1***	2,2	0***	0	1***	4,34			
			$\chi^2=44,006,$ $p_1<0,001$		$p_5=1,0, p_6<0,001$		$p_5=0,293,$ $p_6<0,001$		
			$\chi^2=1,022, p_7=0,312$						
Через месяцев	6	3***	6,5	1***	4,34	2***	8,69		
				$\chi^2=42,006,$		$p_5=0,293, p_8<0,001$		$p_5=0,434,$ $p_8<0,001$	

		$p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 0,357, p_9 = 0,551$				
Через месяцев	12	5***	10,9	1***	4,34	4***	17,39
		$\chi^2 = 40,006, p_3 < 0,001$		$p_5 = 0,293, p_{10} < 0,001$		$p_5 = 0,098, p_{10} < 0,001$	
		$\chi^2 = 2,020, p_{11} = 0,156$					
Симптом ксеростомии							
До лечения		34	73,91	18	78,26	16	69,57
		$\chi^2 = 0,451, p_4 = 0,502$					
После лечения		4***	8,7	0***	0	4*	17,39
		$\chi^2 = 16,667, p_1 < 0,001$		$p_5 = 1,0, p_6 < 0,001$		$p_5 = 0,098, p_6 = 0,019$	
		$\chi^2 = 2,464, p_7 = 0,117$					
Через месяцев	6	7***	15,2	1**,&&	4,34	6*,#	26,08
		$\chi^2 = 14,294, p_2 < 0,001$		$p_5 = 0,293, p_8 = 0,002$		$p_5 = 0,022, p_8 = 0,042$	
Через месяцев	12	7***	15,2	1**,&&	4,34	6*,#	26,08
		$\chi^2 = 14,294, p_2 < 0,001$		$p_5 = 0,293, p_{10} = 0,002$		$p_5 = 0,022, p_{10} = 0,042$	
		$\chi^2 = 4,212, p_9 = 0,041$					

Примечание: полужирным текстом выделены значения p -уровней, рассчитанные с поправкой Йейтса; *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с частотой до лечения при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Ia и Ib при $p < 0,1$, $p < 0,05$, и $p < 0,01$, соответственно.

В клинической подгруппе Па эффект снижения боли приёме пищи, проведении индивидуальной гигиены сохранялся до 12 месяцев ($p < 0,001$), а в подгруппе Пб снижение сохранялось лишь при уровне значимости $p < 0,01$, при этом согласно хи-квадрат критерию после лечения частота встречаемости соответствующего типа боли в подгруппе Па была значимо ниже сразу после лечения ($p < 0,1$), спустя 6 месяцев ($p < 0,05$), спустя год ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппой Пб. Что касается боли при разговоре, то значимое снижение частоты ее встречаемости для пациентов Па клинической подгруппы было только при $p < 0,1$ сразу после лечения, в динамике после лечения (спустя 6 и 12 месяцев) данный эффект не сохранялся ($p > 0,2$) независимо от выбранного типа лечения (клинические подгруппы Па и Пб).

Значимое снижение характера признаков невропатической боли в виде симптомов жжения ($p < 0,1$), зуд ($p < 0,05$), стянутости СОР и ксеростомии

($p < 0,001$) наблюдались в Па подгруппе, при этом сохранялось снижение спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$). При этом частота встречаемости стянутости СОР снижалась независимо от метода лечения, а частота встречаемости симптома ксеростомии интенсивней снижалась в Па подгруппе по сравнению с Пб (спустя 6 и 12 месяцев после лечения появились значимые различия при $p < 0,05$ согласно критерию хи-квадрат) (Таблица 26а).

Таблица 26а – Динамика нивелирования предъявляемых жалоб у пациентов II клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	II основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)		Па основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)		Пб основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)		Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)	
	абс	%	абс	%	абс	%		абс, %
Сравнения: внутригрупповые сравнения согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса) во II группе до и после лечения (p_1), до и спустя 6 месяцев после лечения (p_2), до и через 12 месяцев после лечения (p_3); межгрупповые сравнения Па и Пб согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) до лечения (p_4), после лечения (p_7), через 6 месяцев после лечения (p_9), через 12 месяцев после лечения (p_{11}); межгрупповые сравнения с группой контроля для Па и для Пб согласно критерию хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) (p_5); сравнения внутри подгрупп Па и Пб до лечения и после лечения (p_6), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p_8), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p_{10}) согласно критерию Мак-Немара (в том числе с поправкой Йейтса).								
Боль при приеме пищи								
До лечения	40	100	20	100	20	100	0	
После лечения	5 ^{***}	12,5	0 ^{***}	0	5 ^{***,#}	25,0		
	$\chi^2=34,007, p_1 < 0,001$		$p_5=1,0, p_6 < 0,001$		$p_5=0,030, p_6 < 0,001$			
	$\chi^2=3,657, p_7=0,056$							
Через 6 месяцев	8 ^{***}	20,0	1 ^{***,&&}	5,0	7 ^{***,##}	35,0		
	$\chi^2=31,008, p_2 < 0,001$		$p_5=0,910, p_8 < 0,001$		$p_5=0,006, p_8 < 0,001$			
	$\chi^2=5,625, p_9=0,018$							
Через 12 месяцев	15 ^{***}	37,5	3 ^{***,&&&}	15,0	12 ^{**,#}	60,0		
	$\chi^2=24,001, p_3 < 0,001$		$p_5=0,161, p_{10} < 0,001$		$p_5 < 0,001, p_{10}=0,009$			
	$\chi^2=8,640, p_{11}=0,004$							
Боль при разговоре								
До лечения	17	42,5	9	45,0	8	40,0		0
$\chi^2=0,102, p_4=0,750$								
После лечения	2 [*]	5,0	0	0	2	10,0		

	$\chi^2=3,689, p_1=0,055$		$p_5=1,0, p_6=0,127$		$p_5=0,374, p_6=0,274$		
			$\chi^2=0,526, p_9=0,469$				
Через 6 месяцев	5	12,5	1	5,0	4	20,0	
	$\chi^2=2,483, p_2=0,116$		$p_5=0,910, p_8=0,145$		$p_5=0,070, p_8=0,450$		
Через 12 месяцев	7	17,5	3	15,0	4	20,0	
	$\chi^2=1,786, p_3=0,182$		$p_5=0,161, p_{10}=0,257$		$p_5=0,070, p_{10}=0,450$		
$\chi^2=0,173, p_{11}=0,678$							
Боль при проведении индивидуальной гигиены полости рта							
До лечения	24	60,0	14	70,0	10	50,0	0
			$\chi^2=1,667, p_4=0,197$				
После лечения	1**	2,5	0**	0	1	5,0	
	$\chi^2=9,618, p_1=0,002$		$p_5=1,0, p_6=0,009$		$p_5=0,910, p_6=0,095$		
$\chi^2=1,026, p_7=0,312$							
Через 6 месяцев	3**	7,5	1*	5,0	2	10,0	
	$\chi^2=8,321, p_2=0,004$		$p_5=0,910, p_8=0,010$		$p_5=0,374, p_8=0,131$		
$\chi^2=0,360, p_9=0,549$							
Через 12 месяцев	7*	17,5	3*	15,0	4	20,0	
	$\chi^2=5,890, p_3=0,016$		$p_5=0,161, p_{10}=0,022$		$p_5=0,070, p_{10}=0,240$		
$\chi^2=0,173, p_{11}=0,678$							
Жжение СОР							
До лечения	19	47,5	11	55,0	7	35,0	0
			$\chi^2=1,616, p_4=0,204$				
После лечения	1*	2,5	0*	0	1	5,0	
	$\chi^2=5,104, p_1=0,024$		$p_5=1,0, p_6=0,052$		$p_5=0,910, p_6=0,289$		
$\chi^2=1,026, p_7=0,312$							
Через 6 месяцев	3*	7,5	1	5,0	2	10,0	
	$\chi^2=4,414, p_2=0,036$		$p_5=0,910, p_8=0,059$		$p_5=0,374, p_8=0,370$		
$\chi^2=0,360, p_9=0,549$							
Через 12 месяцев	5	12,5	1	5,0	4	20,0	
	$\chi^2=3,500, p_3=0,062$		$p_5=0,910, p_{10}=0,059$		$p_5=0,070, p_{10}=0,578$		
$\chi^2=2,057, p_9=0,152$							
Зуд СОР							
До лечения	20	50,0	13 ^{&}	65,0	7	35,0	0
			$\chi^2=3,600, p_4=0,058$				
После лечения	1*	2,5	0*	0	1	5,0	
	$\chi^2=5,801, p_1=0,017$		$p_5=1,0, p_6=0,017$		$p_5=0,910, p_6=0,289$		
$\chi^2=1,026, p_7=0,312$							
Через 6 месяцев	2*	5,0	0*	0	2	10,0	
	$\chi^2=5,586, p_2=0,019$		$p_5=1,0, p_8=0,017$		$p_5=0,374, p_8=0,370$		
$\chi^2=0,526, p_9=0,469$							
Через 12 месяцев	5*	12,5	1*	5,0	4	20,0	

месяцев	$\chi^2=4,091$, $p_3=0,044$		$p_5=0,910$, $p_{10}=0,019$		$p_5=0,070$ $p_{10}=0,578$		
$\chi^2=2,057$, $p_9=0,152$							
Стянутость СОР							
До лечения	40	100	20	100	20	100	0
$\chi^2=0,0$, $p_4=1,0$							
После лечения	1***	2,5	0***	0	1***	5,0	
	$\chi^2=38,006$, $p_1<0,001$		$p_5=1,0$, $p_6<0,001$		$p_5=0,910$, $p_6<0,001$		
$\chi^2=1,026$, $p_7=0,312$							
Через 6 месяцев	3***	7,5	1***	5,0	2***	10,0	
	$\chi^2=36,007$, $p_2<0,001$		$p_5=0,910$, $p_8<0,001$		$p_5=0,374$, $p_8<0,001$		
$\chi^2=0,360$, $p_9=0,549$							
Через 12 месяцев	5***	12,5	1***	5,0	4***	20,0	
	$\chi^2=34,007$, $p_3<0,001$		$p_5=0,910$, $p_{10}<0,001$		$p_5=0,070$, $p_{10}<0,001$		
$\chi^2=2,057$, $p_9=0,152$							
Симптом ксеростомии							
До лечения	30	75,0	15	75,0	15	75,0	0
$\chi^2=0,0$, $p_4=1,0$							
После лечения	2***	5,0	0**	0	2**	10,0	
	$\chi^2=16,333$, $p_1<0,001$		$p_5=1,0$, $p_6=0,004$		$p_5=0,374$, $p_6=0,007$		
$\chi^2=0,526$, $p_9=0,469$							
Через 6 месяцев	7***	17,5	1**,&&	5,0	6*,#	30,0	
	$\chi^2=12,302$, $p_2<0,001$		$p_5=0,910$, $p_8=0,005$		$p_5=0,013$ $p_8=0,039$		
$\chi^2=4,329$, $p_9=0,038$							
Через 12 месяцев	7***	17,5	1**,&&	5,0	6*,#	30,0	
	$\chi^2=12,302$, $p_3<0,001$		$p_5=0,910$ $p_{10}=0,005$		$p_5=0,013$ $p_{10}=0,039$		
$\chi^2=4,329$, $p_9=0,038$							

Примечание: полужирным текстом выделены значения p -уровней, рассчитанные с поправкой Йейтса; *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с частотой до лечения при уровне значимости $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Па и Пб при $p<0,1$, $p<0,05$, и $p<0,01$, соответственно.

До лечения среднее значение индексов ONI-s и PMA в I основной клинической группе составило $3,75\pm 0,25$ и $47,55\pm 3,45$, после лечения в Ia клинической подгруппе индексы снизились в 2,5 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,001$) и составили $1,52\pm 0,48$ и $25,33\pm 0,67$,

приблизился к данным группы сравнения - $1,51 \pm 0,49$ и $25,98 \pm 1,02$ (согласно критерию Мана-Уитни $p > 0,2$). В Ib клинической подгруппе после лечения среднее значение индексов ONI-s и PMA составили $1,79 \pm 0,25$ и $27,78 \pm 0,72$, что соответствует снижению в 2,1 и 1,8 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$, Мана-Уитни $p > 0,2$) и статистически не отличается от показателя группы сравнения ($p > 0,2$), через 6 и 12 месяцев наблюдается ухудшение индексов ONI-s и PMA (отличался от уровня до лечения согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$, $p > 0,15$).

Что касается межгрупповых различий между подгруппами Ia и Ib в динамике после лечения, то для индекса ONI-s они появились только при уровне $p < 0,1$ спустя 6 и 12 месяцев (согласно критерию Мана-Уитни), а для индекса PMA наблюдались сразу после лечения ($p < 0,05$) и сохранялись спустя 6 и 12 месяцев после лечения при $p < 0,001$ (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика нивелирования индексов ONI-s и PMA у пациентов I основной клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)	Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)	Ib основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Ia и группой сравнения, между группой Ib и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (p ₁), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib до лечения и после лечения (p ₂), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p ₃), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p ₄).				
Индексы гигиены ONI-s				
До лечения	$3,75 \pm 0,25$ 248%	$3,55 \pm 0,29$, 235%	$3,95 \pm 0,23$, 262%	$1,51 \pm 0,49$ 100%
		$Z=1,214$, $p=0,215$		
После лечения		$1,52 \pm 0,48^{***}$, 100% $p_1=0,928$, $p_2 < 0,001$	$1,79 \pm 0,25^{***}$, 119% $p_1=0,421$, $p_2 < 0,001$	
		$Z=0,675$, $p=0,500$		
Через 6 месяцев		$1,65 \pm 0,15^{***, \&}$, 109% $p_1=0,816$, $p_3 < 0,001$	$1,98 \pm 0,02^{***}$ 131% $p_1=0,301$, $p_3 < 0,001$	
		$Z=1,882$, $p=0,061$		

Через 12 месяцев		1,79±0,11 ^{***,&} 118% $p_1=0,438, p_4<0,001$	2,11±0,09 ^{***} 140% $p_1=0,254, p_4<0,001$	
		Z=1,724, p=0,085		
Индекс РМА				
До лечения	47,55±3,45 183%	47,07±2,99, 181% Z=0,715, p=0,474	48,03±3,59, 186%	25,98±1,02 100%
После лечения		25,33±0,67 ^{***,&&} 97% $p_1=0,815, p_2<0,001$	27,78±0,72 ^{***} 107% $p_1=0,238, p_2<0,001$	
Через 6 месяцев		27,93±0,97 ^{***,&&&} 99% $p_1=0,221, p_3<0,001$	32,57±1,33 ^{***,#} 125% $p_1=0,042, p_3<0,001$	
		Z=3,829, p<0,001		
Через 12 месяцев		30,35±1,55 ^{***,&&&} 116% $p_1=0,142, p_4<0,001$	39,99±2,47 ^{###} 154% $p_1<0,001, p_4=0,152$	
		Z=5,566, p<0,001		

Примечание: *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,001$; #, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Ia и Ib при $p<0,1$, $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

До проведения лечения среднее значение индекса ONI-s и РМА во II клинической группе составили $3,36\pm 0,43$ и $44,75\pm 3,25$, после лечения в IIa клинической подгруппе с предложенным лечением значения индексов ONI-s и РМА снизились в 2,1 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,05$) и составили $1,59\pm 0,41$ и $24,96\pm 0,45$, приближены к данным группы сравнения - $1,51\pm 0,49$ (согласно критерию Мана-Уитни $p>0,2$). В динамике наблюдения пациентов в течение 6 и 12 месяцев диспансеризации статистически значимый эффект снижения индексов сохранялись при $p<0,05$, $p<0,001$ и $p<0,01$. Во IIb клинической подгруппе после проведенного лечения среднее значение индексов ONI-s и РМА составили $1,71\pm 0,29$ и $27,78\pm 0,72$, что соответствует снижению в 2,1 и 1,6 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,05$ и $p<0,001$), статистически не отличается от показателя группы сравнения ($p>0,2$). В динамике наблюдения пациентов в течение 6 месяцев диспансеризации статистически значимый эффект снижения индекса РМА сохранялся при $p<0,001$ согласно критерию Вилкоксона, но спустя 12 месяцев значимого эффекта снижения по сравнению с уровнем до

лечения не наблюдалось ($p>0,3$). Что касается межгрупповых различий между Па и Пб в динамике после лечения, то для индекса ОНІ-s они появились только спустя 6 при уровне $p<0,05$ и 12 месяцев после лечения при уровне $p<0,01$ (согласно критерию Мана-Уитни), а для индекса РМА наблюдались сразу после лечения ($p<0,05$) и сохранялись спустя 6 и 12 месяцев после лечения при $p<0,001$ (Таблица 27а).

Таблица 27а – Динамика нивелирования индексов ОНІ-s и РМА у пациентов II клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	II основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=40)	Па основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=20)	Пб основная клин.ическая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=20)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Па и Пб до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Па и группой сравнения, между группой Пб и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Па и Пб до лечения и после лечения (p_2), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p_3), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p_4).				
Индексы гигиены ОНІ-s				
До лечения	3,36±0,43 223%	3,29±0,51, 218%	3,39±0,41, 225%	1,51±0,49 100%
		$Z=1,322, p=0,186$		
После лечения		1,59±0,41* 105% $p_1=0,884, p_2=0,048$	1,71±0,29* 113% $p_1=0,638, p_2=0,038$	
		$Z=1,003, p=0,316$		
Через 6 месяцев		1,69±0,24*,&& 111% $p_1=0,485, p_3=0,034$	2,08±0,12* 137% $p_1=0,328, p_3=0,047$	
		$Z=2,832, p=0,005$		
Через 12 месяцев		1,82±0,08* 120% $p_1=0,317, p_4=0,016$	2,37±0,53, 156% $p_1=0,199, p_4=0,201$	
		$Z=1,755, p=0,079$		
Индекс РМА				
До лечения	44,75±3,25 172%	44,35±3,45, 171%	45,16±2,75, 174%	25,98±1,02 100%
		$Z=1,012, p=0,312$		
После лечения		24,96±0,45***,& 96% $p_1=0,311, p_2<0,001$	26,88±0,32*** 103% $p_1=0,304, p_2<0,001$	
		$Z=2,410, p=0,016$		

Через 6 месяцев	26,15±0,45 ^{***,&&&} 100% $p_1=0,453, p_3<0,001$	31,57±0,43 ^{***,###} 122% $p_1<0,001, p_3<0,001$
	$Z=7,621, p<0,001$	
Через 12 месяцев	32,25±0,75 ^{** ,###,&&&} 124% $p_1<0,001, p_4=0,007$	40,55±1,35 ^{###} 156% $p_1<0,001, p_4=0,300$
	$Z=9,009, p<0,001$	

Примечание: *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p<0,001$; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Па и Пб при $p<0,05$, $p<0,01$, и $p<0,001$, соответственно.

Влияние лечения в Ia клинической подгруппе способствовало увеличению показателей спонтанной светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости в 1,2, 1,4 и 1,2 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,05$, соответственно), при этом показатели выше группы сравнения в 1,6, 2,4, 1,9 раза, соответственно, что является статистически различимым согласно критерию Мана-Уитни при $p<0,001$. Через 6 и 12 месяцев динамического наблюдения изучаемые показатели в группе Ia приближаются к средним показателям группы сравнения, $p>0,1$ согласно критерию Мана-Уитни. В клинической подгруппе Ib показатели светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости выше в 1,4 и 1,5, 1,6 раза изучаемых показателей группы сравнения.

После проведения лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР на момент эпителизации эрозивно-язвенных элементов (18,5±1,5 дня) в Ib подгруппе изучаемые показатели в 1,1, 1,2, 1,0 раза ниже изначальных показателей (согласно критерию Вилкоксона $p>0,2$, $p<0,001$ и $p>0,2$) через 6 месяцев ниже изначальных в среднем 1,1, 1,4, 1,1 раза (согласно критерию Вилкоксона $p>0,2$, $p<0,001$ и $p>0,1$, соответственно), через 12 месяцев динамического наблюдения ниже изначальных в среднем 1,2, 1,9, 1,2 раза (согласно критерию Вилкоксона $p<0,1$, $p<0,001$ и $p>0,1$). Однако для пациентов Ia подгруппы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР показатели светосуммы свечения отличались от показателей до лечения, спустя 6 и 12 месяцев ($p<0,01$), так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами, а для

подгруппы Ib лечение характеризовалось антиоксидантным действием, что не исключило его эффективность (различия значимы по сравнению с показателями до лечения в динамике 12 месяцев наблюдения при $p < 0,001$). При этом межгрупповые значимые различия между Ia и Ib подгруппами были в показателе спонтанная светимость сразу после лечения ($p < 0,001$), в показателе светосумма свечения сразу после лечения ($p < 0,001$) и спустя 12 месяцев после лечения ($p < 0,05$), в показателе максимальная светимость сразу после лечения ($p < 0,05$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Динамика изменения показателей свободно-радикального окисления ротовой жидкости у пациентов I клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)	Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)	Ib основная клин. подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Ia и группой сравнения, между группой Ib и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib до лечения и после лечения (p_2), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p_3), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p_4).				
Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости (у.е.)				
Спонтанная светимость до лечения	8,12±0,47 139%	7,85±0,45, 130%	8,39±0,41, 143%	5,85±0,55 100%
Спонтанная светимость после лечения		9,15±0,05***, #, &&& 156% $p_1 < 0,001, p_2 = 0,028$	8,11±0,19## 139% $p_1 = 0,001, p_2 = 0,204$	
Спонтанная светимость через 6 месяцев после лечения		7,55±0,45, 129% $p_1 = 0,089, p_3 = 0,614$	7,65±0,35#, 131% $p_1 = 0,048, p_3 = 0,216$	
Спонтанная светимость через 12 месяцев после лечения		6,25±0,75, 106% $p_1 = 0,307, p_4 = 0,240$	6,93±0,47, 118% $p_1 = 0,124, p_4 = 0,058$	
Светосумма	28,63 ±0,46	28,17±0,83, 172%	29,09±0,17, 178%	

свечения до лечения	175%	$Z=1,002, p=0,316$		100%
Светосумма свечения поле лечения		$39,08 \pm 0,18^{***, \#\#\#, \&\&\&}$ 239% $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	$25,04 \pm 0,06^{***, \#\#\#}$ 153% $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	
		$Z=8,329, p < 0,001$		
Светосумма через 6 месяцев		$20,31 \pm 0,69^{***, \#\#\#}$ 124% $p_1 < 0,001, p_3 < 0,001$	$21,03 \pm 0,83^{***, \#\#\#}$ 128% $p_1 < 0,001, p_3 < 0,001$	
		$Z=0,439, p=0,661$		
Светосумма через 12 месяцев		$18,25 \pm 0,75^{***, \#}$ 112% $p_1=0,123, p_4 < 0,001$	$15,55 \pm 0,45^{***, \#}$ 95% $p_1=0,320, p_4 < 0,001$	
		$Z=2,111, p=0,035$		
Максимальная светимость до лечения	$8,15 \pm 0,25$ 161%	$7,91 \pm 0,38, 156\%$	$8,39 \pm 0,16, 166\%$	$5,07 \pm 0,93$ 100%
		$Z=0,989, p=0,323$		
Максимальная светимость после лечения		$9,45 \pm 0,39^{***, \#, \&}$ 186% $p_1 < 0,001, p_2=0,05$	$8,07 \pm 0,23^{\#\#}$ 173% $p_1=0,009, p_2=0,782$	
		$Z=1,965, p=0,005$		
Максимальная светимость через 6 месяцев		$7,99 \pm 0,07^{\#}, 157\%$ $p_1=0,021, p_3=0,906$	$7,85 \pm 0,15^{\#}, 154\%$ $p_1=0,032, p_3=0,188$	
		$Z=0,455, p=0,649$		
Максимальная светимость через 12 месяцев		$6,33 \pm 0,67, 124\%$ $p_1=0,210, p_4=0,119$	$7,26 \pm 0,74, 143\%$ $p_1=0,091, p_4=0,124$	
		$Z=1,014, p=0,311$		

Примечание: *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p < 0,001$; #, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно; &, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Ia и Ib при $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно;

Влияние лечения во Па подгруппе способствовало увеличению показателей спонтанной светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости в 1,3, 1,5 и 1,6 раза от изначальных показателей внутри подгруппы (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,1$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$). В сравнительном аспекте Па подгруппы с группой сравнения значения изучаемых показателей после лечения соответственно выше в 1,6, 2,1 и 2,0 раза, что статистически различается от показателей группы сравнения согласно критерию Мана-Уитни при $p < 0,001$.

В подгруппе IIb значения спонтанной светимости остались на прежнем уровне (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено при $p > 0,2$), светосумма свечения в 1,2 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,05$), максимальная светимость осталась на том же уровне, что и до лечения (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено, $p > 0,2$). В сравнительном аспекте IIb подгруппы с группой сравнения значения изучаемых показателей после лечения выше в 1,4, 1,3 и 1,6 раза, что статистически различается от показателей группы сравнения согласно критерию Мана-Уитни при $p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,1$ (Таблица 28а).

После проведения предложенного метода лечения ЭЯФ L43.82 КПЛ СОР на момент полной эпителизации эрозивно-язвенных элементов ($13,5 \pm 0,5$ дня) в пробах ротовой жидкости пациентов IIa подгруппы, изучаемые показатели соответственно выше в 1,3 ($p < 0,1$), 1,5 ($p < 0,001$), 1,3 ($p < 0,001$) раза изначальных показателей, через 6 месяцев динамического наблюдения наблюдается повышение показателя спонтанной светимости и максимальной светимости в среднем 1,0 ($p > 0,2$) и 1,1 раза ($p < 0,01$), снижение светосуммы свечения в 1,2 ($p > 0,1$), в течение 12 месяцев динамического наблюдения снижение изучаемых показателей в среднем 1,1 ($p > 0,1$), 1,7 ($p < 0,001$) и 1,1 раза ($p < 0,01$), так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами.

Проведения лечения во IIb подгруппе на момент эпителизации эрозивно-язвенных элементов ($19,7 \pm 1,3$ дня) способствовал их снижению в 1,0 ($p > 0,2$), 1,2 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза изначальных показателей, через 6 месяцев динамического наблюдения 1,1 ($p < 0,05$), 1,3 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза, в течение 12 месяцев динамического наблюдения снизились на 1,3 ($p < 0,1$), 1,9 ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p < 0,01$), от изначальных показателей, так как предлагаемый комплекс обладал антипрооксидантными свойствами (Таблица 28а).

Таблица 28а – Динамика изменения показателей свободно-радикального окисления ротовой жидкости у пациентов II клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	II основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=40)	IIa основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=20)	IIb основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=20)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой IIa и IIb до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой IIa и группой сравнения, между группой IIb и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп IIa и IIb до лечения и после лечения (p_2), до лечения и спустя 6 месяцев после лечения (p_3), до лечения и через 12 месяцев после лечения (p_4).				
Показатели хемилюминесценции ротовой жидкости (у.е.)				
Спонтанная светимость до лечения	7,74±0,26 132%	7,18±0,82 122%	8,29±0,25 137%	5,85±0,55 100%
	$Z=1,009, p=0,313$			
Спонтанная светимость после лечения		9,55±0,45 ^{###,&} 163% $p_1<0,001, p_2=0,078$	7,92±0,18 ^{##} 135% $p_1=0,006, p_2=0,413$	
	$Z=2,415, p=0,016$			
Спонтанная светимость через 6 месяцев после лечения		7,94±0,06 135% $p_1=0,145, p_3=0,275$	7,11±0,99 [*] 121% $p_1=0,133, p_3=0,038$	
	$Z=0,570, p=0,569$			
Спонтанная светимость через 12 месяцев после лечения		6,45±0,55 110% $p_1=0,106, p_4=0,123$	6,05±0,82 103% $p_1=0,329, p_4=0,056$	
	$Z=0,415, p=0,678$			
Светосумма свечения до лечения	24,03 ±1,55 147%	23,48±1,52 137%	24,58±1,62 156%	16,33±0,67 100%
	$Z=0,329, p=0,742$			
Светосумма свечения после лечения		33,72±0,18 ^{***,###,&&&} 206% $p_1<0,001, p_2<0,001$	21,05±0,05 ^{*,###} 129% $p_1<0,001, p_2=0,047$	
	$Z=4,669, p<0,001$			
Светосумма через 6 месяцев		18,95±0,05 ^{*,#} 116% $p_1=0,038, p_3=0,007$	19,36±0,64 ^{*,##} 118% $p_1=0,005, p_3=0,040$	
	$Z=0,510, p=0,610$			
Светосумма через 12 месяцев		16,55±0,45 ^{***,&&&} 101% $p_1=0,582, p_4<0,001$	14,93±0,07 ^{***} 91% $p_1=0,048, p_4<0,001$	
	$Z=3,478, p<0,001$			

Продолжение таблицы 28а

Максимальная светимость до лечения	7,94±0,15 157%	7,79±0,21 153%	8,23±0,01 159%	5,07±0,93 100%
	Z=0,819, p=0,413			
Максимальная светимость после лечения		9,95±0,10 ^{***,###,&} 196%	8,09±0,77 162%	
		p ₁ <0,001, p ₂ <0,001 p ₁ =0,077, p ₂ =0,855		
Максимальная светимость через 6 месяцев		8,34±0,66, 164%	7,56±0,44 [#] 149%	
		p ₁ =0,054, p ₃ =0,716 p ₁ =0,03, p ₃ =0,719		
Максимальная светимость через 12 месяцев		6,99±0,11 ^{**} 137%	6,82±0,18 ^{**} 134%	
		p ₁ =0,114, p ₄ =0,007 p ₁ =0,111, p ₄ =0,005		
		Z=0,210, p=0,834		

Примечание: *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; &, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Па и Пб при $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

В результате проведенного лечения было выявлено, что для пациентов Ia и Па подгрупп с эрозивно-язвенной формой КПЛ L43.82 СОР показатели светосуммы свечения отличались от показателей до лечения, спустя 6 и 12 месяцев ($p<0,01$). Показатели светосуммы свечения и максимальной светимости были повышены по сравнению с показателями параметров хемилюминесценции слюны, так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами, в то время как для подгрупп Ib и Пб местное лечение характеризовалось антиоксидантным действием.

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

зоны поверхности эрозий и язв при ЭЯФ КПЛ СОР, чем с зоны ретикуляной сетки при типичной форме КПЛ СОР ($p < 0,05$) (Таблица 29, 29а).

При взятии материала с зоны ретикуляной сетки и зоны гиперемии было выявлено, что в Ia подгруппе лечение способствовало снижению частоты клеток с микроядрами в 1,13 раза, различных видов протрузии микроядра в 1,4 (согласно тесту Вилккосо́на такое снижение незначимо, $p > 0,1$), при этом показатели стали неразличимы от показателей при типичной форме КПЛ СОР ($p > 0,5$). Также в Ia подгруппе после лечения было снижение показателей завершения деструкции ядра в виде кариопикноза, кареорексиса, кариолизиса, пролиферации ядра, апоптозного индекса в соответственно 1,0, 1,2, 1,0, 1,1, 1,1 раза (согласно тесту Вилккосо́на такое снижение незначимо, $p > 0,1$) свидетельствует о снижении воспаления на фоне эпителизации эрозивно-язвенных элементов. В сравнительном аспекте значения изучаемых показателей приближаются к показателям группы сравнения, $p > 0,2$. Во Ib подгруппе при взятии материала с зоны ретикуляной сетки и гиперемии было выявлено, что лечение также способствовало снижению частоты клеток с микроядрами, с протрузией микроядра, кариолизиса, кареорексиса, снижению показателя пролиферации ядра, апоптозного индекса в 1в 1,01, 1,03, 1,1, 1,1, 1,0, 11 раза ($p > 0,2$, $p > 0,5$, $p > 0,2$), повышению клеток с протрузией типа «язык», с кариопикнозом в 2, 1,1 раза ($p > 0,1$, $p > 0,2$), что свидетельствует также о снижении воспаления на фоне эпителизации эрозивно-язвенных элементов (однако данное снижение не является статистически значимым, то есть устойчивым). В сравнительном аспекте значения изучаемых показателей приближаются к средним показателям группы сравнения (согласно критерию Мана-Уитни $p > 0,2$). Межгрупповых различий в частотах встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках букального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии у пациентов Ia и Ib клинических подгрупп после лечения выявлено не было: согласно критерию Мана-Уитни $p > 0,2$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в букальном эпителии (с ретикулярной сетки и зоны гиперемии) у пациентов I клинической группы с ЭЯФ КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)	Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)	Ib основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (<i>p</i>), межгрупповые сравнения между группой Ia и группой сравнения, между группой Ib и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (<i>p</i> ₁), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib до лечения и после лечения (<i>p</i> ₂), межгрупповые сравнения после лечения между Ia и Ib (<i>p</i> ₃).				
Цитогенетические показатели в букальном эпителии				
Микроядро до лечения	2,14±0,30 118%	2,16±0,37 119%	2,12±0,23 116%	1,82±0,47 100%
		Z=0,245, <i>p</i> =0,806		
Микроядро после лечения		1,91±0,09 104%	2,17±0,23 119%	
		<i>p</i> ₁ =0,565, <i>p</i> ₂ =0,183 <i>p</i> ₁ =0,276, <i>p</i> ₂ =0,456		
		Z=0,938, <i>p</i> ₃ =0,348		
Протрузия микроядра до лечения	1,01 ±0,21 135%	1,10±0,05 146%	0,92±0,34 123%	0,75±0,35 100%
		Z=0,650, <i>p</i> =0,516		
Протрузия микроядра после лечения		0,81±0,19, 108%	0,93±0,07, 124%	
		<i>p</i> ₁ =0,615, <i>p</i> ₂ =0,189 <i>p</i> ₁ =0,487, <i>p</i> ₂ =0,934		
		Z=0,357, <i>p</i> =0,721		
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,40±0,11 58%	0,43±0,17 62%	0,37±0,05 54%	0,69±0,11 100%
		Z=0,215, <i>p</i> =0,829		
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения		0,66±0,24, 95%	0,71±0,29, 102%	
		<i>p</i> ₁ =0,799, <i>p</i> ₂ =0,207 <i>p</i> ₁ =0,786, <i>p</i> ₂ =0,160		
		Z=0,182, <i>p</i> =0,856		
Показатели завершения деструкции ядра				
Кариопикноз до лечения	5,94±0,43 58%	6,03±0,47 100%	5,87±0,41 97%	6,03±0,17 100%
		Z=0,301, <i>p</i> =0,763		
Кариопикноз после лечения		6,02±0,06, 99,8%	6,32±0,28, 104%	
		<i>p</i> ₁ =0,982, <i>p</i> ₂ =0,941 <i>p</i> ₁ =0,453, <i>p</i> ₂ =0,234		
		Z=0,420, <i>p</i> =0,674		
Карорексис до лечения	2,94±0,32 100%	2,95±0,34, 101%	2,94±0,27, 100%	2,93±0,26 100%
		Z=0,193, <i>p</i> =0,847		
Карорексис после лечения		2,39±0,31, 81,6%	2,69±0,31, 91,8%	
		<i>p</i> ₁ =0,209, <i>p</i> ₂ =0,199 <i>p</i> ₁ =0,498, <i>p</i> ₂ =0,494		

		Z=0,654, p=0,513		
Кариолизис до лечения	0,54±0,30, 98%	0,52±0,30, 94,5%	0,57±0,31, 104%	0,55±0,14
Кариолизис после лечения		Z=0,111, p=0,912		
		0,56±0,02, 102% p ₁ =0,977, p ₂ =0,895	0,67±0,05, 122% p ₁ =0,569, p ₂ =0,589	
		Z=1,502, p=0,133		
Показатели пролиферации ядра				
Насечка ядра до лечения	4,54±0,49 101%	4,67±0,55, 104%	4,41±0,42, 98%	4,51±0,49
		Z=1,655, p=0,098		
Насечка ядра после лечения		4,55±0,13, 100% p ₁ =0,888, p ₂ =0,731	4,64±0,26, 103% p ₁ =0,707, p ₂ =0,567	
		Z=0,330, p=0,741		
Апоптозный индекс				
Сумма нарушений АИ до лечения	17,51±2,02 101%	17,86±2,25, 103%	17,21±2,02, 99,6%	17,28±1,7
		Z=0,405, p=0,685		
Сумма нарушений АИ после лечения		16,90±1,04, 97,8% p ₁ =0,109, p ₂ =0,205	18,13±1,49, 105% p ₁ =0,367, p ₂ =0,355	
		Z=1,116, p=0,264		

Примечание: *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно; #, ##, ### - статистически различимо по сравнению с контролем при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Па и Пб при $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно.

При взятии материала с зоны ретикулярной сетки и гиперемии было выявлено, что во Па подгруппе предложенное лечение способствовало снижению следующих показателей - частоты клеток с микроядрами, различных видов протрузией микроядра, кариопикнозом, кареорексисом, кариолизисом, показателем пролиферации ядра и апоптозного индекса соответственно в 1,2, 1,45, 0,63, 1,05, 1,33. 1,46, 1,04, 1,14 раза ($p > 0,2$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ согласно критерию Вилкоксона), что свидетельствует о снижении степени хронического воспаления и эпителизации эрозивно-язвенных элементов. В Пб подгруппе при взятии материала с зоны ретикулярной сетки и гиперемии было выявлено, что лечение способствовало снижению частоты клеток с микроядрами, с протрузией микроядра, кариопикнозом, кареорексисом, пролиферацией ядра, апоптозным индексом в 1,04, 1,26, 1,0, 1,29, 1,14, 1,05, 1,08 раза ($p > 0,2$, $p < 0,05$), повышению частоты клеток с протрузией типа «язык» в 1,58 раза ($p > 0,2$), что также свидетельствует о снижении хронического воспаления на фоне эпителизации эрозивно-язвенных элементов. В сравнительном аспекте значения изучаемых

показателей либо приближаются, либо превышают средние значения по изучаемым показателям группы сравнения, согласно критерию Мана-Уитни, $p > 0,2$ (Таблица 29а).

Межгрупповые различия в частотах встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках буккального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии у пациентов Па и Пб подгрупп после лечения выявлены согласно критерию Мана-Уитни для показателя протрузии микроядра, кариолизиса, показателя пролиферации ядра ($p < 0,1$), кариопикноза ($p < 0,001$), ($p < 0,1$) и апоптозного индекса ($p < 0,1$).

Это свидетельствует о том, что предложенное лечение эффективней относительно снижения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках буккального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии по сравнению с лечением согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020), причем проявляется эта эффективность именно для клинической группы П, то есть при наличии у пациентов высоких титров *Candida spp.* (Таблица 29, 29а).

Таблица 29а – Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в буккальном эпителии (с ретикулярной сетки и зоны гиперемии) у пациентов П клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	П основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=40)	Па основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=20)	Пб основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=20)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Па и Пб до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Па и группой сравнения, между группой Пб и группой сравнения в динамике согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Па и Пб до лечения и после лечения (p_2), межгрупповые сравнения после лечения между Па и Пб (p_3).				
Цитогенетические показатели в буккальном эпителии				
Микроядро до лечения	2,21±0,33 121%	2,18±0,37, 120% $Z=0,256, p=0,798$	2,27±0,25, 125%	1,82±0,47 100%
Микроядро после лечения		1,85±0,15. 101% $p_1=0,865, p_2=0,423$ $Z=1,138, p_3=0,255$	2,19±0,16, 120% $p_1=0,233, p_2=0,827$	

Протрузия микроядра лечения до	1,18±0,42 157%	1,19±0,45, 159%	1,17±0,36, 156%	0,75±0,35 100%
		Z=0,150, p=0,881		
Протрузия микроядра лечения после		0,79±0,03 ^{&} · 105%	0,93±0,05, 124%	
		p ₁ =0,891, p ₂ =0,201	p ₁ =0,435, p ₂ =0,455	
		Z=1,877, p=0,061		
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,44±0,14 64%	0,43±0,17, 62%	0,45±0,12, 54%	0,69±0,11 100%
		Z=0,115, p=0,912		
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения		0,68±0,02, 98,5%	0,71±0,03, 103%	
		p ₁ =0,898, p ₂ =0,117	p ₁ =0,842, p ₂ =0,072	
		Z=1,384, p=0,166		
Показатели завершения деструкции ядра				
Кариопикноз до лечения	6,41±0,36 112%	6,43±0,40, 107%	6,40±0,33, 106%	6,03±0,17 100%
		Z=0,209, p=0,834		
Кариопикноз после лечения		5,99±0,03 ^{&&&} · 99,3%	6,34±0,06, 105%	
		p ₁ =0,822, p ₂ =0,254	p ₁ =0,259, p ₂ =0,904	
		Z=3,420, p<0,001		
Карреорексис до лечения	3,76±0,18 128%	3,85±0,14, 131%	3,67±0,21, 125%	2,93±0,26 100%
		Z=0,706, p=0,480		
Карреорексис после лечения		2,89±0,06 ^{***} · 98,6%	2,85±0,05 ^{***} · 97,3%	
		p ₁ =0,877, p ₂ <0,001	p ₁ =0,846, p ₂ <0,001	
		Z=0,551, p=0,582		
Кариолизис до дечения	0,82±0,15 149%	0,82±0,10, 149%	0,82±0,20, 149%	0,55±0,14
		Z=0,091, p=0,927		
Кариолизис после лечения		0,56±0,03 ^{**,&&}	0,72±0,05	
		101%, p ₁ =0,932,	131%, p ₁ =0,132,	
		p ₂ =0,048, p ₂ =0,299		
		Z=1,964, p=0,049		
Показатели пролиферации ядра				
Насечка ядра до лечения	4,82 ± 0,09 107%	4,67±0,15, 104%	4,96±0,05, 110%	4,51±0,49
		Z=1,603, p=0,109		
Насечка ядра после лечения		4,49±0,02 ^{&&}	4,71±0,09	
		99,5%, p ₁ =0,913,	104%, p ₁ =0,798,	
		p ₂ =0,109, p ₂ =0,099		
		Z=1,958, p=0,05		
Апоптозный индекс				
сумма нарушений АИ до лечения	19,64±1,67 114%	19,57±1,78, 113%	19,74±1,58, 114%	17,28±1,73
		Z=0,331, p=0,741		
сумма нарушений АИ после лечения		17,25±0,34 ^{&} · 99,8%	18,35±0,49, 106%	
		p ₁ =0,959, p ₂ =0,211	p ₁ =0,461, p ₂ =0,349	
		Z=1,851, p=0,064		

Примечание: *, ** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости p<0,05 и p<0,001, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы до и после лечения между Па и Пб при p<0,1, p<0,05 и p<0,001, соответственно.

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

Лечение в подгруппе Pb способствовало снижению частоты клеток с микроядрами и с протрузией микроядра (для Ib соответственно в 1,14 раза ($p>0,2$) и в 1,57 раза ($p>0,2$), для Pb соответственно в 1,12 раза ($p>0,1$) и в 1,21 раза ($p<0,1$)), повышению частоты клеток с протрузией типа «язык» для Ib в 1,13 раза ($p>0,2$) и понижению для Pb в 1,25 раза ($p>0,2$), снижения показателей завершения деструкции ядра в виде кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса, соответственно, для Ib в 1,06 раза ($p>0,2$), в 1,16 раза ($p<0,05$) и в 1,08 раза ($p>0,2$), для Pb в 1,07 раза ($p>0,2$), в 1,32 раза ($p<0,001$) и в 1,17 раза ($p>0,2$), снижение показателя пролиферации ядра для Ib в 1,02 раза ($p>0,2$) и для Pb в 1,05 раза ($p<0,05$), апоптозного индекса для Ib в 1,09 раза ($p>0,2$) и для Pb в 1,14 раза ($p<0,1$), соответственно (Таблица 30).

Таблица 30 – Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках букального эпителия с поверхности эрозивно-язвенных элементов у пациентов I и II клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)	Ib основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	IIa основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=20)	IIb основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=20)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib, IIa и IIb до лечения и после лечения (p_2), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_3).				
Цитогенетические показатели в букальном эпителии				
Микроядро до лечения	2,35±0,25	2,33±0,18	2,92±0,17	2,84±0,19
	Z=0,134, $p_1=0,893$		Z=0,206, $p_1=0,837$	
Микроядро после лечения	1,84±0,09 $p_2=0,204$	2,05±0,13 $p_2=0,223$	1,99±0,14 ^{*,&} $p_2=0,002$	2,54±0,09 $p_2=0,199$
	Z=1,007, $p_3=0,314$		Z=2,095, $p_3=0,036$	
Протрузия микроядра до лечения	1,18±0,32	1,24±0,28	1,27±0,26	1,19±0,25
	Z=0,201, $p_1=0,841$		Z=0,245, $p_1=0,806$	
Протрузия микроядра после лечения	0,74±0,05 $p_2=0,187$	0,79±0,04 ^{&} $p_2=0,202$	0,77±0,06. ^{&} $p_2=0,055$	0,98±0,06. $p_2=0,093$
	Z=0,177, $p_3=0,860$		Z=1,945, $p_3=0,052$	
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,64±0,04	0,60±0,07	0,95±0,05	0,85±0,11
	Z=0,145, $p_1=0,885$		Z=1,178, $p_1=0,239$	
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения	0,68±0,02 $p_2=0,877$	0,68±0,03 $p_2=0,819$	0,70±0,04 ^{**} $p_2=0,004$	0,68±0,05 $p_2=0,220$
	Z=0,024, $p_3=0,981$		Z=0,181, $p_3=0,856$	
Показатели завершения деструкции ядра				
Кариопикноз до лечения	6,51±0,39	6,67±0,40	6,90±0,33	6,89±0,28
	Z=0,311, $p_1=0,756$		Z=0,108, $p_1=0,914$	
Кариопикноз после лечения	6,14±0,06 $p_2=0,314$	6,29±0,05 $p_2=0,345$	6,18±0,06. ^{&} $p_2=0,078$	6,44±0,07 $p_2=0,312$
	Z=1,412, $p_3=0,158$		Z=1,962, $p_3=0,049$	
Карреорексис до лечения	4,06±0,28	4,18±0,21	5,67±0,21	5,79±0,18
	Z=0,821, $p_1=0,412$		Z=0,760, $p_1=0,447$	

Продолжение таблицы 30

Кариорексис после лечения	3,14±0,08 ^{*,&&} $p_2=0,009$	3,59±0,08 [*] $p_2=0,05$	3,35±0,09 ^{***,&&} & $p_2<0,001$	4,39±0,16 ^{***} $p_2<0,001$
	Z=2,212, $p_3=0,027$		Z=3,451, $p_3<0,001$	
Кариолизис до лечения	0,72±0,15	0,71±0,10	1,08±0,13	1,04±0,14
	Z=0,094, $p_1=0,921$		Z=0,181, $p_1=0,856$	
Кариолизис после лечения	0,64±0,06 $p_2=0,377$	0,66±0,07 $p_2=0,404$	0,72±0,08 ^{***} $p_2<0,001$	0,89±0,06 $p_2=0,211$
	Z=0,164, $p_3=0,869$		Z=1,093, $p_3=0,274$	
Показатели пролиферации ядра				
Насечка ядра до лечения	4,62 ± 0,09	4,70±0,07	5,16±0,09	5,27±0,08
	Z=1,003, $p_1=0,316$		Z=1,062, $p_1=0,288$	
Насечка ядра после лечения	4,55±0,07, $p_2=0,234$	4,59±0,07 $p_2=0,310$	4,65±0,07 ^{***,&&} & $p_2<0,001$	5,03±0,04 [*] $p_2=0,045$
	Z=0,217, $p_3=0,828$		Z=3,319, $p_3<0,001$	
Апоптозный индекс				
Сумма нарушений АИ до лечения	20,08±1,52	20,43±1,31	23,95±1,24	23,87±1,23
	Z=0,211, $p_1=0,833$		Z=0,205, $p_1=0,838$	
Сумма нарушений АИ после лечения	17,73±0,43 ^{&} $p_2=0,234$	18,65±0,47 $p_2=0,453$	18,36±0,54 ^{***,&&} & $p_2<0,001$	20,95±0,53, $p_2=0,069$
	Z=1,678, $p_3=0,093$		Z=2,478, $p_3=0,013$	

Примечание: *, **, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,1$, $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно; &, &&, &&& - различия статистически значимы после лечения между Ia и Ib, Pa и Pb при $p<0,1$, $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

Динамика снижения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках букального эпителия с поверхности эрозий и язв более выражена для пациентов с предложенным лечением. Межгрупповые сравнения после лечения согласно критерию Мана-Уитни подтвердили это: микроядро, протрузия микроядра значимо больше снижаются в подгруппе Pa по сравнению с Pb ($p<0,05$ и $p<0,1$, соответственно), кариопикноз и кариорексис значимо больше снижаются в подгруппе Pa по сравнению с Pb ($p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно), кариорексис значимо больше также снижаются в подгруппе Ia по сравнению с Ib ($p<0,05$), показатели пролиферации ядра значимо больше снижаются в подгруппе Pa по сравнению с Pb ($p<0,001$), апоптозный индекс значимо больше снижаются как в подгруппе Ia по сравнению с Ib, так и в подгруппе Pa по сравнению с Pb ($p<0,1$ и $p<0,05$, соответственно) (Таблица 30). До предложенного лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР пациентов формирующих I основную клиническую группу

частота в цитограмме показателя перинуклеарной вакуоли при заборе материала с ретикулярной сетки и гиперемии незначимо ниже показателей после лечения – повышение всего в 1,01 раза (согласно критерию Вилкоксона $p>0,2$) с приближением до значений группы сравнения (согласно критерию Мана-Уитни $p>0,2$). Несмотря на то, что на фоне лечения частота встречаемости клеток с некрозом в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки щеки снижается, значимого эффекта не достигается в независимости от того использовали предложенное комплексное лечение или федеральные клинические рекомендации, причем независимо от места забора букального эпителия (Таблица 30а).

Предложенный комплекс лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР пациентов Па подгруппы способствовал снижению в 1,02 раза (согласно критерию Вилкоксона $p>0,2$) частоты встречаемости в цитограмме букального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии показателя перинуклеарной вакуоли с приближением значений до группы сравнения (согласно критерию Мана-Уитни $p>0,2$), в клинической подгруппе Ib на фоне лечения по федеральным клиническим рекомендациям снижение в 1,04 раза ($p>0,2$).

Таблица 30а – Динамика изменения частоты встречаемости клеток с некрозом в буккальном эпителии (I клиническая группа с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР) до и после лечения

Показатели	I основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=46)	Ia основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=23)	Ib основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=23)	Группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Ia и группой сравнения, между группой Ib и группой сравнения до и после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib до лечения и после лечения (p_2), межгрупповые сравнения согласно критерию Мана-Уитни для подгрупп Ia и Ib после лечения (p_3)				
Ядерные аномалии (с ретикулярной сетки и гиперемии)				

Продолжение таблицы 30а

Клетки перинуклеарной вакуолюю лечения	с до	5,24±0,30 101%	5,21±0,32 101%	5,27±0,28 102%	5,15±0,21 100%
			Z=0,283, p=0,777		
Клетки перинуклеарной вакуолюю лечения	с после		5,01±0,12 98,2% p ₁ =0,514 p ₂ =0,399	4,99±0,11 96,9% p ₁ =0,438 p ₂ =0,347	
			Z=0,065, p ₃ =0,948		
Ядерные аномалии (с поверхности эрозий и язв)					
Клетки перинуклеарной вакуолюю лечения	с до	5,51±0,19	5,55±0,18	5,47±0,21	-
			Z=0,330, p=0,741		
Клетки перинуклеарной вакуолюю лечения	с после		5,25±0,11 p ₂ =0,316	4,98±0,15 p ₂ =0,303	
			Z=1,198, p ₃ =0,231		

Значимо согласно тесту Вилкоксона снижается число клеток с перинуклеарной вакуолюю буккального эпителия с поверхности эрозий и язв как в подгруппе Па при предложенном лечении в 1,15 раз ($p < 0,001$), так и в подгруппе Пб с лечением согласно федеральным рекомендациям в 1,04 раза ($p < 0,05$). При этом в подгруппе Па значимо больше снижается число клеток с перинуклеарной вакуолюю буккального эпителия, взятых с поверхности эрозий и язв, по сравнению с группой Пб при $p < 0,05$, (Таблица 30b). У пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР влияние предлагаемого метода лечения способствовало снижению частоты встречаемости нарушений в микродре, а также показателей завершения деструкции ядра.

Таблица 30b – Динамика изменения частоты встречаемости клеток с некрозом в буккальном эпителии пациентов II клинической группы с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатели	II основная клиническая группа с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР до лечения (n=40)	Па основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР с предложенным лечением (n=20)	Пб основная клиническая подгруппа ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР согласно лечению по федеральным клиническим рекомендациям (n=20)	I группа сравнения типичная форма КПЛ (L43.80) СОР (n=25)

Продолжение таблицы 30б

Сравнения: межгрупповые сравнения между группой IIa и IIб до лечения согласно критерию Мана-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой IIa и группой сравнения, между группой IIб и группой сравнения до и после лечения согласно критерию Мана-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп IIa и IIб до лечения и после лечения (p_2), межгрупповые сравнения согласно критерию Мана-Уитни для подгрупп IIa и IIб после лечения (p_3)					
Ядерные аномалии (с ретикулярной сетки и гиперемии)					
Клетки перинуклеарной вакуолю до лечения	с до	5,22±0,21 101%	5,19±0,26, 101%	5,24±0,16, 101%	5,15±0,21 100%
		$Z=0,389, p=0,697$			
Клетки перинуклеарной вакуолю после лечения	с после		5,09±0,17, 98,8% $p_1=0,615, p_2=0,548$	5,05±0,22, 98% $p_1=0,599, p_2=0,501$	
		$Z=0,326, p_3=0,744$			
Ядерные аномалии (с поверхности эрозий и язв)					
Клетки перинуклеарной вакуолю до лечения	с до	6,24±0,12	6,28±0,12	6,20±0,13	-
			$Z=0,584, p=0,559$		
Клетки перинуклеарной вакуолю после лечения	с после		5,45±0,10 ^{***} , & $p_2<0,001$	5,94±0,11 [*] $p_2=0,048$	
			$Z=2,075, p_3=0,038$		

Примечание: *, *** - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

& - различия статистически значимы после лечения между IIa и IIб при $p<0,05$.

Таким образом, контроль динамики частоты встречаемости в цитограмме букального эпителия показателя деструкции ядра - кариопикноза и кариорексиса дает возможность динамического наблюдения в процессе проводимого местного лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ слизистой оболочки щеки и динамического наблюдения клинического течения типичной формы КПЛ.

4.1.5. Морфологические изменения слизистой оболочки в этапе проводимого лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта

При исследовании биопсийного материала слизистой оболочки щеки с клинически и цитологически подтвержденным диагнозом – ЭЯФ (L43.82) КПЛ проведение предложенного лечения происходил переход в типичную форму КПЛ. Эпителиальный слой состоял из базальных клеток, которые располагались на базальной мембране в 2-3 слоя и имели призматическую форму, слой шиповатых полигональных клеток, располагался в 8-10 рядов. Роговой слой занимал 1 слой. Толщина эпителиального слоя составляла 270-300 мкм (Рисунок 48А). PCNA⁺ клетки выявлялись преимущественно в базальных эпителиоцитах. Также, отдельные PCNA⁺ позитивные клетки обнаруживались и в шиповатом слое (Рисунок 53Б).

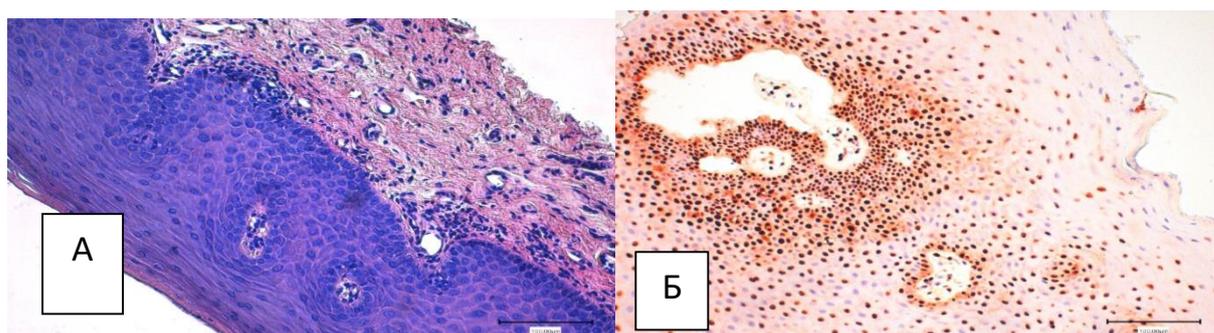


Рисунок 53 - ЭЯФ форма красного плоского лишая после лечения: А - Слизистая оболочка. Окраска гематоксилином и эозином, Б - Пролiferативная активность клеток базального слоя эпителия (коричневое окрашивание клеток). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления PCNA с докраской гематоксилином.

Эпителиальный слой был отделен от собственной пластинки четко выраженной базальной мембраной, в собственной пластинке коллагеновые волокна были собраны в пучки, олаген проявлял фуксинофильные свойства (окрашивался в ярко розовый цвет). Строма в целом соответствовала сохранению своей структурной целостности (Рисунок 54А). Возле базальной мембраны концентрировались лимфоциты, макрофаги, тучные клетки в небольшом количестве (Рисунок 54Б).

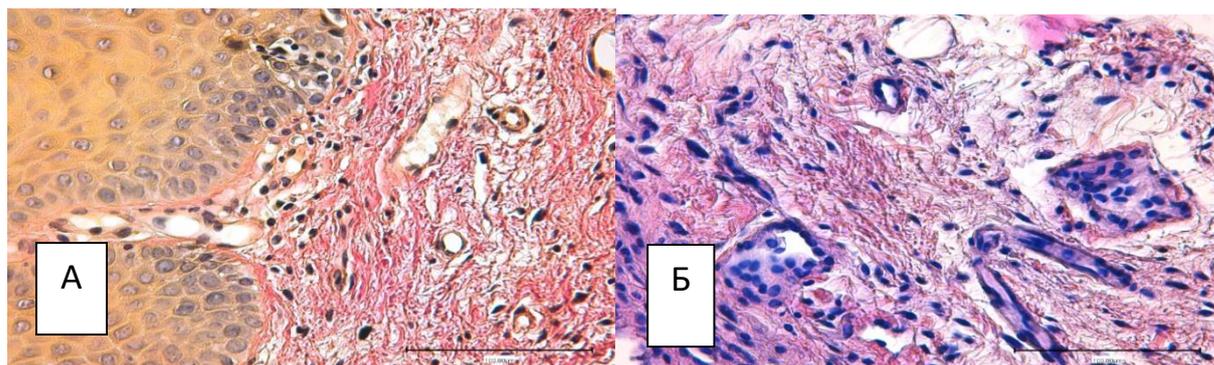
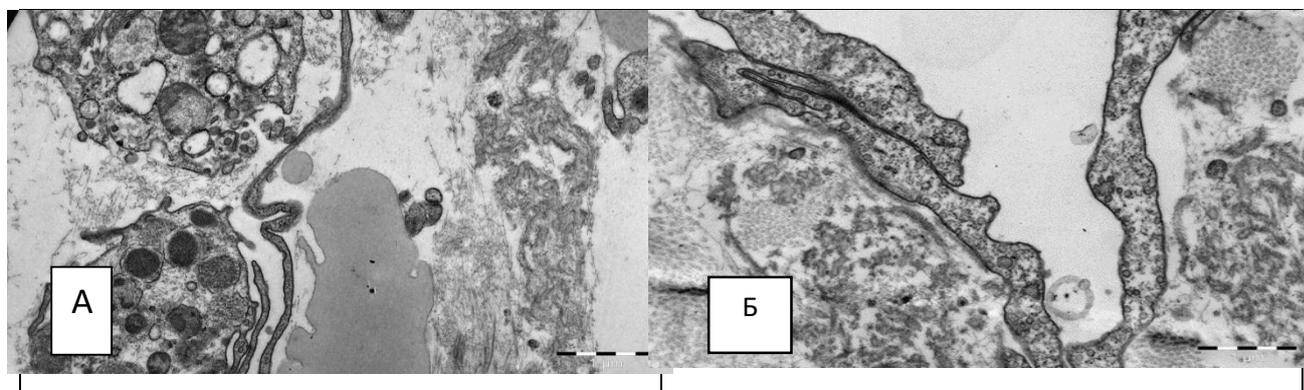


Рисунок 54 – А- ЭЯФ форма красного плоского лишая после лечения.

Собственная пластинка. Окраска по ван-Гизону. Б - Полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином.

Фагоцитарные макрофаги обнаруживались с многочисленными фагоцитарными вакуолями, лизосомами. Признаков дегрануляции не отмечено (Рисунок 55А). Гемокапилляры были с расширенным и свободным просветом. Эндотелиоциты в виде тонкого слоя, состоящего из уплощенных клеток располагались на базальной мембране. Базальная мембрана была прерывистая, разволокненная (Рисунок 55Б). Просветы протоков и конечных отделов малых слюнных желез были расширены. Так строение малых слюнных желез было без особенностей и указывало на признаки активной секреторной деятельности (Рисунок 55В). Структура нервных волокон выявлялась в состоянии нормы. (Рисунок 55Г).



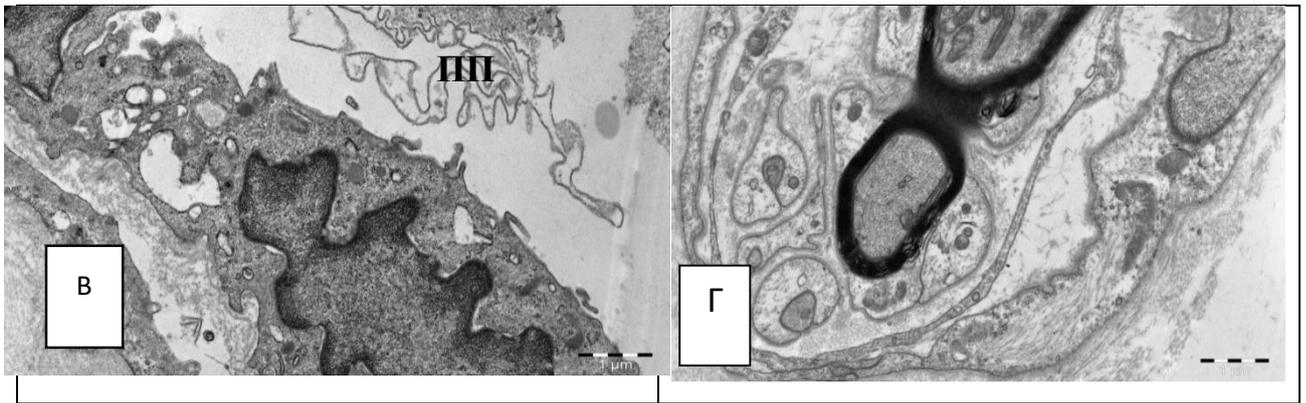


Рисунок 55 - ЭЯФ форма красного плоского лишая после лечения: А - Контакт макрофага (МФ) и тучной клетки (ТК), Б – Гемокапилляр, В - Стенка малой слюной железы. ПП – просвет протока, Г - Нервные волокна. Электронограмма.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

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

Локализация зон по ТК ВОЗ при КПЛ СОР следующая: коды 19,20 и 55,56 (слизистая щек, ретромолярной области) регистрировались в 77,46% случаев ($\chi^2=8,003$, $p=0,005$; $\chi^2=0,046$, $p=0,830$); коды 39,40 и коды 44,45 (слизистая дорсальной и боковой поверхности языка) – 12,66% ($\chi^2=11,364$, $p<0,001$, $\chi^2=0,239$, $p=0,626$ с поправкой Йейтса); коды 15,60, 16,61 (слизистая оболочка улов рта) – 9,91% ($\chi^2=2,261$, $p=0,133$ с поправкой Йейтса).

Длительность развития типичной формы КПЛ СОР составила $0,9\pm 0,3$ года, эрозивно-язвенной формы – $9,3\pm 0,6$ года ($p<0,001$), частота рецидивов в

год $2,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), длительность ремиссии $0,6 \pm 0,2$ месяца ($p < 0,074$), частота обращений к стоматологу $0,8 \pm 0,1$ раз/год ($p < 0,002$).

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

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

У пациентов с наличием типичной (L43.80) и ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в исследуемой микробиоте поверхности ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов выявляются Грам+ и Грам- факультативно - анаэробных кокки и палочки (β -гемолитический стрептококк $\chi^2=3,155$, $p=0,076$; *Staph. aureus* и другие виды $\chi^2=1,404$, $p=0,236$; $\chi^2=0,732$, $p=0,393$; *Fusobacteriia spp.* $\chi^2=13,145$, $p < 0,001$), а также дрожжеродобные грибы рода *Candida* в количестве от 2 до 6 Lg КОЕ/ед ($\chi^2=8,196$, $p=0,005$). В результате проведенного анализа состава исследуемой микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов дало возможность четкого разделения пациентов на две основные клинические группы - Юю основную клиническую группу с ЭЯФ (L43.82) КПЛ ($n=46$) в микробиоте в 26,08% выявлено наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* в количестве от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед (количество выше группы сравнения в 3,0-4,0 раза), что дало

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

Наличие ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР имеет существенное влияние на качество жизни пациентов. Что наглядно видно по предельным количественным данным как функциональных так и психологических показателей и они коррелируют с данными показателей ноцицептивной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В среднем показатель интенсивности ноцицептивной боли по ВАШ на момент первичного обследования пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР составил в среднем от $5,75\pm 0,25$ до $6,75\pm 1,25$ балла, что дало возможность подтверждения ее интенсивности от умеренной до значительной ($p_1=0,049$).

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

Выявление частоты выделения клеток с микроядрами, протрузии микроядра с зоны ретикулярной сетки и гиперемии, протрузии типа «язык» при ЭЯФ (L43.82) не является статистически значимым ($p>0,2$), с

поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) статистически значимо не отличается от частоты встречаемости с зоны ретикулярной сетки и гиперемии ($p > 0,1$). Частота выявления кариопикноза, кареорексиса и кариолизиса превалирует в цитограммах буккально эпителия полученной с зоны эрозивно-язвенных элементов в 1,09, 1,47 и 1,29 раза ($Z=0,844$; $p=0,399$; $Z=4,003$; $p < 0,001$; $Z=1,779$; $p=0,075$) по сравнению с зоной ретикулярной сетки и участками гиперемии ($Z=1,356$; $p=0,175$; $Z=1,856$; $p=0,063$; $Z=1,401$; $p=0,161$). Выявление частоты насечки ядра превалирует чаще в зоне эрозивно-язвенных элементов при ЭЯФ (L43.82) КПЛ ($Z=3,292$; $p < 0,001$), и на 9% чаще в зоне ретикулярной сетки и гиперемии (группа сравнения L43.80) ($p=0,745$). При этом в клинических группах значимо чаще ($p < 0,001$) встречается насечка ядра при заборе в зоне эрозивно-язвенных элементов в группе II, при заборе материала в зоне ретикулярной сетки и гиперемии – статистически значимых различий в частоте встречаемости насечки ядра в группах I и II не наблюдается ($p > 0,1$). В целом, сумма значения апоптозного индекса не различается от формы КПЛ COP ($p > 0,1$), но различается в зависимости от места забора буккального эпителия ($p < 0,1$) – в 1,19 раз выше индекс при заборе материала в зоне эрозивно-язвенных элементов ($Z=1,768$; $p=0,077$), также значимо выше при $p < 0,1$ апоптозный индекс в подгруппе II при заборе в зоны эрозивно-язвенных элементов. Выявление частоты встречаемости в буккальном эпителии показателя некроза клетки при заборе в зоне ретикулярной сетки и гиперемии в виде перинуклеарной вакуоли в 0,89 раз меньше при ЭЯФ (L43.82) КПЛ и в цитограмме с поверхности эрозий и язв ($p < 0,1$), при этом различий с типичной формой (L43.80) КПЛ COP практически не различается. При этом чаще выявляется встречаемость в буккальном эпителии показателя некроза клетки при заборе с поверхности эрозий и язв во II клинической группе, по сравнению с I ($p < 0,05$).

При эрозивно-язвенной форме КПЛ (L43.82) в эпителиальном слое слизистой оболочки в 53,48% случаев обнаруживались признаки снижения барьерной функции за счет воспалительно-клеточной инфильтрации, отека

перинуклеарных и межклеточных пространств. Гиперпластические изменения эпителия, проявляющиеся увеличением PCNA+ клеток, как в базальном слое, так и в шиповатом, являются отражением местной тканевой гипоксии, которые при нарастании патогномичных признаков в дальнейшем не могли компенсировать покровную функцию, истончались и редуцировались с образованием эрозий и язв. В дерме происходили нарушения микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы. В воспалительных инфильтратах отмечалась весомая роль лимфоцитов во взаимодействии с клетками соединительной ткани и их разрушении. Именно лимфоциты выступают в роли «дирижера клеточного ансамбля», что способствует хронизации воспалительного процесса с наличием аутоиммунного компонента, вероятно на аутоантигены, образованные при разрушении коллагена. Обнаруженные макрофаги – немаловажные по значимости иммунные клетки – отличались морфофункциональной незрелостью и были в дефиците.

В Ia и IIa клинических подгруппах с наличием ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР в результате применения предложенного метода лечения (аппликаций 0,2% геля гиалуроновой кислоты, 0,5% преднизолоновой мази, применения озонотерапии, закрытия поверхности самоадгезивным пластырем Ora-Aid) болезненные эрозивно-язвенные элементы сохранялись в среднем до $4,9 \pm 0,2$ дня, уменьшение размера эрозий наблюдалось с $5,5 \pm 0,5$ дня, начальная эпителизация проявлялась к $7,0 \pm 0,5$ дню лечения, нивелирование всех жалоб, симптомов и эпителизация СОР наблюдалась на $13,35 \pm 0,4$ день в 100% случаев. Наблюдалось отсутствие рецидива в течение всего периода клинического наблюдения ($p < 0,001$, $\chi^2 = 4,381$; $p = 0,037$, $p = 1,0$). Важным критерием эффективного лечения явилось качественное нивелирование уровня интенсивности ноцицептивной боли (4,5 дня, $p < 0,01$) при приеме пищи, проведении индивидуальной гигиены согласно тесту Мак-Немара ($p < 0,001$) и сохранялось спустя 6 ($p < 0,001$) и 12 месяцев ($p < 0,001$), значимое снижение интенсивности боли при разговоре наблюдалось после лечения,

($p < 0,1$), спустя 6 и 12 месяцев данный эффект не сохранился ($p > 0,2$) независимо от выбранного типа лечения. Нивелирование признаков неропатической боли в виде жалоб на жжение, зуд СОР, стянутости СОР и ксеростомии интенсивно снижалась после лечения ($p < 0,05$ согласно критерию хи-квадрат). Предложенный комплекс лечения влиял на динамику изменения качества жизни, наблюдалось снижение в 1,3 раза, что является статистически различимым при $p < 0,001$, средние значения приблизились к показателям группы сравнения. Во Ia клинической подгруппе влияние предложенного лечения способствовало качественному снижению количества *Candida spp.* до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,1$), во IIa клинической подгруппе 1,9 раза до 2,9 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p < 0,05$), способствовало значительному снижению индексов ONI-s и PMA после лечения в Ia и IIa клинических подгруппах - в 2,5 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$), в 2,1 и 1,9 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,05$), и составили средние значения $1,52 \pm 0,48$ и $25,33 \pm 0,67$, $1,59 \pm 0,41$ и $24,96 \pm 0,45$ (приблизились к данным группы сравнения - $1,51 \pm 0,49$ и $25,98 \pm 1,02$ (согласно критерию Мана-Уитни $p > 0,2$)). В динамике наблюдения пациентов в течение 6 и 12 месяцев диспансеризации статистически значимый эффект снижения индексов сохранялись при $p < 0,05$, $p < 0,001$ $p < 0,01$.

Влияние лечения в Ia и IIa клинических подгрупп способствовали увеличению от изначальных показателей светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости в 1,2, 1,4 и 1,2 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, соответственно) и в 1,3, 1,5 и 1,6 раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,1$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$), при этом изучаемые показатели выше группы сравнения в 1,6, 2,4, 1,9 и 1,6, 2,1 и 2,0 раза, соответственно, что является статистически различимым согласно критерию Мана-Уитни при $p < 0,001$. Через 6 и 12 месяцев динамического наблюдения изучаемые показатели в

группе Ia приближаются к средним показателям группы сравнения, $p > 0,1$ согласно критерию Мана-Уитни. В динамике наблюдения пациентов Па подгруппы (6 месяцев динамического наблюдения) наблюдается повышение показателя спонтанной светимости и максимальной светимости в среднем 1,0 ($p > 0,2$) и 1,1 раза ($p < 0,01$), снижение светосуммы свечения в 1,2 ($p > 0,1$), в течение 12 месяцев динамического наблюдения снижение изучаемых показателей в среднем 1,1 ($p > 0,1$), 1,7 ($p < 0,001$) и 1,1 раза ($p < 0,01$). Для пациентов Ia и Па клинических подгрупп показатели светосуммы свечения отличались от показателей до лечения, спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,01$), так как предлагаемый комплекс обладал прооксидантными свойствами.

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

В клинических подгруппах Ib и IIb проведение лечения способствовало снижению уровня интенсивности боли от значительной до слабой (при приеме пищи и проведении индивидуальной гигиены), что является статистически различимым согласно критерию Вилкоксона при $p < 0,001$, а также наблюдалось менее значительное нивелирование как функциональных так и психологических показателей качества жизни средние значения выше показателей группы сравнения в 1,2 раза ($p > 0,2$). Незначительное снижение суммарного значения показателей качества жизни связаны с клиническими

проявлениями ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, длительным течением, ограничением функции слизистой оболочки рта, наличием канцерофобии, что отражается выраженным физическим и психологическим дискомфортом.

В Ib клинической подгруппе проведенное лечение не влияло на количественное содержание в микробиоте *Candida spp.* (4,0 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p > 0,2$)), во IIb клинической наблюдалось снижение в 1,05 раза до 4,0 Lg КОЕ/ед (согласно тесту Мак-Немара $p > 0,1$).

В клинических подгруппах Ib и IIb снижение уровня ноцицептивной боли сохранялось лишь при уровне значимости $p < 0,01$, в подгруппе IIb эффект снижения боли приёме пищи, проведении индивидуальной гигиены сохранялось лишь при уровне значимости $p < 0,01$, снижение боли при разговоре наблюдалось сразу после лечения, в динамике после лечения (спустя 6 и 12 месяцев) данный эффект не сохранился ($p > 0,2$). Значимого снижения характера невропатической боли в виде жалоб на жжение ($p < 0,1$), зуд ($p < 0,05$), стянутость СОР и симптома ксеростомии ($p < 0,001$) незначительно снижены после лечения и в динамике наблюдения. Влияние лечения способствовало снижению средних значений индексов ONI-s и РМА - в 2,1 и 1,8 раза и в 2,1 и 1,6 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$, Мана-Уитни $p > 0,2$, через 6 и 12 месяцев наблюдается ухудшение индексов ONI-s и РМА (отличался от уровня до лечения согласно критерию Вилкоксона $p < 0,001$, $p > 0,15$). В динамике наблюдения пациентов в течение 6 месяцев диспансеризации статистически значимый эффект снижения индекса РМА сохранялся при $p < 0,001$ согласно критерию Вилкоксона, но спустя 12 месяцев значимого эффекта снижения по сравнению с уровнем до лечения не наблюдалось ($p > 0,3$).

В клинической подгруппе Ib показатели светимости, светосуммы свечения и максимальной светимости выше в 1,4 и 1,5, 1,6 раза от изучаемых показателей группы сравнения, во IIb значения спонтанной светимости остались на прежнем уровне (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено при $p > 0,2$), светосумма свечения в 1,2

раза (статистически значимые различия согласно критерию Вилкоксона выявлены при $p < 0,05$), максимальная светимость осталась на том же уровне, что и до лечения (статистически значимого различия согласно критерию Вилкоксона не выявлено, $p > 0,2$). Через 6 месяцев изучаемые показатели ниже изначальных в среднем 1,1, 1,4, 1,1 раза (согласно критерию Вилкоксона $p > 0,2$, $p < 0,001$ и $p > 0,1$, соответственно), через 12 месяцев динамического наблюдения ниже изначальных в среднем 1,2, 1,9, 1,2 раза (согласно критерию Вилкоксона $p < 0,1$, $p < 0,001$ и $p > 0,1$). Проведение лечения во Пб подгруппе изучаемые показатели снизились в 1,0 ($p > 0,2$), 1,2 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза изначальных показателей, через 6 месяцев динамического наблюдения 1,1 ($p < 0,05$), 1,3 ($p < 0,05$) и 1,0 ($p > 0,2$) раза, в течение 12 месяцев динамического наблюдения снизились на 1,3 ($p < 0,1$), 1,9 ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p < 0,01$), от изначальных показателей. Для пациентов подгруппы Пб и Пв лечение характеризовалось антиоксидантным действием, что не исключило его эффективность (различия значимы по сравнению с показателями до лечения в динамике 12 месяцев наблюдения при $p < 0,001$).

Таким образом, антиоксидантная система микроорганизмов содержит ряд ферментов - каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), система ДНК-репарации, а также различные субстраты, участвующие в нейтрализации свободных радикалов. В последнее время ведется исследования роли антиоксидантной системы микроорганизмов в защите от окислительного стресса фагоцитов, действующего в ходе инфекционного процесса. Ферменты микроорганизмов превращают свободные радикалы в безвредный кислород. Штаммы микроорганизмов обладают максимальным количеством каталазы и СОД и для них характерна высокая выживаемость. Антиоксидантная система микроорганизмов защищает их от окислительных метаболитов, образующихся не только при метаболических процессах, а также образованных фагоцитирующими клетками в процессе фагоцитоза и тем самым влияют на фактор патогенности. Поэтому антиоксидантная система микроорганизмов имеет большое значение в патогенезе заболеваний,

вызванных микроорганизмами. Было выявлено, что озон очень эффективен при действии на штаммы микроорганизмов и по характеру воздействия является сильным окислителем, проявляя прооксидантные свойства. Озон влияет на все виды бактерий, вирусов, грибов. При этом, в отличие от многих антисептиков, озон не оказывает разрушающего и раздражающего действия на ткани, так как клетки многоклеточного организма имеют антиоксидантную систему защиты. Причиной бактерицидного эффекта озона является нарушение целостности оболочек бактериальных клеток, вызываемое окислением фосфолипидов и липопротеидов. Озон действует на клеточную стенку бактерий путем окисления входящих в ее состав липидов и липопротеинов, имеющих большое количество химических связей между атомами, что в результате приводит к формированию новых угловых конфигураций, не совместимых с жизнеспособностью клеток.

Анализ данных цитограмм букального эпителия с ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов в динамике проводимого лечения ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР отмечается стабилизация изучаемых показателей с приближением их значений к показателям группы сравнения. До проведения лечения выявление частоты выделения клеток с микроядрами при ЭЯФ (L43.82) КПЛ с зоны ретикулярной сетки и гиперемии незначительно выше, чем с этой же зоны при типичной бессимптомной форме КПЛ (L43.80) ($p > 0,2$), но статистически значимо выше в 1,42 раза с зоны поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) КПЛ, чем с зоны ретикулярной сетки. При взятии материала с зоны ретикулярной сетки и зоны гиперемии было выявлено, что в Ia подгруппе лечение способствовало снижению частоты клеток с микроядрами в 1,13 раза, различных видов протрузии микроядра в 1,4 (согласно тесту Вилккосона такое снижение незначимо, $p > 0,1$), кариопикноза, кареорексиса, кариолизиса, пролиферации ядра, апоптозного индекса в соответственно 1,0, 1,2, 1,0, 1,1, 1,1 раза (согласно тесту Вилккосона такое снижение незначимо, $p > 0,1$) свидетельствует о снижении воспаления на фоне эпителизации эрозивно-язвенных элементов. В сравнительном аспекте значения изучаемых

показателей приближаются к показателям группы сравнения, $p > 0,2$. Во Па клинической подгруппе предложенное лечение способствовало снижению следующих показателей - частоты клеток с микроядрами, различных видов протрузией микроядра, кариопикнозом, кареорексисом, кариолизисом, показателем пролиферации ядра и апоптозного индекса соответственно в 1,2, 1,45, 0,63, 1,05, 1,33. 1,46, 1,04, 1,14 раза ($p > 0,2$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ согласно критерию Вилкоксона), что свидетельствует о снижении степени хронического воспаления и эпителизации эрозивно-язвенных элементов.

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

В Ib и IIb клинических подгруппах при взятии материала с зоны ретикулярной сетки и гиперемии было выявлено, что лечение также способствовало снижению частоты клеток с микроядрами, с протрузией микроядра, кариолизиса, кареорексиса, снижению показателя пролиферации ядра, апоптозного индекса соответственно в 1,01, 1,03, 1,1, 1,1, 1,0, 11 раза ($p > 0,2$, $p > 0,5$, $p > 0,2$) и в 1,04, 1,26, 1,0, 1,29, 1,14, 1,05, 1,08 раза ($p > 0,2$, $p < 0,05$), повышению клеток с протрузией типа «язык», с кариопикнозом в 2, 1,1 раза ($p > 0,1$, $p > 0,2$) и в 1,58 раза ($p > 0,2$), что свидетельствует также о

снижении воспаления на фоне эпителизации эрозивно-язвенных элементов (однако данное снижение не является статистически значимым, то есть устойчивым). В сравнительном аспекте значения изучаемых показателей либо приближаются, либо превышают средние значения по изучаемым показателям группы сравнения, согласно критерию Мана-Уитни, $p > 0,2$.

Межгрупповые различия в частотах встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках букального эпителия с ретикулярной сетки и гиперемии у пациентов Ib и Ib подгрупп после лечения выявлены согласно критерию Мана-Уитни для показателя протрузии микроядра, кариолизиса, показателя пролиферации ядра ($p < 0,1$), кариопикноза ($p < 0,001$), ($p < 0,1$) и апоптозного индекса ($p < 0,1$). Лечение в подгруппе Ib способствовало снижению частоты клеток с микроядрами и с протрузией микроядра (для Ib соответственно в 1,14 раза ($p > 0,2$) и в 1,57 раза ($p > 0,2$), для Ib соответственно в 1,12 раза ($p > 0,1$) и в 1,21 раза ($p < 0,1$)), повышению частоты клеток с протрузией типа «язык» для Ib в 1,13 раза ($p > 0,2$) и понижению для Ib в 1,25 раза ($p > 0,2$), снижения показателей завершения деструкции ядра в виде кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса, соответственно, для Ib в 1,06 раза ($p > 0,2$), в 1,16 раза ($p < 0,05$) и в 1,08 раза ($p > 0,2$), для Ib в 1,07 раза ($p > 0,2$), в 1,32 раза ($p < 0,001$) и в 1,17 раза ($p > 0,2$), снижение показателя пролиферации ядра для Ib в 1,02 раза ($p > 0,2$) и для Ib в 1,05 раза ($p < 0,05$), апоптозного индекса для Ib в 1,09 раза ($p > 0,2$) и для Ib в 1,14 раза ($p < 0,1$).

Динамика снижения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в клетках букального эпителия с поверхности эрозий и язв более выражена для пациентов с предложенным лечением. Межгрупповые сравнения после лечения согласно критерию Мана-Уитни подтвердили это: микроядро, протрузия микроядра значимо больше снижаются в группе Ia по сравнению с Ib ($p < 0,05$ и $p < 0,1$, соответственно), кариопикноз и кариорексис значимо больше снижаются в подгруппе Ia по сравнению с Ib ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно), кариорексис значимо больше также снижаются в группе Ia по сравнению с Ib ($p < 0,05$), показатели пролиферации ядра значимо

больше снижаются в подгруппе IIa по сравнению с IIb ($p < 0,001$), апоптозный индекс значимо больше снижаются как в подгруппе Ia по сравнению с Ib, так и в подгруппе IIa по сравнению с IIb ($p < 0,1$ и $p < 0,05$, соответственно).

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

Таким образом, слизистая оболочки полости рта при переходе с эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта характеризовалась пролиферативной активностью клеток базального слоя эпителия. В строме определен умеренный полосовидный лимфо-гистиоцитарный инфильтрат. Структура гемокapилляров, протоков малых слюнных желез, нервных волокон была сохранена.

На основании вышеизложенного, нами разработаны алгоритм дифференцированного подхода к диагностике ЭЯФ КПЛ, а также разработан и внедрен новый метод местного лечения и доказана их клиническая эффективность (Рисунок 56, 57).



Рисунок 56 - Алгоритм диагностики ЭЯФ КПЛ СОР.

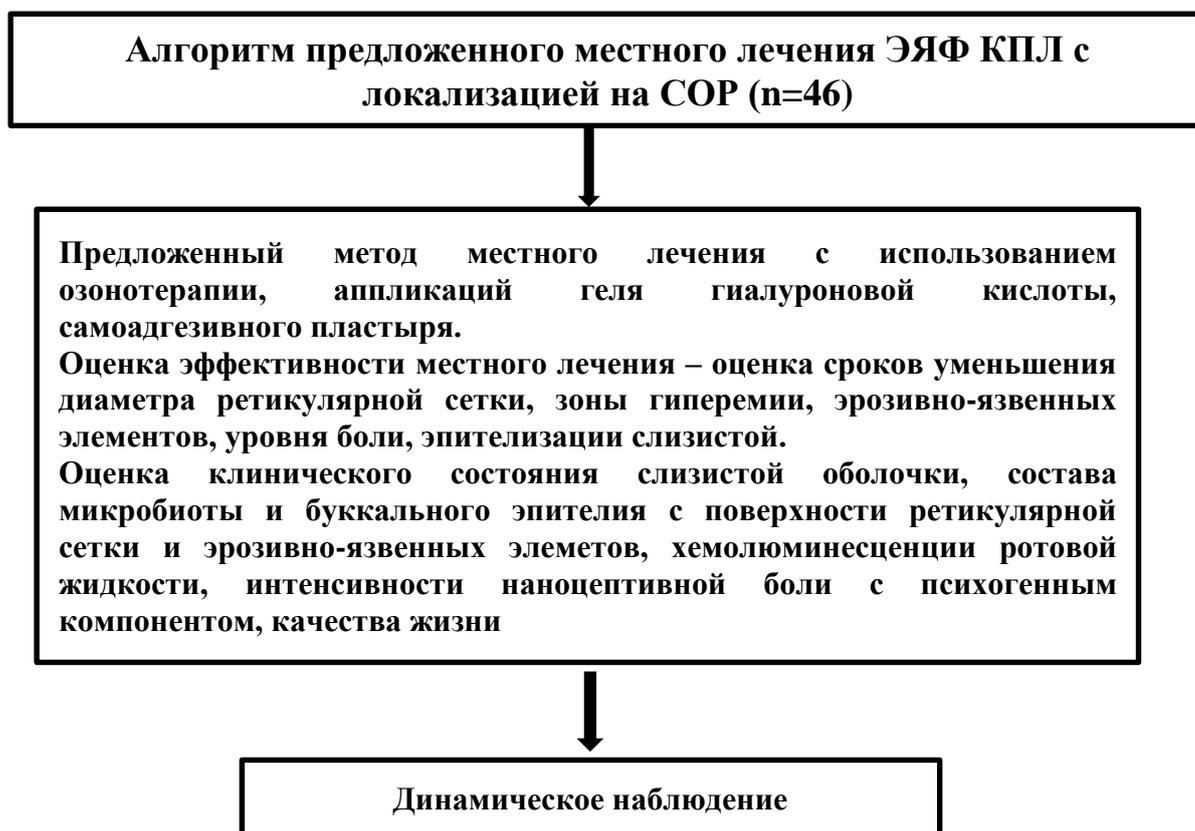


Рисунок 57 - Алгоритм предложенного комплексного лечения пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР.

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

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного анализа медицинской документации кожно-венерологического диспансера и стоматологических поликлиник города Уфы и Омска частота встречаемости эрозивно-язвенной, формы в 3,4 раза чаще типичной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта ($p < 0,05$).

2. По результатам микробиологических исследований в составе микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта в 3 раза чаще выявлено наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida spp* в количестве от 4,0 до 6,0 Lg КОЕ/ед ($p < 0,05$, $p < 0,001$). В цитограмме буккального эпителия зоны эрозивно-язвенных элементов у пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта превалирует частота показателей завершения ядра - карнопикноза, кареорексиса и кареолизиса в 1,3 раза ($p < 0,1$), частота показателя некроза клетки – перинуклеарной вакуоли в 0,89 раз ($p < 0,1$). В пробах ротовой жидкости пациентов с эрозивно-язвенной формой по сравнению с типичной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта наблюдается повышение спонтанной и максимальной светимости в 1,3 и 1,6 раза, светосумма свечения – в 1,5 раза ($p < 0,001$), что связано с повышением свободно-радикального окисления и взаимосвязанно со степенью тяжести кандидоза ($p < 0,05$).

3. Полученные данные о составе микробиоты и буккального эпителия поверхности эрозивно-язвенных элементов, свободно-радикального окисления ротовой жидкости позволили разработать и оптимизировать метод

диагностики эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

- В период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дня проводимого лечения через каждые 6 часов (3 раза в день) в домашних условиях пациент проводит поочередные разовые аппликации 0,5% преднизолоновой мази на 5-10 минут, высушивание поверхности и закрытие самоадгезивным пластырем Ora-Aid до полного его растворения.

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адилходжаева, З.Х. Эффективность медицинского озона в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / З.Х. Адилходжаева, Ш.И. Самадова // Наука и инновации - современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – М., 2020. – С. 66-67.
2. Акмалова, Г.М. Концепция патогенетического обоснования комплексного лечения больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Акмалова Гюзель Маратовна. – М., 2016. – 39 с.
3. Аксамит, Л.А. Заболевания слизистой оболочки рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 288 с.
4. Анализ клинического случая пациента с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр / А.Р. Серазетдинова, Д.А. Трунин, В.П. Кириллова [и др.] // Проблемы стоматологии. - 2020. – Т. 16, № 1. – С. 35-41.
5. Анисимова, И.В. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта / И.В. Анисимова, Л.А. Симонян // Проблемы стоматологии. – 2019. – № 1 (15). – С. 16-22.
6. Бажина, И.И. Применение генетических маркеров для прогноза течения различных форм красного плоского лишая / И.И. Бажина, С.В. Кошкин // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 3 (71). – С. 44-49.
7. Борисова, Э.Г. Изучение качества жизни пациентов, страдающих гальванозом полости рта / Э.Г. Борисова, А.А. Комова // Вестник «Биомедицина и социология». – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 68–71.

8. Борисова, Э.Г. Физиотерапевтические методы в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Э.Г. Борисова, А.В. Потоцкая, А.М. Ковалевский // Медико-фармацевтический журнал Пульс. - 2022. – Т. 24, № 6. – С. 58-62.
9. Буллезные поражения слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, И.И. Бабиченко, Е.С. Абрамова. – М., 2022. – 189 с.
10. Бутов, Ю.С. Дерматовенерология: рук-во для врачей / Ю.С. Бутов, Н.Н. Потекаев. – М., 2017. – 224 с.
11. Вильданов, М.Н. Оптимизация диагностики и консервативного лечения кератозов слизистой оболочки рта и красной каймы губ : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Вильданов Марат Нафисович. – Уфа, 2017. – 122 с.
12. Влияние эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая на качество жизни пациентов / Е.А. Горбатова, Е.А. Есина, Л.А. Итарова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 83-87.
13. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.М. Ковалевский, А.В. Потоцкая, Л.А. Подберёзкина [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. – № 2. – С. 90–93.
14. Гажва, С.И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 110.
15. Гажва, С.И. Применение фотодинамической терапии в алгоритме лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова, А.С. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 154.
16. Гилева, О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития / О.С. Гилева // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 6. – С. 61-72.

17. Гнатовская, Н.А. Повышение эффективности ранней диагностики и консервативного лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Гнатовская Наталья Андреевна. – Н. Новгород, 2019. – 24 с.

18. Горбатова, Е.А. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Е.В. Лобачева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 3. – С. 33-37.

19. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 896 с.

20. Динамика клинической картины в процессе лечения больных тяжелыми формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ с использованием физических методов / О.В. Серикова, Б.Р. Шумилович, З.А. Филиппова, О.И. Щербаченко // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 44-51.

21. Динамика показателей репаративной регенерации слизистой полости рта у больных красным плоским лишаем / И.В. Фирсова, С.В. Поройский, Ю.А. Македонова, Ю.М. Федотова // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 264-268.

22. Дороженок, И.Ю. Красный плоский лишай и сопряжённые с зудом психосоматические расстройства / И.Ю. Дороженок, Е.С. Снарская, М.В. Михайлова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 543-551.

23. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1984. – 400 с.

24. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения / О.С. Гилева, Т.В. Либик, А.А. Позднякова [и др.] // Dental Forum. – 2019. – № 1 (72). – С. 27-36.

25. Злокачественная трансформация эрозивно-язвенного красного плоского лишая красной каймы губы / В.А. Молочков, Ю.В. Молочкова, А.Н. Хлебникова, А.А. Рылькова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 134–138.

26. Инфекционный эндокардит, вызванный *Gemella haemolysans*: клинические аспекты и особенности лечения / А.С. Писарюк, А.С. Чукалин, М.А. Сорокина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 4. – С. 335-339.

27. Кабак, Д.С. Общее представление о качестве жизни, качество жизни в стоматологии. Обзор литературы / Д.С. Кабак // Клиническая стоматология. – 2018. – № 1 (85). – С. 76-79.

28. Казарина, Л.Н. Современные аспекты применения озона в комплексной терапии глоссалгии / Л.Н. Казарина, Л.К. Элларян // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 44-46.

29. Казарина, Л.Н. Состояние стоматологического статуса у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости / Л.Н. Казарина, И.М. Чуваркова, А.Е. Белозеров // Стоматология: Образование, Наука и Практика: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященная 60-летию со дня образования стоматологического факультета Кемеровского Государственного медицинского университета. – Кемерово, 2018. – С. 53-57.

30. Катола, В.М. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний / В.М. Катола, С.В. Тарасенко, В.Е. Комогорцева // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 162-165.

31. Клиническая картина, дифференциальная диагностика и терапия пациентов с красным плоским лишаем / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гараева [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 30-34.

32. Клинический полиморфизм красного плоского лишая / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, А.Л. Бакулев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 3 (13). – С. 652-661

33. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: мониторинг состояния стоматологического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Н.В. Гибадуллина [и др.] // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 6-2. – С. 8-15.

34. Ковалева, Н.С. Аутофлуоресцентная диагностика при предраковых заболеваниях слизистой оболочки рта / Н.С. Ковалева, Ю.С. Романова // Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии: сборник научных статей XI международной научно-практической конференции по детской стоматологии в рамках IV Дальневосточного Стоматологического конгресса. – Хабаровск, 2021. – С. 95-101.

35. Комбинированная физиотерапия в лечении тяжелых форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, И.А. Беленова, Н.П. Сериков, Л.В. Шевченко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 91-98.

36. Комова, А.А. Дифференциальная диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся явлениями гиперкератоза / А.А. Комова, Э.Г. Борисова, В.А. Железняк // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Малышева. – СПб., 2022. – С. 146-149.

37. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение, профилактика: методические рекомендации / Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, А.В. Терещенко [и др.]. – М., 2021. – 131 с.

38. Кривенцев, А.Е. Красный плоский лишай слизистой полости рта в практике врача - стоматолога-хирурга / А.Е. Кривенцев, В.С. Попков // Вестник ВолГМУ. – 2021. – № 1 (77). – С. 40-43.

39. Куклина, Е.А. Обоснование рациональных подходов к ортопедическому лечению при дефектах зубных рядов у пациентов с проявлениями красного плоского лишая в полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Куклина Елизавета Александровна. – Пермь, 2018. – 23 с.

40. Лечение озонотерапией красного плоского лишая на фоне гальваноза / Н.А. Цаликова, О.П. Гончарова, Т.Г. Исакова, Г.Ф. Мамедова // Актуальные вопросы стоматологии : сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2021. – С. 473-478.

41. Либик, Т.В. Методологические аспекты оценки качества жизни у пациентов стоматологического профиля / Т.В. Либик, О.С. Гилева, М.А. Чупраков // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2016», Минск, 5—6 мая 2016 г. / под общ. ред. И. О. Походенько-Чудаковой. – Минск : Изд. центр БГУ, 2016. – С. 546-549.

42. Лукина, Г. И. Комплексные методы в лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Г. И. Лукина, М. Я. Абрамова, Ю. Г. Беляева // Российская стоматология. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 34-35.

43. Луцкая, И.К. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта на стоматологическом приеме / И.К. Луцкая, С.В. Латышева // Медицинские новости. – 2018. – № 8. – С. 40-44.

44. Македонова, Ю.А. Иммунологическое изучение цитокинового профиля при лечении больных красным плоским лишаем слизистой

оболочки полости рта / Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова, С.В. Поройский // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 3 (88). – С. 48-51.

45. Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения / Е.А. Городилова, О.С. Гилева, С.В. Кошкин, И.Н. Халявина // Вятский медицинский вестник. – 2016. – № 4 (52). – С. 20-26.

46. Международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия // Альманах клинической медицины. – 2022. – № 50 S. – С. 1-82.

47. Мелкумян, С.С. Красный плоский лишай в практике врача-стоматолога (литературный обзор) / С.С. Мелкумян, А.Н. Рагимова, В.В. Тарасова // Студенческий вестник. – 2019. – № 2-1. – С. 45-48.

48. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор) / Е.А. Горбатова, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. - № 1. – С. 119-123.

49. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU / О.С. Гилёва, Е.В. Халилаева, Т.В. Либик [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 104-1090.

50. Молочкова, Ю.В. Синдром Гриншпана – Потекаева / Ю.В. Молочкова, В.А. Молочкова, Д.С. Изварина // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 6. – С. 50-53.

51. Морфологическая характеристика процесса репаративной регенерации слизистой полости рта при различных способах ее стимуляции / С.В. Поройский, И.В. Фирсова, А.В. Поройская, Ю.А. Македонова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 15-20.

52. Олисова, О.Ю. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем / О.Ю. Олисова, В.В. Чикин, А.А. Минеева. – М., 2015. – 166 с.

53. Опыт применения локальной гипотермии в комплексном лечении красного плоского лишая полости рта / И.В. Фирсова, В.Ф. Михальченко, Ю.М. Федотова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 109-114.

54. Орехова, Л.Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть I / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова, А.А. Ладыко // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 4 (89). – С. 44-47.

55. Орехова, Л.Ю. Модель развития, профилактики и лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Часть II / Л.Ю. Орехова, М.В. Осипова, А.А. Ладыко // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 1 (90). – С. 57-62.

56. Особенности иммунного статуса у больных с разными клиническими формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова, И.А. Мирсаяпова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 128-34.

57. Особенности иммунологической реактивности больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / В.П. Бикмурзин, Л.А. Балябина, И.А. Гимранова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 24-28.

58. Особенности распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем / И.И. Захур, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1(61). – С. 38-41.

59. Особенности состава микробиоты полости рта на фоне классических и опосредованных кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта / И.Н. Усманова, И.А. Галимова, Р.Ф. Хуснаризанова [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 91-99.

60. Отдаленные результаты применения метода криоанальгезии в комплексном лечении стомалгии / Т.Н. Улько, С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, Л.Ю. Побединская // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 44.

61. Оценка качества жизни пациентов с плоским лишаем эрозивно-язвенной формы / Е.В. Лобачева, Л.А. Итарова, Е.А. Горбатова [и др.] // Российская стоматология. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 54-56.

62. Оценка уровня онкологической настороженности в системе онкостоматологической профилактики / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Е.В. Казанцева, Э.С. Кодзаева // Dental Forum. – 2019. – № 4 (75). – С. 28-29.

63. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта / И.Н. Халявина, О.С. Гилева, Т.В. Либик [и др.] // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 13-16.

64. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики / А.Е. Пурсанова, Л.Н. Казарина, У.Г. Гулян, Е.В. Серхель // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 151.

65. Перламутров, Ю.Н. Особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при папилломавирусной инфекции / Ю.Н. Перламутров, В.А. Старшина // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 77-82.

66. Перламутров, Ю.Н. Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / Ю.Н. Перламутров, В.А. Старшина, К.Б. Ольховская // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 26, № 2 (401). – С. 40-43.

67. Рабинович, О.Ф. Клиническая картина и диагностика буллезных поражений слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 97-103.

68. Рабинович, О.Ф. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: учебное пособие / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, И.И. Бабиченко. – М.: РАН, 2018. – 80 с.

69. Ранняя диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта с применением флюоресценции / О.В. Бондаренко, С.И. Токмакова, Л.Ю. Побединская, В.А. Сгибнева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 19. – С. 26-28.

70. Рутковская, А.С. Диагностика плоского лишая слизистой оболочки полости рта / А.С. Рутковская, Л.Ю. Александрова, Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2017. – № 2 (67). – С. 2-8.

71. Серикова, О.В. Разработка алгоритмов диагностики форм красного плоского лишая прогнозирования течения заболевания / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, Н.А. Соболева // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2017): сборник трудов III международной конференции и молодежной школы. – Самара, 2017. – С. 1219-1221.

72. Серикова, О.В. Физические методы в лечении пациентов с проявлениями красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта / О.В. Серикова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 9. – С. 140-144.

73. Силантьева, Е.Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия при диагностике доброкачественных новообразований и предраковых заболеваний челюстно-лицевой области / Е.Н. Силантьева, А.В. Анохина // Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи: сборник трудов Национального конгресса с международным участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О. П. Чудакова. – Минск, 2022. – С. 451-456.

74. Силантьева, Е.Н. Онкоскрининг заболеваний слизистой оболочки рта / Е.Н. Силантьева, А.И. Заболотный // Наука и инновации - современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. – М., 2021. – С. 61-67.

75. Снарская, Е.С. Клинические фенотипы красного плоского лишая и транснозологические психосоматические коморбидные состояния / Е.С. Снарская, И.Ю. Дороженок, М.В. Михайлова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 27. – С. 26-30.

76. Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта: пат. 2789238 от 31.01.2023г. Рос Федерация / Усманова И.Н., Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р., Лебедева А.И., Туйгунов М.М., Лакман И.А., Борцова Ю.Л., Сенина В.О., Юнусова Р.Д. - Заявка № 2022125655 от 30.09.2022; Бюлл. № 4, с. 18.

77. Способ местного лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта: пат. 2790528 от 22.02.2023г. Рос. Федерация / Усманова И.Н., Хуснаризанова Р.Ф., Шангареева А.И., Юнусова Р.Д., Сенина В.О. - Заявка 2022106381, 10.03.2022 Бюлл. № 6, с. 13

78. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой полости рта / С.В. Поройский, Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова, Н.Н. Триголос // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65). – С. 97-101.

79. Сравнительная характеристика микрососудистого тонуса в динамике лечения больных красным плоским лишаем слизистой полости рта. / С.В. Поройский, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова, А.В. Поройская // Стоматология. – 2019. – № 3. – С. 18.

80. Сравнительная характеристика эффективности применения современных методов лечения в геронтостоматологии / И.В. Фирсова, С.В. Поройский, Ю.А. Македонова, А.В. Поройская // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 3 (59). – С. 33-36.

81. Старикова, И.В. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта / И.В. Старикова, Т.Н. Радышевская // Colloquium-journal. – 2018. – № 7. – С. 36-38.
82. Степанов, М.А. Хирургическое лечение лихеноидных поражений челюстно-лицевой области с помощью высокоинтенсивных лазеров : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Степанов Михаил Александрович. – М., 2020. – 24 с.
83. Степанова, Т.Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т.Ю. Степанова, А.В. Тимофеева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?Id=25212> (Дата обращения: 06.02.2023).
84. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилёва, Т.В. Либик, Е.В. Хачилаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 6-11.
85. Студеникин, Р.В. Оценка качества жизни пациентов в стоматологии с помощью компьютерной программы / Р.В. Студеникин, О.В. Серикова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. – Т. 19, № 12. – С. 234-239.
86. Тиунова, Н.В. Опыт применения препаратов на основе коллагена в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Н.В. Тиунова, Ю.Л. Васильев // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 8 (345). – С. 21-24.
87. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 104-119.
88. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор) / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Лечебное дело. – 2021. – № 4. – С. 140-147.

89. Тлиш, М.М. Транскраниальная электростимуляция и анксиолитик фабомотизол в комплексной терапии больных красным плоским лишаем / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Врач. – 2022. - № 5. – С. 83-88.

90. Усманова, И.Н. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Усманова Ирина Николаевна. – Уфа, 2016. – 267 с.

91. Фазылова, Ю.В. Современные принципы лечения проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта / Ю.В. Фазылова, Р.Р. Фатихова, С.Л. Блашкова // Молодой ученый. - 2018. - № 24 (210). - С. 289-293.

92. Федеральные клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов 2020 / сост.: А.А. Кубанов, Ю.Н. Перламутров, О.Ю. Олисова [и др.]. Доступно по: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (Дата обращения: 02.02.2022).

93. Федотова, Ю.М. Сравнительная характеристика эффективности биоадгезивных препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем полости рта: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.01.14 / Федотова Юлия Михайловна. – Волгоград, 2020. – 24 с.

94. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем / И.И. Захур, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2018. – № 4 (60). – С. 7-11.

95. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем / И.В. Анисимова, Л.Ю. Золотова, Л.М. Ломиашвили, Л.А. Симонян // Проблемы стоматологии. – 2018. – № 1 (14). – С. 5-10.

96. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта / С.В. Поройский, И.В.

Фирсова, Ю.А. Македонова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 96-99.

97. Щава, С.Н. Сочетание красного плоского лишая с двумя онкологическими заболеваниями у одной пациентки (клинический случай) / С.Н. Щава, И.Н. Иванова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 847-849.

98. Экспериментально-клиническое исследование эффективности препаратов, содержащих растительные компоненты, при лечении пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта / И.В. Кулик, Л.В. Миргородская, И.К. Евсеева [и др.] // Пародонтология. – 2017. – № 2. – С. 72-76.

99. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу / А.В. Михальченко, Ю.М. Федотова, В.Ф. Михальченко, Е.А. Медведева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 80-83.

100. Эффективность топического применения мукоадгезивных препаратов при лечении красного плоского лишая полости рта / И.В. Фирсова, Ю.М. Федотова, С.В. Поройский [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1 (69). – С. 59-64.

101. A modern view on the etiology and pathogenesis of lichen planus and lichenoid lesions of the oral mucosa / O. Guryevskaya, I. Usmanova, Z. Hismatullina [et al.] // Acta Problem. Dent. – - 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 5-13.

102. A proof of concept pilot trial of probiotics in symptomatic oral lichen planus (CABRIO) / E. Marlina, R.N. Goodman, V. Mercadante [et al.] // Oral Dis. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 2155-2167.

103. A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1% and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus / P. Chauhan, D. De, S. Handa [et al.] // Dermatol. Ther. – 2018. – Vol. 31. – P. e12563.

104. A study of prevalence of autoantibodies in patients with lichen planus from Mumbai, India / K.D. Rambhia, V. Kharkar, V. Pradhan [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2018. – Vol. 84. – P. 667-671.
105. A study of serum cortisol levels in patients with lichen planus / S. Subhash, R.S. Bindu, P.S. Nair, A.E. George // *J. Skin Sex. Transm. Dis.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-6.
106. AbuHilal, M. Treatment of recalcitrant erosive oral lichen planus and desquamative gingivitis with oral apremilast / M. AbuHilal, S. Walsh, N. Shear // *J. Dermatol. Case Rep.* – 2016. - № 10. – P. 56–7.
107. Adamo, D. Psychological profiles in patients with symptomatic reticular forms of oral lichen planus: A prospective cohort study / D. Adamo // *J. Oral Pathol. Med.* – 2017. – Vol. 46, № 9. – P. 810–16.
108. Alrashdan, M.S. Oral lichen planus: a literature review and update / M.S. Alrashdan, N. Cirillo, M. McCullough // *Arch. Dermatol. Res.* – 2016. – Vol. 308. – P. 539–51.
109. Alsarraf, A. The gingival oral lichen planus: A periodontal-oral medicine approach / A. Alsarraf, K. Mehta, N. Khzam // *Case Rep. Dent.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–4.
110. Antioxidant therapy for patients with oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / J. Bao, C. Chen, J. Yan [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1030893.
111. Apremilast in oral lichen planus—a multicentric, retrospective study / L. Perschy, F. Anzengruber, K. Rappersberger [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2022. – Bd. 20. – S. 343–6.
112. Baek, K. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? / K. Baek, Y. Choi // *Mol. Oral Microbiol.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 22-28.
113. Baricitinib: therapeutic potential for moderate to severe atopic dermatitis / L. Calabrese, D. Malvaso, A. Chiricozzi [et al.] // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2020. – Vol. 29, № 10. – P. 1089-1098.

114. Bullous oral lichen planus with extensive cutaneous lesions! / S.R. Misra, S.K. Laxmi, A. Rai [et al.] // *Oral Oncol.* – 2022. – Vol. 126. – P. 105722.
115. *Candida albicans* induces TLR2/MyD88/NF- κ B signaling and inflammation in oral lichen planus-derived keratinocytes / J. Liu, F. Geng, H. Sun [et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 780-786.
116. Characterization of intratissue bacterial communities and isolation of *Escherichia coli* from oral lichen planus lesions / K. Baek, J. Lee, A. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3495.
117. Comparative analyses of the subgingival microbiome in chronic periodontitis patients with and without gingival erosive oral lichen planus based on 16S rRNA gene sequencing / H. Liu, H. Chen, Y. Liao [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9995225.
118. Comparative evaluation of the salivary and buccal mucosal microbiota by 16S rRNA Sequencing for Forensic Investigations / S. Wang, F. Song, H. Gu [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 777882.
119. Current review of connections between lichen planus and mental disorders / K. Cholewa, K. Mitas, B. Zaremba [et al.] // *J. Educ. Health Sport.* – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 57-65.
120. Dalirsani, Z. Treatment of plaque-like oral lichen planus with CO2 laser / Z. Dalirsani, S.A. Seyyedi // *Indian J. Dermatol.* – 2021. – Vol. 66, № 6. – P. 698-703.
121. DeAngelis, L.M. The immunopathogenesis of oral lichen planus. Is there a role for mucosal associated invariant T cells? / L.M. DeAngelis, N. Cirillo, M.J. McCullough // *J. Oral Pathol. Med.* – 2019. – Vol. 48, № 7. – P. 552-9.
122. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture / E. Caselli, C. Fabbri, M. D'Accolti [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 120.
123. Diagnosis and management of oral lichen planus - Review / N. Gururaj, P. Hasinidevi, V. Janani, T. Divynadaniel // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 383-393.

124. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology / Y.S.L. Cheng, A. Gould, Z. Kurago [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016. – Vol. 122, № 3. – P. 303.
125. Diagnostic criteria of oral lichen planus: a narrative review / D.I. Rotaru, D. Sofineti, S.D. Bolboacă, A.E. Bulboacă // *Acta Clin. Croat.* – 2020. – Vol. 59, № 3. – P. 513-522.
126. Dysbiosis of oral buccal mucosa microbiota in patients with oral lichen planus / Y. He, D. Gong, C. Shi [et al.] // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 674-682.
127. Dysbiosis of saliva microbiome in patients with oral lichen planus / F.Y. Yu, Q.Q. Wang, M. Li [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 75.
128. Dysbiotic salivary microbiota in dry mouth and primary Sjögren's syndrome patients / S. Rusthen, A.K. Kristoffersen, A. Young [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. e0218319.
129. Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: a phase 2 randomized clinical trial / M.T. Brennan, L.S. Madsen, D.P. Saunders [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2022. – Vol. 51. – P. 86–97.
130. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial / T. Kumar, N. Arora, G. Puri [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 51-54.
131. Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus / S. Mirza, N. Rehman, A. Alrahlah [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2018. – Vol. 21. – P. 404–8.
132. Endothelium dysfunction as the predictor of oral lichen planus / I.V. Firsova, J.A. Makedonova, A.N. Popova [et al.] // *J. Int. Dent. Med. Res.* – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 997-1003.

133. Evaluation of the distribution of candida species in patients with dysplastic and nondysplastic oral lichen planus lesions / F. Rezazadeh, M. Beirami, Z. Zareshahrabadi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 8100352.
134. Gold dental implant-induced oral lichen planus / T.F. Rasul, J. Anderson, D.R. Bergholz [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e21852.
135. Husein-ElAhmed, H. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment / H. Husein-ElAhmed, U. Gieler, M. Steinhoff // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – P. 1847–62.
136. Hydroxychloroquine - a new treatment option for erosive oral lichen planus / S.C. Raj, D. Baral, L. Garhnayak [et al.] // *Indian J. Dent. Res.* – 2021. – Vol. 32. – P. 192–8.
137. Immune mechanisms in oral lichen planus / A. El-Howati, M.H. Thornhill, H.E. Colley, C. Murdoch // *Oral Dis.* – 2022. – Vol. 59. – P. 174-179.
138. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies / G. Lodi, M. Manfredi, V. Mercadante [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 2, № 2. - CD001168.
139. Ismail, F.F. Clinical healing of erosive oral lichen planus with tildrakizumab implicates the interleukin-23/interleukin-17 pathway in the pathogenesis of lichen planus / F.F. Ismail, R. Sinclair // *Australas J. Dermatol.* – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. e244-e245.
140. Keller, M.K. Randomized pilot study on probiotic effects on recurrent candidiasis in oral lichen planus patients / M.K. Keller, C. Kragelund // *Oral Dis.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 1107-1114.
141. Kragelund, C. The oral microbiome in oral lichen planus during a 1-year randomized clinical trial / C. Kragelund, M.K. Keller // *Oral Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 327-338.
142. Kurago, Z.B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview / Z.B. Kurago // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016. – Vol. 122, № 1. – P. 72-80.

143. Lu, S.L. Clinical characteristics and analysis of familial oral lichen planus in eight Chinese families / S.L. Lu // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 2281–4.
144. Ma, Z.S. Testing the Anna Karenina Principle in human microbiome-associated diseases / Z.S. Ma // *iScience.* – 2020. – Vol. 23, № 4. – P. 101007.
145. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data / S.M. Aghbari, A.I. Abushouk, A. Attia [et al.] // *Oral Oncol.* – 2017. – Vol. 68. – P. 92–102.
146. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 565 Japanese patients / F. Tsushima, J. Sakurai, A. Uesugi [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2021. – Vol. 21. – P. 298.
147. Mark Welch, J.L. Oral microbiome geography: micron-scale habitat and niche / J.L. Mark Welch, S.T. Ramirez-Puebla, G.G. Borisy // *Cell Host Microbe.* – 2020. – Vol. 28. – P. 160–168.
148. Menshawy, A. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data / A. Menshawy // *Oral Oncol.* – 2017. – Vol. 68. – P. 92–102.
149. Metataxonomic and metaproteomic profiling of the oral microbiome in oral lichen planus - a pilot study / M. Bankvall, M. Carda-Diéguez, A. Mira [et al.] // *J. Oral Microbiol.* – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 2161726.
150. Microbial community analysis of saliva and biopsies in patients with oral lichen planus / X. Wang, Z. Zhao, N. Tang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 629.
151. Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer [et al.] // *Microbiome.* – 2020. – № 8. – P. 103.
152. Microbiome landscape of lesions and adjacent normal mucosal areas in oral lichen planus patient / J. Chen, K. Liu, X. Sun [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 992065.

153. Mikhael, N.W. Elevation of serum SSCCAII in cutaneous and oral lichen planus: missing link for hidden carcinogenic potential? / N.W. Mikhael, W.A. El Latif, D.M. Elhabak // *Indian J. Dermatol.* – 2021. – Vol. 66, № 3. – P. 329.
154. Mitchell, K. Systematic Review of Lichen Planus Pigmentosus in Children / K. Mitchell, N. Silverberg // *J. Drugs Dermatol.* – 2022. – Vol. 21, № 8. – P. 850-853.
155. Multi-omics analysis reveals the effects of microbiota on oral homeostasis / H. Long, L. Yan, J. Pu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1005992.
156. Multivariant lichen planus of lips and gingiva: report of a case and a review / S.M. Rekha, A.B. Annigeri, S.R. Galgali, P. Jagadish // *Int. J. Oral Health Sci. Adv.* – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 109-15.
157. Niebel, D. Successful treatment of psoriatic arthritis and comorbid annular atrophic lichen planus with etanercept / D. Niebel, D. Wilsmann-Theis, J. Wenzel // *J. Dermatol.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 397-401.
158. Offering an off-label therapeutic algorithm for lichen planus / D. Nussbaum, J. Kalen, J. Zahn, A. Friedman // *J. Drugs Dermatol.* – 2022. – Vol. 21, № 4. – P. 444-446.
159. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management / C.P. Chiang, J. Yu-Fong Chang, Y.P. Wang [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 117, № 9. – P. 756–65.
160. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence / J. Cassol-Spanemberg, M.E. Rodríguez-de Rivera-Campillo, E.M. Otero-Rey [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. e938-e944.
161. Oral lichenoid reaction: an uncommon side effect of rituximab / A. Giudice, F. Liborio, F. Averta [et al.] // *Case Rep. Dent.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 3154856.
162. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis / K.R. Larsen, J.D. Johansen, J. Reibel [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 103.

163. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus / K. Wang, W. Lu, Q. Tu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 22943.
164. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review / R. Pippi, U. Romeo, M. Santoro [et al.] // *Oral Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 226-34.
165. Randomized clinical trial of topical dexamethasone vs. cyclosporine treatment for oral lichen planus / M. Georgaki, E. Piperi, V.-I. Theofilou [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2022. – Vol. 27. – P. e113–24.
166. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review / M. Giuliani, G. Troiano, M. Cordaro [et al.] // *Oral Dis.* – 2019. – Vol. 25. – P. 693–709.
167. Role of mast cells in oral lichen planus and oral lichenoid reactions / S. Ramalingam, N. Malathi, H. Thamizhchelvan [et al.] // *Autoimmune Dis.* – 2018. – Vol. 2018. - DOI:10.1155/2018/7936564.
168. Sender, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLoS Biol.* – 2016. – Vol. 14. – P. e1002533.
169. Structural analysis of salivary bacterial and fungal microbiome in oral lichen planus patients / C.X. Yan, K. Wang, B. Zhang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 53, № 2. – P. 274-280.
170. Study on the role of salivary flora and NF- κ B inflammatory signal pathway in oral lichen planus / S. Deng, Y. Xu, X. Wang [et al.] // *Inflammation.* – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 994-1008.
171. The effect of mouthrinse with 0.05% dexamethasone solution on the oral bacterial community of oral lichen planus patients: prospective pilot study / J.-K. Ku, S.-Y. Park, K.-G. Hwang, P.-Y. Yun // *Appl. Sci.* – 2021. – Vol. 11, № 14. – P. 6286.
172. The human microbiome in immunobullous disorders and lichen planus / M. Karimova, D. Moyes, M. Ide, J.F. Setterfield // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2022. – Vol. 47, № 3. – P. 522-528.

173. The oral fungal mycobiome: Characteristics and relation to periodontitis in a pilot study / B.A. Peters, J. Wu, R.B. Hayes, J. Ahn // *BMC Microbiol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 157.
174. The presence of bacteria within tissue provides insights into the pathogenesis of oral lichen planus / Y.S. Choi, Y. Kim, H.J. Yoon [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 29186.
175. Tongue microbiome in children with autism spectrum disorder / A. Abdulhaq, E. Halboub, H.E. Homeida [et al.] // *J. Oral Microbiol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1936434.
176. Tongue microbiota and oral health status in community-dwelling elderly adults / M. Asakawa, T. Takeshita, M. Furuta [et al.] // *Mosphere.* – 2018. – № 3. – P. e00332-18.
177. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis / S.-L. Sun, J.-J. Liu, B. Zhong [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 181. – P. 1166–76.
178. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate / V. Lajevardi, S.Z. Ghodsi, Z. Hallaji [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2016. – Bd. 14. – S. 286–93.
179. Treatment of oral erosive lichen planus with upadacitinib / R. Balestri, R. Bortolotti, G. Rech [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2022. – Vol. 158, № 4. – P. 457–458.
180. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial / N. Samiee, A. Taghavi Zenuz, M. Mehdipour, J. Shokri // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 6, № 5. – P. 506-511.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2789238

СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
РА

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Усманова Ирина Николаевна (RU), Гурьевская Ольга Анатольевна (RU), Хисматуллина Зарема Римовна (RU), Лебедева Анна Ивановна (RU), Туйгунов Марсель Маратович (RU), Лакман Ирина Александровна (RU), Борцова Юлия Львовна (RU), Сенина Валерия Олеговна (RU), Юнусова Рита Дамировна (RU)*

Заявка № 2022125655

Приоритет изобретения 30 сентября 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 31 января 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 30 сентября 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68e80077b14c4910a94aebd24145a5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.07.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2790528

**СПОСОБ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-
ЯЗВЕННОЙ ФОРМЫ ПЛОСКОГО ЛИШАЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Усманова Ирина Николаевна (RU), Гурьевская Ольга Анатольевна (RU), Хисматуллина Зарема Римовна (RU), Хуснарязанова Рауза Фазыловна (RU), Шангареева Алия Ирековна (RU), Юнусова Рита Дамировна (RU), Сенина Валерия Олеговна (RU)*

Заявка № **2022106381**

Приоритет изобретения **10 марта 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **22 февраля 2023 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **10 марта 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

